

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vera M. Kovačević

UTICAJ LAPAROSKOPSKE CISTEKTOMIJE
ENDOMETRIOMA NA REZERVU JAJNIKA

Doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Vera M. Kovačević

IMPACT OF LAPAROSCOPIC
CYSTECTOMY OF ENDOMETRIOMA ON
OVARIAN RESERVE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

MENTOR:

Prof dr Ana Mitrović Jovanović, redovni profesor na Katedri Ginekologije i akušerstva, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof dr Biljana Kastratović Kotlica, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Univerzitet u Beogradu
2. Prof dr Mladenko Vasiljević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Univerzitet u Beogradu
3. Prof dr Tihomir Vejnović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane: _____

Profesorki Ani Mitrović Jovanović, mentoru i mom učitelju, iskreno se zahvaljujem na prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj podršci, koju je pružala sve vreme izrade doktorata.

Profesoru Goranu Trajkoviću, na moju veliku žalost prevremeno preminulom, dugujem neizmernu zahvalnost za edukaciju, uvođenje u svet naučno-istraživačkog rada, za to što je verovao u naš projekat, za podršku koju je pružao sve vreme izrade doktorata.

Podršku i stručnu pomoć, uz veliku zahvalnost dugujem svom prvom mentoru doktoru Luki Anđeliću, na prijateljskoj i stručnoj podršci svo vreme tokom izvođenja studije, za to što je iskreno verovao u naš projekat.

Podrška, pomoć i nesebični podsticaj moje porodice u toku izrade ovog rada, bili su za mene od najvećeg značaja.

Uticaj laparoscopske cistektomije endometrioma na rezervu jajnika

Vera M. Kovačević

REZIME:

Cilj: Laparaskopska cistektomija primenom tehnike „ljušćenja“ kapsule dovodi do klinički značajnog smanjenja rezerve jajnika.

Proceniti rezervu jajnika kod žena sa endometriotičnom cistom jajnika prečnika ≥ 4 cm, pre i nakon laparoscopskog uklanjanja endometriotične ciste, primenom tkz. tehnike „ljuštenja“ kapsule uz korišćenje bipolarnе struje za uspostavljanje hemostaze. Ispitati oštećenje rezerve jajnika kroz određivanje vrednosti Antimilerovog hormona (AMH) u serumu pre same operacije, kao i 6, 12 meseci nakon operacije. Ispitati uticaj cistektomije na endokrinološku funkciju jajnika procenjeno kroz određivanje koncentracije Folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i Estradiola (E2) u serumu pre operacije, kao i 6, 12 meseci nakon laparoscopske operacije.

Metodologija: Ispitivanje po tipu prospektivne, kohortne studije, koje je sprovedeno na Odeljenju za ginekologiju i akušerstvo Opšte bolnice u Subotici, od februara 2013. do novembra 2016. godine. Studija je uključila 54 pacijentkinje reproduktivne životne dobi između 18 i 42 godine, sa redovnim menstrualnim ciklusima između 25-35 dana. Kod svih pacijentkinja je preoperativno, ultrazvučno ustanovljeno postojanje cistične formacije koja izgledom odgovara endometriotičnoj cisti prečnika ≥ 4 cm, kod 37 pacijentkinja (n=37) na jednom a kod 17 pacijentkinja (n=17) na oba jajnika. Laparoscopskim i histopatološkim pregledom je kod svih pacijentkinja potvrđena dijagnoza endometriotične ciste. Rezerva jajnika procenjivana je preoperativno od 3-5 dana menstrualnog ciklusa, kroz određivanje vrednosti Folikulostimulirajućeg hormona (FSH), Estradiola (E2) i Antimullerovog hormona (AMH) iz uzorka krvi kao i 6 i 12 meseci postoperativno. Laparoscopska cistektomija je rađena u opštoj anesteziji u kasnoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Laparoscopska cistektomija je rađena na sledeći način: nakon identifikacije ravni klivaža, zid ciste je odvojen tehnikom „ljušćenja“ od okolnog zdravog, okružujućeg tkiva jajnika uz upotrebu dva atraumatska zupčasta forcepsa primenom pokreta trakcije i kontra-trakcije uz očuvanje hilusa jajnika. Dobijen materijal je poslat na histopatološki pregled. Hemostaza je uspostavljana primenom struje snage oko 25 W, uz upotrebu bipolarnog forcepsa na ležište ciste. Stepен težine

endometrioze određivan je prema revidiranoj klasifikaciji Američkog udruženja za reproduktivnu medicinu (ASRM), (1). Za smanjenu rezervu jajnika postoperativno je korišćen Bologna kriterijum iz 2011. godine (2), prema kome se za smanjenu rezervu jajnika uzima broj antralnih folikula ($AFC \leq 5-7$) ili vrednost AMH u serumu $< 0,5-1$ ng/mL. Odmah nakon operacije, pacijentkinjama je predložena kontinuirana primena bilo Gonadotropin rilizing hormon agonist-a (GnRHa), (GnRHa a 3.75 mg s.c. 1x1 na 28 dana tokom 6 meseci) ili oralnih kontraceptivnih tableta (12mg dienogest + 0.03 mg ethynil-estradiola), (kontinuirano tokom šest meseci nakon operacije) koje je primilo 31 odnosno 18 pacijentkinja, u cilju postoperativnog medikamentoznog lečenja endometrioze. Pet pacijentkinja postoperativno nije primilo medikamentoznu terapiju. Šest meseci nakon operacije, od 3-5 dana prvog spontanog ciklusa, određivana je vrednost AMH, FSH i estradiola u serumu, kao i 12 meseci nakon laparoskopije. U periodu između 6 i 12 meseci nakon prve laparoskopije pacijentkinje nisu primale nikakvu terapiju. Sve operacije su urađene od strane jednog iskusnog endoskopičara, koji ima preko 20 godina iskustva u endoskopskoj hirurgiji. Pacijentkinjama koje su bile zainteresovane za zatrudnjivanje predloženo je da odmah pokušaju da zatrudne prirodnim putem, date su im smernice kako da prate ovulaciju. Ni kod jedne pacijentkinje koja je spontano zatrudnela nije primenjena stimulacija ovulacije sa Klomifen citratom ili gonadotropinima. Nijedna pacijentkinja nije ostvarila trudnoću primenom intrauterine inseminacije. Svim pacijentkinjama je predočena mogućnost uključivanja u IVF postupak. Pacijentkinje koje su zatrudnele praćene su ambulantno kod nadležnih ginekologa uključenih u studiju ili su telefonskim putem održavale kontakt sa lekarima uključenim u studiju.

Statistička analiza: U ovom radu urađena je deskriptivna analiza podataka koja je numerički i grafički prikazana. Testiranje između varijabli vršeno je preko t-testa sa nivoom značajnosti (alfa nivo=0.05). Druga vrsta podataka je rađena preko neparametarskih χ^2 statističkih testova na nivou greške (alfa nivo=0.05). Korelaciona analiza između varijabli je rađena preko Spearman testa na nivou značajnosti 0,05 i 0,01. Uticaj pojedinih nezavisnih varijabli na zavisne varijable je rađen preko modela proste linearne krivolinijske parabolne ili hiperbolične regresione analize. U modelima su definisani koeficijenti korelacije, determinacije kao i standardne greške definisanih funkcija. Svaki model je testiran preko ANOVA testova kojima smo definisali statističku značajnost testiranih regresionih modela. Svi regresioni modeli su grafički predstavljeni i komentarisani. Uticaj više nezavisnih varijabli na zavisne varijable je rađen preko multivarijantne regresione analize gde su sve varijable testirane, određena je vrednost koeficijenata kao i njihova greška. Ovaj rad je rađen u statističkim softverima SPSS verzija 23 i STATISTICA.

Rezultati: Prikazani su rezultati 54 pacijentkinje od kojih je 37 (68.5%) imalo jednostranu a 17 (31.5%) obostranu endometriotičnu cistu na jajniku. Prosečna starost pacijentkinja u vreme operacije bila je 30.3 ± 4.5 godina. Težina endometrioze određena je prema revidiranoj Klasifikaciji Američkog udruženja za reproductivnu medicinu (ASRM), prosečna težina endometrioze bila je 49.7 ± 24.1 . Prosečan indeks telesne mase (BMI) iznosio je $21.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$.

Rezultati naše studije pokazali su da je došlo do značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 ($p < 0.001$) i 12 meseci ($p < 0.001$) nakon operativnog lečenja endometriotičnih cisti jajnika. Nije došlo do značajne razlike u vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja ($p = 0.285$).

Pre operacije kao i 6 i 12 meseci nakon operacije, koncentracije AMH u serumu iznosile su: 3.07, 1.29 i 1.46 ng/mL. Kod pacijentkinja sa jednostranom endometriotičnom cistom, median vrednost AMH u serumu bila je 3.31, 1.43 i 1.72 ng/mL, dok je kod pacijentkinja sa obostranom endometriotičnom cistom jajnika bila 2.55, 0.98 i 0.89 ng/mL.

Laparoskopska cistektomija endometriotične ciste jajnika dovela je do smanjenja vrednosti AMH u serumu a samim tim i rezerve jajnika za $53.27 \pm 38.2\%$ i $49.43 \pm 38.3\%$ 6 odnosno 12 meseci nakon operacije.

Univarijantnim regresionim modelom pokazano je da su najznačajniji prediktori vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste bazalna vrednost AMH u serumu, životna dob pacijentkinje i obostrana endometriotična cista.

Multivarijantnom regresionom analizom u kojoj je vrednost AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operacije bila zavisna varijabla, pokazano je da od ove tri prediktora rezerve jajnika, jedini značajno precizni prediktor bila bazalna vrednost AMH u serumu. Nijedan od oslalih prediktora nije bio povezan sa relativnim padom vrednosti AMH u serumu 12 meseci nakon operacije.

Od ukupno 54 pacijentkinje, uključene u studiju, 31 pacijentkinja je bila zainteresovana za trudnoću (57.40 %) neposredno nakon operativnog lečenja. Do trudnoće je došlo kod 22 od 31 pacijentkinje (70.96%) zainteresovane za trudnoću. 16 žena (51.61%) žena ostvarilo je trudnoću spontanim putem, a 6 žena uz pomoć IVF-a (19.35%). Jedan od ovih žena prvu trudnoću ostvarila je uz pomoć IVF-a dok je do druge trudnoće dve godine kasnije došlo prirodnim putem.

Od 31 (57.4%) pacijentkinje od ukupno 54 uključene u studiju koje su nakon operativnog lečenja bile zainteresovane za trudnoću, petnaest pacijentkinja (48.38%) koje su zatrudnele i rodile živo dete bilo je u grupi ≤ 30 godina starosti; pet pacijentkinja (16.12%) je bilo u grupi od 31 do 35 godina starosti. Dve pacijentkinje (6.45%) koje su bile u grupi žena ≥ 35 godina starosti ostvarile su trudnoću koja je rezultirala rađanjem živog deteta. Na osnovu rezultata naše studije možemo da zaključimo da postoji značajna razlika između starosti pacijentkinje i stope živorođenja ($U=34.5$; $p=0.001$).

Ukupan broj živorođene dece 22 od 31 (70.96%) pacijentkinje koje su bile zainteresovane za trudnoću (iz spontane trudnoće i putem BMPO) iznosi 37 deteta.

Zaključci: Zasnovano na rezultatima naše studije, zaključili smo da laparoskopsko hirurško lečenje endometriotične ciste primenom tehnike "ljušćenja" uz upotrebu bipolarnе struje za uspostavljanje hemostaze dovodi do neizbežnog i neželjenog oštećenja rezerve jajnika u pacijentkinja sa jednostranom i/ili obostranom endometriotičnom cistom jajnika. Do pada u rezervi jajnika dolazi odmah nakon operacije. Značajni prediktori vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operacije su: bazalna vrednosti AMH u serumu, starost pacijentkinje kao i prisustvo obostrane endometriotične ciste. Na osnovu rezultata našeg istraživanja možemo zaključiti da su starost pacijentkinje i vrednost AMH u serumu najvažniji prediktori fertilne sposobnosti žene. Ovi nalazi moraju da se uzmu u obzir posebno kada imamo pacijentkinju koja je starije životne dobi ili sa obostranom endometriotičnom cistom, a koja je zainteresovana za očuvanje svoje fertilnosti. Na osnovu radova koji su do sada publikovani i zaključka ove disertacije može se očekivati korigovanje operativnog pristupa, operativne tehnike i izvora energije koji se koristi za uspostavljanje hemostaze a sve u cilju očuvanja rezerve jajnika i fertilne sposobnosti žena.

KLJUČNE REČI: Endometriotična cista, laparoskopija, ovarijalna rezerva, Anti-Mullerov hormon.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija sa perinatologijom i neonatologijom

UDK br:

SUMMARY:

Objective: Laparoscopic endometrioma “stripping” surgery leads to a clinically significant decrease in ovarian reserve. To investigate the ovarian reserve in women with endometrioma ≥ 4 cm before and after laparoscopic endometrioma „stripping“ surgery using bipolar current to achieve hemostasis. Damage to the ovarian reserve will be examined by measuring AMH concentration, before the operation and 6 and 12 months after the operation. To investigate the effect of cystectomy of endometrioma on endocrine function assessed by measuring concentration of Follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2) in serum before and 6- and 12 months after the operation.

Methods and materials: This prospective cohort study was conducted in the General Hospital, Subotica, Serbia, from February 2013. to November 2016. Study included 54 patients of reproductive age from 18 - 42 years of age, with regular menstrual periods ranging from 25 to 35 days. In all of these patients endometrioma in total diameter ≥ 4 cm was diagnosed by transvaginal ultrasound examination, in 37 patients (n=37) unilateral and in 17 patients (n=17) bilateral endometriomas. The ovarian reserve of the patients was determined by measuring serum levels of AMH, FSH and estradiol in the early follicular phase of their spontaneous menstrual cycle from the 3rd to the 5th day before surgery, as well as 6 and 12 months after laparoscopic endometrioma stripping surgery using bipolar current to achieve haemostasis. All operations were performed during the late follicular phase of the menstrual cycle. Laparoscopic cystectomy was performed as follows: We performed a diagnostic inspection of the pelvis and abdomen to assess the extend of the disease. Then we lysed the adhaesions and liberated the ovary from its adhaesions and from adhaesions with surrounding organs, if present. Subsequently, if the endometrioma remained unruptured during adhaesion-lysis, we performed an incision of endometrioma at the antimesenteric site of the affected ovary using bipolar cautery, and the endometrioma was drained by means of aspiration of the chocolate content and further extension of the incision into the antemesenteric edge. After identification the cleavage plane, the pseudocapsule was stripped from the healthy surrounding normal ovarian tissue with the use of two atraumatic grasping forceps by means of traction and countertraction. In some cases, the identification of the cleavage plane was difficult because the reactive tissue of the endometrioma was strongly adhered during ovarian-lysis and adhaesion-lysis, the rupture site on the ovaries was the starting point for cyst enucleation. When necessary, haemostasis was achieved by application of a 25-W current with the use of bipolar current on the cyst bed. No suures were placed after endometrioma cystectomy. The severity of endometriosis was

determined according to the revised American Fertility Society classification (1996). All endometrioma specimens obtained from the operations were submitted for a pathological examination. For diminished ovarian reserve was used Bologna criteria (2) according to which the number of antral follicle count (AFC) is taken as the reduced ovarian reserve ($AFC \leq 5-7$) or AMH concentration ($<0.5-1 \text{ ng/mL}$). The patients were discharged on the 2nd day after laparoscopy in the absence of any adverse events. Immediately after surgery, a Gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) or oral contraceptives (2mg dienogest+ 0.03 mg ethinylestradiol) were continuously administered to 31 and 18 patients, respectively, for the postoperative medication. Five patients did not receive any postoperative medication therapy. Six months after the first laparoscopy, on days 3-5 of the first spontaneous menstrual cycle, serum AMH, FSH and estradiol were measured, levels were again measured 12 months after the first laparoscopy. In the period between 6 and 12 months after the operation, the patients did not receive any therapy. All the operations were performed by the same gynaecologist, who had more than 20 years of experience in laparoscopic surgery.

Patients who were interested in getting pregnant were suggested to try to conceive immediately after the surgery, they were given an advice on ovulation. Women who became pregnant spontaneously did not receive any stimulation of ovulations with clomiphene citrate or gonadotrophins. No intrauterine insemination was given to any patient. All patients were presented with the possibility of inclusion in the in vitro fertilisation procedure. Patients who became pregnant were followed on an outpatient clinic by the competent gynecologists involved in the study or maintained telephone contact with the physicians involved in the study.

Statistical analysis: Descriptive statistics, including the means and standard deviations of continuous variables, percentage changes in repeated measures, and frequency counts of categorical variables, were used to characterize the study sample. Differences in numeric variables between groups and comparisons of the repeated measurements of AMH, FSH and E2 levels were analyzed by means of repeated-measures analysis of variance with the use of simple contrasts. Spearman rank correlation coefficient was used to assess the relationships between variables. Multivariate regression models were used to determine predictors of the percentage changes in serum AMH levels at month 12. Multivariate regression models included all predictors with P value <0.5 from the univariate analyses. The R environment for statistical computing with ggplot2 package was used to conduct the statistical analyses. The significance level (alpha level) was set to 0.05 (3).

Results: The results of 54 patients are presented of which 37 (68.5%) had unilateral and 17 (31.5%) bilateral ovarian endometrioma. The mean age of the patients at the time of surgery was 30.3 ± 4.5 years. The severity of endometriosis was determined according to the revised American Society for Reproductive Medicine (ASRM), the average severity of endometriosis was 49.7 ± 24.1 . The mean body mass index (BMI) was $21.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$.

The results of our study showed significant decrease in serum AMH level 6 ($p < 0.001$) and 12 months ($p < 0.001$) after laparoscopic cystectomy.

Before and 6 and 12 months after the operation, concentration in the serum AMH were 3.07, 1.29 i 1.46 ng/mL. In patients with unilateral endometrioma, the mean AMH value was 3.31, 1.43 i 1.72 ng/mL, while in patients with bilateral endometriomas was 2.55, 0.98 i 0.89 ng/mL.

Laparoscopic cystectomy of endometrioma led to a decrease in the serum AMH level and ovarian reserve by $-53.27 \pm 38.2\%$ i $49.43 \pm 38.3\%$ 6 and 12 months after the surgery. The univariate regression model showed that the most important predictors of serum AMH values at 6- and 12 months after laparoscopic endometrioma cystectomy were basal AMH concentration, patient age and bilateral endometriomas.

Multivariate regression analysis in which the serum AMH 6- and 12 months after the surgery was a dependent variable showed that of these three ovarian reserve predictors, the only significant accurate predictor was the basal serum AMH level. None of the remaining predictors were associated with a relative decrease in serum AMH 12 months after the surgery.

We determined live birth rate in women wishing to conceive. 31 women (57.4%) (out of 54 who were operated) were interested in achieving pregnancy. 22 (70.96%) women (out of 31) became pregnant and gave birth to a live baby, of which 15 (48.38%) women became pregnant spontaneously and 6 (19.35%) by IVF. One of these women became pregnant first by IVF and gave birth to one live birth and two years she spontaneously conceived and gave birth to another baby.

In the study we found that 31 out of 54 patients (57.4%) who were interested in pregnancy after the surgery, 15 patients (48.38%) who became pregnant and gave a livebirth were in the group ≤ 30 years of age; five (16.12%) were in the group between 31-35 years of age. Two patients (6.45%) were in the group ≥ 35 years had a pregnancy that resulted in livebirth. Based on the results of our study we can conclude that there is a significant difference between the age of the patients and the livebirth rate ($U=34.5$; $p=0.00$).

The total number of live births in 22 (70.96%) of 31 patients who were interested in pregnancy after the surgery (from spontaneous pregnancy and IVF) is 37 children.

Conclusions: Based on the results of our study, we concluded that laparoscopic surgical stripping of endometriomas with the use of bipolar electrocoagulation for hemostasis leads to unwanted and inevitable damage to the ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. The decrease in ovarian reserve occurs immediately after surgery. Significant predictors of serum AMH levels 6 and 12 months after surgery include the baseline serum AMH level, patient age, and bilateral endometriomas. These findings must be considered when treating older patients or patients with bilateral endometriomas who are interested in preserving their fertility. Based on the results of our research we can conclude that the age of patient and the value of AMH in serum are the most important predictors of woman's fertility. Based on the papers published so far and the conclusion of this dissertation, it can be expected to correct the operative approach, operative technique and energy source used to establish haemostasis, all in order to achieve to preserve ovarian reserve and fertility of women.

It can be concluded that changes should be expected in endometrioma treatment either in the operative technique or energy using for achieving haemostasis.

KEY WORDS: Endometrioma, laparoscopy, ovarian reserve, antimullerian hormone.

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Human reproduction, perinatology and neonatology

UDK No:

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Definicija endometrioze i endometriotične ciste jajnika	1
1.2.	Prevalenca endometrioze	2
1.3.	Mehanizam nastanka endometriotične ciste jajnika	2
1.4.	Infertilitet uzrokovan endometriozom i endometriotičnom cistom jajnika	3
1.4.1.	Endometrioza - promene u kvalitetu jajnih ćelija	3
1.4.2.	Donacija jajnih ćelija i endometrioza	5
1.4.3.	Endometrioza - uticaj na funkciju spermatozoida	6
1.5.	Rezerva jajnika i fertilna sposobnost žena	7
1.5.1.	Anatomija jajnika	7
1.5.2.	Fertilna sposobnost žena	8
1.5.3.	Anti-Mullerov hormon (AMH)	8
1.5.4.	Životna dob žene	11
1.6.	FSH i estradiol	12
1.7.	Operativno lečenje endometrioma jajnika	14
1.8.	Operativno lečenje endometriotične ciste i rezerva jajnika	15
1.9.	Trudnoće nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika	16
1.10.	Operativne tehnike	18
1.10.1.	Laparoskopska cistektomija endometriotične ciste jajnika	18
1.10.2.	Laparoskopska operacija endometriotične ciste jajnika u tkz. "tri koraka"	18
1.10.3.	Kombinovana operativna tehnika (ekscizija i ablacija) u lečenju endometriotične ciste jajnika	19
1.10.4.	Ablacija endometriotične ciste primenom Plasma energije	19
1.10.5.	Recidiv endometriotične ciste jajnika	20
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	21

3.	KLINIČKI MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	22
3.1.	Kriterijumi za uključivanje u studiju	22
3.2.	Kriterijumi za isključenje iz studije	22
3.3.	Kriterijumi za smanjenu rezervu jajnika	23
3.4.	Laparoskopska cistektomija endometriotične iste jajnika	23
3.5.	Statistička analiza	25
4.	REZULTATI	26
4.1.	Trudnoće nakon operativnog lečenja endometrioma	39
4.1.1.	Uticaj starosti žene na stopu živorođenja	39
4.1.2.	Uticaj vrednosti AMH na broj živorođene dece	41
4.1.3.	Uticaj vrednosti estradiola na živorođenje	52
4.1.4.	Uticaj vrednosti FSH na živorođenje	54
4.1.5.	Uticaj vrednosti TMJ CA 125 na živorođenje	60
5.	DISKUSIJA	71
6.	ZALJUČCI	95
7.	LITERATURA	96

1. UVOD

1.1. Definicija endometrioze i endometriotične ciste jajnika

Endometrioza je bolest koju karakteriše prisustvo tkiva (žlezda i strome), nalik materičnoj sluzokoži izvan materične duplje što izaziva hroničnu inflamatornu reakciju (1).

Prvi opis endometrioze dao je Carl von Rokitansky davne 1860 godine, ali i dan danas, 150 godina kasnije endometrioza ostaje enigma (2). Endometriozom su najčešće zahvaćeni jajnici, viđa se na prednjem i zadnjem špagu (cul-de-sacs), utero-sakralnim ligamentima, na zadnjoj strani materice i širokih materičnih veza. Endometriotične lezije mogu da se manifestuju u vidu peritonealnih lezija, površinskih implanata ili endometriotičnih cisti na jajniku ili u vidu duboko infiltrirajuće bolesti (3). Endometrioza može da se manifestuje simptomima kao što su intermenstrualno krvarenje, bolni ciklusi (dysmenorrhoea), bolni odnosi (dyspareunia), bolna defekacija (dyschezia), bolno mokrenje (dysuria) (4). Bol u karlici može da se ispolji i pre početka menstrualnog ciklusa. Postoje žene kod kojih je bolest asimptomatska, a takođe može da se manifestuje u vidu subfertiliteta. Ne postoji jasna korelacija između stadijuma bolesti i subfertiliteta. Neki autori nisu pronašli vezu između stadijuma bolesti i subfertiliteta (5), dok su drugi autori našli da fertilitet žene značajno opada sa stadijumom endometrioze (6). Različite teorije su pokušavale da objasne patogenezu endometrioze. Nijedna teorija ne može da objasni sve slučajeve endometrioze, ali najčešće je prihvaćena teorija retrogradne menstruacije, koju je 1927 godine predložio Sampson. Ova teorija objašnjava anatomsku distribuciju endometrioze. Sampson je pretpostavio da u toku menstruacije delići materične sluzokože zajedno sa menstrualnom krvlju dospevaju kroz jajovode u peritonealnu duplju gde se pričvršćuju i šire po peritoneumu (7). Retrogradna menstruacija se dešava u 76% do 90% žena. Mnogo manja prevalenca endometrioze 6.2% do 8.2% u žena reproduktivne dobi ukazuje da su i drugi faktori uključeni u određivanju osetljivosti na endometriozu. Oštećen imuni odgovor koji rezultira u neadekvatnom uklanjanju refluktovanog menstrualnog detritusa predložen je kao moguć uzročni faktor u razvoju endometrioze (8). Endometrioza je bolest koja umanjuje kvalitet života jedne žene (Marques, 2004). Svaki ginekolog koji se bavi ovom problematikom se susreo sa mnogo slučajeva. Svaka žena koja ima dijagnozu endometriozu poznaje druge žene sa

endometriozom. Ipak, lečenje endometrioze za mnoge ostaje daleko je od zadovoljavajućeg (Robert W. Rebar, M.D., Executive Director American Society for Reproductive Medicine Birmingham, Alabama). Postoje žene kod kojih je dijagnostikovano prisustvo endometrioze, sa ili bez prisustva endometriotične ciste, koje ne žele decu, druge su neodlučne, postoje žene koje očajnički pokušavaju da zatrudne, zato i pristup u lečenju endometrioze i endometriotičnih cisti treba da bude individualan.

1.2.Prevalenca endometrioze

Prosečna rasprostranjenost endometrioze kod žena reproduktivne životne dobi iznosi 10% (9). Prema Meuleman-u i ostalima, prevalenca histološki potvrđene endometrioze u dobro definisanoj populaciji infertilnih žena, koju čine žene sa infertilitetom u trajanju najmanje godinu dana, sa urednim menstrualnim ciklusima i partnerima sa urednim nalazom spermograma je oko 50% (10); dok se u žena sa bolnim menstrualnim ciklusima prevalenca endometrioze kreće između 25% do 45% (11).

1.3.Mehanizam nastanka endometriotične ciste jajnika

Prema Hughesdonu 93% slučajeva endometriotičnih cisti nastaje tako što nakupljanje ostataka menstrualne krvi iz endometriotičnih lezija vodi invaginaciji kore jajnika (12), te je endometriotična cista jajnika zapravo pseudocista sa zidom koji čini normalna kora jajnika (13). Prema Nissole i Donnezu, najpre se javlja invaginacija kore jajnika, nakon čega dolazi do njegove celomske metaplazije u materičnu sluzokožu. Potom krvarenje iz kore jajnika, koja je prethodno izmenjena procesom metaplazije dovodi do formiranja ciste i fibrotične reakcije kore jajnika koja okružuje samu cistu. Endometriotična cista okružena je pseudokapsulom neposredno uz zdravo tkivo jajnika (14), (3).

1.4. Infertilitet uzrokovan endometriozom i endometriotičnom cistom jajnika

Tačan mehanizam kako endometriozom uzrokuje infertilitet još uvek je nedovoljno poznat i predmet je interesovanja naučnika. Kada je u pitanju infertilitet žena sa endometriozom, danas se naročito značaj pridaje kako kvantitetu tako i kvalitetu same jajne ćelije u žena sa endometriozom.

1.4.1. Endometriozom - promene u kvalitetu jajnih ćelija

Promene u citoskeletu jajnih ćelija žena sa endometriozom mogle bi biti odgovorne za slabiji ishod IVF-a u žena sa endometriozom (15). Mansour je našao značajno veći procenat abnormalnosti deobnog vretena i neusklađivanja hromozoma u jajnim ćelijama koje su inkubirane sa peritonealnom tečnošću (PT) žena sa endometriozom (67.9% i 63.6%, redom) u poređenju sa jajnim ćelijama koje su inkubirane sa PT žena bez endometrioze (24.4% i 14.8%, redom). Ove promene u citoskeletu jajnih ćelija korelirale su sa dužinom neplodnosti i stadijumom endometrioze. Kasapoglu i dr., (16) je uočio značajno veću učestalost dismorfizma u jajnim ćelijama u žena sa endometriozom u poređenju sa muškim faktorom neplodnosti (50.1% odnosno 40.9%), ($p < 0.001$). Neki od dismorfizma koji su zapaženi u jajnim ćelijama žena sa endometriozom uključuju prisustvo tamne citoplazme, velike ili tanke zone pellucide ili prisustvo fragmentisanog polarnog tela ($p < 0.05$, za sve). Xu i dr (17). je u citoplazmi žena sa početnom i blagom endometriozom našao brojne abnormalne mitohondrije, procenat abnormalnih mitohondrija bio je značajno veći, dok je relativan broj mitohondrija unutar citoplazme bio značajno smanjen u poređenju sa kontrolnom grupom žena. Na osnovu ovoga je Xu zaključio da je kvalitet jajnih ćelija poreklom žena sa endometriozom lošiji u poređenju sa jajnim ćelijama poreklom žena sa tubarnim ili muškim faktorom neplodnosti, te da je slabiji kvalitet jajnih ćelija odgovoran za nepovoljan ishod IVF/ICSI postupka (17). Kada se ovo ima u vidu jasan je značaj dobijanja većeg broja jajnih ćelija kod pacijentkinja koje se podvrgavaju IVF postupku jer se samim tim povećava mogućnost da se dobiju i jajne ćelije bez oštećenja citoskeleta. Među studijama koje su ukazale na moguć štetan uticaj endometrioze je i studija Yanushpolsky. Kada je u prospektivnoj kontrolisanoj studiji slučaja ispitivala uticaj endometriotične ciste na kvalitet jajne ćelije, kvalitet embriona i stope trudnoća u toku IVF postupka Yanushpolsky je našla da je prisustvo endometriotične ciste povezano sa većom stopom ranog gubitka trudnoće, te da prisustvo endometriotične ciste može uticati negativno uticati na broj dobijenih jajnih ćelija i

kvalitet samih embriona (18). Kumbak je ispitivao uticaj prisustva endometriotične ciste na uspeh IVF postupka poredio žene sa endometriotičnom cistom jajnika koji nije operisan pre IVF-a sa ženama sa jednostranim tkz. „simple“ cistama jajnika. Našao je da su žene sa endometriotičnim cistama zahtevale veće doze gonadotropina (303 vs 2451 IU; $p=0.001$) dobijen je značajno manji broj jajnih ćelija (13.9 vs. 16.4; $p=0.03$). Embrioni dobijeni tokom IVF postupka pokazivali su smanjen kvalitet i stopu implantacije iako je uspeh trudnoća ostao nepromenjen. Kumbak je pretpostavio da je ovaj rezultat posledica samog prisustva endometriotične ciste (19). Nakahara je zapazio nižu učestalost apoptotičnih tela u membranama granulosa ćelija folikula iz kojih su dobijene jajne ćelije dobrog kvaliteta što je povezo sa boljim reproduktivnim ishodom jajne ćelije (20). Povećana stopa apoptoze koja je nađena u granulosa ćelijama folikula u žena sa endometriozom u poređenju sa kontrolnom grupom žena sa muškim, tubarnim ili idiopatskim faktorom infertiliteta mogla bi oštetiti folikulogenezu u žena sa endometriozom (20,21). Mnogo veći nivo ekspresije 8-hydroxydeoxyguanosine, senzitivnog indikatora oštećenja DNA proizašlog iz oksidativnog stresa nađen je u uzorcima kore jajnika koji okružuje endometriotičnu cistu u odnosu na koru jajnika uz dermoidnu ili seroznu cistu jajnika (22). Ovi nalazi bi prema Matsuzakiju mogli delimično objasniti zašto se tkivo jajnika koje se nalazi uz zid endometriotične ciste morfološki razlikuje, pokazujući smanjenu gustinu folikula. Takođe, Matsuzaki se pita da li uklanjanje endometriotične ciste može da poboljša mikro-okruženje jajnika u žene sa endometriozom jajnika u smislu smanjenja oksidativnog stresa. Studija koju je sproveo Kuroda pokazala je da samo prisustvo endometriotične ciste jajnika ima štetan uticaj na rezervu jajnika u žena <35 godina. Kuroda je našao da je u žena <35 godina, relativna gustina folikula u zdravom tkivu jajnika bila konstantno niža u grupi žena sa endometriotičnom cistom u poređenju sa ne-endometriotičnom grupom, sa relativnim odnosom u dobi od 20, 30 i 35 godina izračunat na 35.4%, 46.8% i 62.7%, redom. Nije postojala razlika između grupa kod žena > 35 godina starosti. Takođe, je našao značajno veću stopu resekcije normalnog tkiva jajnika u grupi sa endometriotičnom cistom u poređenju sa neendometriotičnom cistom ($p<0.001$) te pretpostavio da bi laparoskopska cistektomija mogla ubrzati stopu gubitka folikula udruženu sa starenjem (23). Do sličnog zaključka došao je i Kitajima, koji je u kori jajnika sa endometriotičnom cistom jajnika našao značajno manju gustinu folikula u poređenju sa korom kontralateralnog intaktnog jajnika bez ciste (24). Primetio je prisustvo fibroze i posledični gubitak korteks specifične strome u 55% uzoraka kore jajnika sa endometriotičnom cistom. Kitajima je mišljenja da bi samo formiranje endometriotične ciste i strukturne promene u naizgled normalnoj kori jajnika mogle biti uzrok smanjene rezerve u

žena sa endometriotičnom cistom, te pretpostavio da bi rana dijagnoza i lečenje mogli biti od koristi u očuvanju funkcije jajnika.

Drugi autori nisu uspeali da dokažu štetan uticaj prisustva endometriotične ciste na kvalitet embriona. Tako je Suzuki (25) našao da endometrioza utiče na broj dobijenih jajnih ćelija, ali ne i na kvalitet embriona i ishod trudnoće bez obzira na prisustvo endometriotične ciste. Stope trudnoća kod žena sa endometriotičnom cistom, endometrizom bez prisustva endometrioze i tubarnog faktora infertiliteta u toku IVF postupka iznosile su 25.3%, 22.3% i 23.9%, redom (25). Reinblatt je našao da prisustvo bilateralne endometriotične ciste tokom IVF postupka ne utiče na kvalitet embriona, ali da starost žene ima značajan uticaj na kvalitet samih embriona (26). Al Fadhli je našao da žene sa endometrizom stadijum III- IV zahtevaju veće doze gonadotropina u odnosu na kontrolnu grupu žena bez endometrioze ($p < 0.01$), imaju nižu stopu fertilizacije ($p < 0.05$), ali da nije zapažena razika u kvalitetu samih embriona. Žene sa obliterisanim Duglasovim prostorom imaju manji broj dobijenih jajnih ćelija u odnosu na žene bez obliteracije (27).

1.4.2. Donacija jajnih ćelija i endometrioza

U prilog hipotezi da je nepovoljan uticaj endometrioze na reproduktivni ishod povezan sa kvalitetom same jajne ćelije tj. embriona govore i studije sa donacijom jajnih ćelija.

U svojoj studiji sa donor jajnim ćelijama Simoni je našla da su pacijentkinje sa endometrizom imale podjednake šanse za implantaciju i trudnoću kada kada su jajne ćelije bile poreklom žena bez endometrioze (28). Međutim, kada su donor jajne ćelije bile poreklom žena sa endometrizom, dobijeni embrioni su pokazali značajno nižu ($p < 0.05$) stopu implantacije u poređenju sa kontrolnom grupom. Diaz je u svojoj studiji poredila ishod IVF postupka u kome su jajne ćelije bile poreklom istog donora, dok su recipijente predstavljale žene sa endometrizom stadijum III /IV i žene sa tubarnim uzrokom infertiliteta (29). Nije uočena razlika u stopi trudnoće, implantacije i pobačaja između žena ove dve grupe. Stopa živorođenja u grupi žena sa endometrizom odnosno kontrolnom grupom iznosila je 28.0% i 27.7%. Pellicer je ispitujući in vitro razvoj embriona u žena sa i bez endometrioze podvrgnutih IVF postupku našao manji broj blastomera po embrionu i povećanu incidencu embriona zaustavljenih u razvoju in vitro u žena sa endometrizom u poređenju sa kontrolnom grupom žena (30). U IVF postupcima sa doniranim embrionima poreklom jajnih ćelija žena sa endometriotičnom cistom zapažena je značajno niža stopa implantacije u

poređenju sa kontrolnom grupom žena. Pellicer je pretpostavio da bi uspeh IVF postupka u žena sa endometriozom mogao biti povezan sa promenama u samoj jajnoj ćeliji, što zauzvrat vodi dobijanju embriona lošijeg kvaliteta sa smanjenom sposobnošću implantacije. Arici nije našao razliku u broju i kvalitetu dobijenih jajnih ćelija i embriona u žena sa endometriozom, tubarnim ili nepoznatim uzrokom infertiliteta (31). Arici je zapazio trend smanjenja stope trudnoće i stope implantacije u žena sa endometriozom te pretpostavio da bi veza između embriona i endometrijuma mogla biti narušena u žena sa endometriozom i da abnormalna implantacija može biti sekundarno usled disfunkcije endometrijuma, ili embriotoksičnog okruženja.

1.4.3. Endometrijoza - uticaj na funkciju spermatozoida

U peritonealnoj tečnosti (PT) žena sa endometriozom prisutan je povećan broj peritonealnih makrofaga, koji preko jajovoda imaju pristup reproduktivnom traktu žene. Muscato i dr (32) je našao da peritonealni makrofagi žena sa endometriozom fagocituju i razgrađuju normalne spermatozoide in vitro u mnogo većem procentu ($84 \pm 4\%$) u odnosu na makrofage fertilnih žena ($43 \pm 4\%$) ili infertilnih žena bez endometrioze ($46 \pm 8\%$) ($p < 0.002$); te zaključio da peritonealni makrofagi mogu negativno uticati na oplodnju fagocitozom spermatozoida. Veća fagocitna aktivnost spermatozoida peritonealnih makrofaga žena sa endometriozom u odnosu na žene bez obolenja potvrđena je i od strane Jha i dr (33). Arumugan i dr., je našao da peritonealna tečnost žena sa endometriozom značajno utiče na smanjenje stope akrozomske reakcije spermatozoida (34) dok je Coddington CC i dr. (35) našao da peritonealna tečnost utiče značajno na smanjenje broja čvrsto vezanih spermatozoida na površini zone pellucide; te da je ovaj učinak čvrsto vezan sa stadijumom endometrioze (35). Materije prisutne u peritonealnoj tečnosti žena sa endometriozom mogu doprineti infertilitetu kroz oštećenje kako funkcije spermatozoida tako i njihove pokretljivosti što je pokazao i Aeby i dr (36). Naime, spermatozoidi inkubirani sa PT žena sa endometriozom pokazali su značajno na smanjenje broja jajnih ćelija penetriranih od strane spermatozoida, značajno smanjenje prosečne brzine plivanja, kao i povećanu frakciju spermatozoida koji su sporije plivali u odnosu na kontrolnu grupu žena (36). Sharma, pak u svojoj studiji nije našao značajne razlike u pokretljivost spermatozoida, karakteristikama pokreta i reakciji akrozoma spermatozoida nakon inkubacije sa peritonealnom tečnošću žena sa endometriozom i žena koje su podvrgnute laparoskopiji u cilju ligacije tuba (37).

1.5. Rezerva jajnika i fertilna sposobnost žena

1.5.1. Anatomija jajnika

Jajnik je parna ženska polna žlezda sa unutrašnjim lučenjem. Na jajniku opisujemo tri odeljka: spoljašnji deo ili koru, centralni deo ili medulu i rete ovarii (hilum) (38). Spoljašnji deo kore jajnika označava se kao tunica albiginea, prekriven je jednoslojnim kuboidnim epitelom, predstavlja površinski epitel jajnika.

Hilum je mesto pričvršćivanja jajnika za mesoovarijum. Sadrži nerve, krvne sudove i hilusne ćelije, koje imaju potencijal da postanu aktivne u steroidogenezi ili da formiraju tumore. Medula jajnika je smeštena ispod kore jajnika, zauzima mali deo svakog jajnika u području hilusa i sastavljena je uglavnom iz rastresitog vezivnog tkiva, mnogobrojnih krvnih sudova, elastičnih i glatkih mišićnih vlakana (38).

Najraniji opis reprodukcije dao je Hipokrat u 5 veku pre Hristovog rođenja tvrdeći da se "generacija" dogodila spajanjem muškog ejakulata i ženske menstrualne krvi (39). William Harvey je ovo proglasio kao "ex ovo omnia" ili da "sve stvari potiču iz jajeta" (39). Regner de Graaf (1641-1673) u svojim spisima prepoznao značaj jajnika u reprodukciji i naveo: "Stoga osnovna funkcija ženskih testisa je da stvore jaja, da ih hrane i dovedu do zrelosti, te da u žene služe istoj svrsi kao jajnici u ptica. Mnogi su ova tela smatrala beskorisnim ali to je netačno, jer su ona neophodna za reprodukciju. Stoga ih pre treba zvati jajnicima, nego testisima jer ona ne pokazuju sličnost ni po obliku ni po sastavu sa muškim testisima" (40).

Tokom fetalnog života, germinativne ćelije, koje migriraju iz endoderma žumanjčane kese u greben gonada, podvrgnute su mitotičkim deobama. Jednom kada uđu u greben gonada započinju svoju prvu mejotičku deobu i postaju primarne jajne ćelije (41). Somatske ćelije koje potiču iz primitivnih gonada (tj. površinske epitelne ćelije, granulosa i teka ćelije, intersticijalne ćelije i fibroblasti) okružuju ogoniju te formiraju rudimentarne folikule jajnika (42). Folikuli koji sadrže jajne ćelije zaustavljene u diplotenoj fazi prve mejotičke deobe predstavljaju rezervu jajnika, koja obezbeđuje reproduktivni potencijal ženi za ceo njen život (41). Izgleda da se čitava populacija germinativnih ćelija u ženskog fetusa stalno povećava sa 600.000 dva meseca nakon začeća dostižući maksimalni broj od 6.800.000 jajnih ćelija oko 20 nedelje nakon začeća (43). Do trenutka rođenja ukupan broj jajnih ćelija opada na 2.000.000 jajnih ćelija od čega je 50% atretično. Od 1.000.000 normalnih jajnih ćelija u

novorođenčeta svega 300.000 preživi do 7 godine života (43). Rezerva jajnika se sastoji od primordijalnih folikula koji se nalaze u stadijumu „mirovanja“ u kom mogu ostati i više od 40 godina pre nego što se razvijaju u primarne folikule. Većina primordijalnih folikula (>99%), koji su podvrgnuti daljem razvoju, biva izgubljeno procesom atrezije tokom sazrevanja (44).

1.5.2. Fertilna sposobnost žena

Fertilna sposobnost žena određena je rezervom jajnika. Rezervu jajnika određuje veličina folikularnog bazena i kvalitet jajnih ćelija koje se nalaze u njemu, opada sa porastom životne dobi, što vodi padu reproduktivne funkcije jedne žene (44). Starenjem žene opada njena fertilna sposobnost. Prvi model rezerve jajnika od začeća do menopauze predstavljen je od strane Wallace & Kelsey (45). Prema ovom modelu humani jajnik poseduje fiksni broj tkz. ne- rastućih folikula („non growing follicles“) koji je ustanovljen pre rođenja, njihov broj opada sa starenjem žene i završava menopauzom žene u dobi od 50-51 godine. Prema ovom modelu kod 95% žena u dobi od 30 godina prisutno svega 12% maksimalne populacije nerastućih folikula od njihovog rođenja, da bi u dobi od 40 godina ostalo svega oko 3% od ukupnog broja primordijalnih folikula koji su prisutni na rođenju. Treba napomenuti da postoje velike varijacije u broju jajnih ćelija između žena bilo koje životne dobi, tako da 30- to godišnja žena sa dobrom rezervom jajnika obično pokazuje ukupan broj folikula čak 100 x veći od broja jajnih ćelija u 30- to godišnje žene sa slabom rezervom jajnika (45).

1.5.3. Anti-Mullerov hormon (AMH)

Testikularni faktor koga proizvode Sertolijeve ćelije testisa i koji u muške jedinke uzrokuje regresiju Mullerovih kanala otkriven je 1947 godine. Kasnije je ovaj faktor označen kao Anti-Mullerov hormon (AMH). U ženske jedinke, AMH učestvuje u formiranju genitalnog trakta žene: jajovoda, materice i gornje trećine vagine (Jost 1947; Munsterberg and Lovell-Badge, 1991). (46). Tokom života, folikuli napuštaju primordijalni folikularni bazen kako bi započeli proces rasta čineći tkz. bazen rastućih folikula. Najveći deo ovih rastućih folikula biva izgubljen procesom atrezije, osim ako se spasu od strane FSH. Ovo spašavanje uz pomoć FSH započinje nakon puberteta kada se aktivira hipofizno gonadna osovina. U kohorti spašenih folikula, samo jedan folikul biva selektovan i postaje dominantan folikul, koji će ovulirati pod uticajem LH. (47). Ovaj proces se nastavlja tokom života sve dok ne

dođe do iscrpljivanja primordijalnog folikularnog bazena, kao posledica toga rastući folikuli nisu više prisutni u jajniku, što rezultira pojavom menopauze.

AMH je dimerički glikoprotein, član je velike super familije transformišućih faktora rasta β , (TGF- β) čija se ekspresija dešava u granulosa ćelijama rastućih folikula jajnika sve dok ne dostignu veličinu i stadijum razvoja na kom će biti selektovani za dominaciju (48).

AMH ima dve osnovne uloge, u inicijalnoj regrutaciji, kada se folikuli regrutuju iz primordijalnog folikularnog bazena u bazen rastućih folikula, dok u toku ciklične regrutacije, rastući folikuli bivaju selektovani za rast do preovulatornog stadijuma. Ova sekundarna selekcija rezultat je porasta koncentracije FSH u serumu tokom svakog ciklusa. AMH snižava senzitivnost folikula na FSH (49). Najveća ekspresija AMH zapažena je u granulosa ćelijama sekundarnih, preantralnih folikula prečnika ≤ 4 mm. Kod većih antralnih folikula prečnika (4-8 mm) postepeno se smanjuje ekspresija AMH da bi prestala kada antralni folikuli dostignu stadijum za selekciju (pri prečniku >8 mm) i to je stadijum u kojem folikuli podležu cikličnoj regrutaciji (50). Dokaz da je AMH isključivo poreklom iz jajnika je studija koja je pokazala da AMH ne može da se detektuje u serumu 3-5 dana nakon bilateralne ovariektomije (48). Tokom starenja dolazi do značajnog pada u koncentraciji AMH u serumu žene. De Vet je u longitudinalnoj studiji sa prosečnim intervalom između dva merenja AMH od 1.1-7.3 godine našao značajan pad u vrednosti AMH u serumu ($p < 0.001$), prosečan pad u vrednosti AMH u serumu iznosio 38%, dok se vrednosti FSH, Inhibina B i estradiola tokom posmatranog perioda nisu značajno menjale. De Vet je našao jaku korelaciju između vrednosti AMH u serumu i starosti žene, kao i između vrednosti AMH u serumu i broja antralnih folikula (AFC), te zaključio da se AMH može smatrati markerom starosti jajnika (51). Velika retrospektivna studija sprovedena na 17.120 žena uzrasta od 24-50 godina našla je da je prosečan godišnji pad središnje (median) vrednosti AMH u serumu do 35 godina starosti iznosio je 0.2 ng/mL, da bi nakon 35 godine starosti iznosio 0.1 ng/mL godišnje (52). AMH pokazuje stabilnost tokom ciklusa, što omogućava da se njegovo određivanje iz seruma vrši u bilo kojoj fazi menstrualnog ciklusa (53). Prema nekim autorima AMH ne može da predvidi kvalitet oocite ili embriona, već samo da će biti više jajnih ćelija a samim tim i embriona za razvoj koji će potom moći biti selektovani za transfer (53). Prvu studiju koja je ukazala na jasnu vezu između vrednosti AMH u serumu i kvaliteta jajne ćelije objavio je Ebner. Značajno veći broj jajnih ćelija dobrog kvaliteta bio je u grupi žena sa koncentracijom AMH u serumu od 1.66-4.52 ng/mL u poređenju sa nižim ($p < 0.05$) ili višim vrednostima ($p < 0.01$) AMH u serumu (54). Vrednost AMH u serumu i broj antralnih folikula (AFC) povezani su ne

samo sa brojem dobijenih jajnih ćelija u toku IVF postupka već i sa kvalitetom jajnih ćelija (55). Naime, Lakamge je našao da su pacijentkije sa nižim vrednostima AMH u serumu dobile manji broj jajnih ćelija, imale manju stopu fertilizacije, dobile manji broj embriona i imale veću incidencu pobačaja, što je na kraju rezultiralo prepolovljenom stopom trudnoća po IVF ciklusu u poređenju sa ženama sa višim vrednostima AMH u serumu. Hazout je poređenjem vrednosti AMH, FSH, Estradiola i inhibina B sa ishodom IVF postupka, našao da vrednost AMH u serumu ima veću prognostičku vrednost u predviđanju kliničkih trudnoća od vrednosti FSH, Inhibina B i E2 u serumu. FSH, E2 i Inhibin B kao i starost nisu se značajno razlikovali između pacijentkinja koje su zatrudnele i pacijentkinja koje nisu ostale trudne. Obrnuto, visoke koncentracije AMH bile su udružene sa značajno višom stopom trudnoća. Mean (srednja) vrednost AMH za kliničku trudnoću (n=38) bila je 2.4 ng/mL u poređenju sa 1.1 ng/mL za one koji nisu ostali u drugom stanju. Silberstein smatra da vrednost AMH u serumu predviđa ne samo rezervu jajnika već i morfologiju embriona. Naime, prema Silberstein-u koncentracija AMH u serumu ≥ 2.7 ng/mL može da ukaže na bolji kvalitet jajnih ćelija što se odražava većom stopom implantacije (p=0.001) i boljom stopom kliničkih trudnoća (p=0.084) (56).

AMH je slab pokazatelj stope implantacije i kliničkih trudnoća u asistiranom reproduktivnim tehnologijama (ART) ali još uvek može imati klinički značaj u savetovanju žena koje su podvrgnute lečenju fertiliteta u pogledu stopa trudnoća posebno onih sa smanjenom rezervom jajnika (57). AMH se smatra odličnim prediktorom kvantitativnih aspekata ART-a, smatra se markerom koji ima visoku prediktivnu preciznost za odgovor jajnika i dobijanje jajnih ćelija nakon stimulacije jajnika. AMH je slab prediktor kvalitativnog ishoda ART-a kao što su implantacija, trudnoća i živorođenje. Faktori kao što su sperma/genetski integriteta jajne ćelije, kvalitet embriona protokol stimulacije, tehnika transfera i receptivnost endometrijuma mogu imati važnu ulogu.

Nelson je zapazio da je u mlađih pacijentkinja prisutna veća količina jajnih ćelija, kao i da je veliki procenat njih genetički kompetentno (dobrog kvaliteta); stoga rezerva jajnika (izražena kroz AMH) nije veliki ograničavajući faktor uspeha IVF-a (58). Suprotno, u starijih žena prisutan je sve manji broj jajnih ćelija, a jedino je mali procenat njih je dobrog kvaliteta. U ovih žena, od bolje rezerve jajnika (izražene većom koncentracijom AMH) se očekuje da kompenzuje pad u kvalitetu jajnih ćelija, što rezultira većim brojem jajnih ćelija dobijenim na aspiraciji i posledično većim brojem embriona, među kojima mogu da se selektuju oni koji vode boljoj stopi IVF trudnoća.

1.5.4. Životna dob žene

Životna dob žene najvažnija je determinanta muškog ili ženskog infertiliteta, bilo prirodnog ili stečenog. Prema Seneki starost je neizlečiva bolest (Seneca LA: Ad lucilium epistilae morales. Translated by R.M. Gummere. Cambridge. Harvard University, Press, 1998) (59). Danas je, naročito u zemljama zapadne Evrope, prisutan trend odlaganja materinstva na dob u kojoj žene mogu biti smanjene plodnosti ili čak infertilne (60,61). Procenat žena koje su rađale u dobi ≥ 35 godina pomećen je se sa 6% u periodu od 1975-1979 na 18% tokom perioda od 1995-1999. Smatra se da će u toku perioda od 2005-2009 godine procenat trudnoća sa ≥ 35 godina starosti porasti na 25% svih trudnoća (62). Sa starenjem žene, počće da opada ne samo broj jajnih ćelija, već će početi da opada i njena sposobnost da stvara jajne ćelije dobrog kvaliteta (63). Biološka starost je definisana kao folikularni kapacitet jajnika da proizvede jajne ćelije. Hronološka starost određena je vremenom koje je proteklo od momenta rođenja jedinke. Reproaktivne funkcije su više pod uticajem biološke nego hronološke starosti, te se rezerva jajnika čini dobrim markerom biološke starosti jajnika (63).

Uspeh IVF-postupka, uglavnom, zavisi od starosti pacijentkinje i koncentracije AMH u serumu (64). La Marca je našao da žene starosti 31-37 godina i >37 godina imaju šansu za živorođenje smanjenu za 39% odnosno 64% u poređenju sa ženama mlađim od 31 godine. Slično, žene sa koncentracijom AMH od 0.4 do 2.8 ng/mL i <0.4 ng/mL imaju šansu za živorođenje smanjenu za 44% odnosno 86%, u poređenju sa ženama sa AMH > 2.8 ng/mL. Prema La Marca, AMH kao marker rezerve značajno je povezan sa živorođenjem i ova povezanost nezavisna je od starosti (64).

Tal i Seifer su dali uopštene preporuke za AMH kada se radi o pacijentkinjama. koje se upućuju na IVF: vrednost AMH < 0.5 ng/mL predviđa slab odgovor jajnika u toku IVF-a koji je povezan sa dobijanjem ≤ 4 oocite. AMH ≥ 1 ng/mL ali ≤ 3.5 ng/mL za odgovarajuću dob daje normalan odgovor jajnika na hiperstimulaciju ovulacije. Vrednost AMH > 3.5 ng/mL predviđa preteran odgovor jajnika na hiperstimulaciju ovulacije i rizik za nastanak OHSS (65).

Sistematski pregled i meta-analiza pokazali su da je AMH odličan prediktor odgovora jajnika na hiperstimulaciju u sklopu IVF postupka ali da je slab prediktor stope implantacije i kliničkih trudnoća nakon ART-a (57).

Visok procenat embriona u žena poodmakle životne dobi je aneuploidan, takođe, je vrlo verovatno da embrioni zaustavljeni u razvoju imaju abnormalne hromosome u poređenju

sa embrionima koji se razvijaju. Aneuploidija je među najvažnijim faktorima neuspeha IVF postupka. Stopa aneuploidije embriona povećava se sa starošću majke (66). Prisutna je inverzna povezanost između uznapredovale životne dobi majke (>35 godina) i euploidije embriona (67). U programu donacije nađeno je da je AMH je superioran u odnosu na ostale biomarkere rezerve jajnika u predikciji slabog i dobrog odgovora jajnika u mladim žena selektovanih za donaciju jajnih ćelija, ali nije prediktivan za morfologiju embriona i ishod trudnoće u populaciji recipijenata (68). Predložen je minimalni prag AMH od 1.5 ng/mL za donore jajnih ćelija, pažljiv odabir donora sa graničnom vrednošću AMH od 1.5 ng/mL eliminisao bi šest od sedam ciklusa sa ≤ 6 jajnih ćelija, i 86% smanjenje ciklusa „rizičnih“ za loš ishod. U populaciji donora logično je očekivati da će vrednost AMH u serumu korelirati sa brojem dobijenih jajnih ćelija što indirektno ukazuje na kvantitet jajnih ćelija dok bi kvalitet jajnih ćelija više određivala starost donora.

1.6. FSH i estradiol

Markeri koji se danas najčešće koriste za određivanje rezerve jajnika uključuju određivanje bazalnih vrednosti FSH, AMH i određivanje AFC. Određivanje bazalnih vrednosti FSH kao markera rezerve jajnika počelo je pre 30-tak godina kada se FSH najpre koristio kao alat u predviđanju odgovora jajnika tokom IVF postupka. Ovaj test se koristi za indirektno određivanje rezerve jajnika, zasniva se na inhibiciji povratne sprege i sekrecije FSH iz hipofize faktorima jajnika. Na početku žene sa normalnom rezervom jajnika, u ranoj fazi menstrualnog ciklusa proizvode hormone jajnika u dovoljnoj meri da održe nivo FSH u normalnom opsegu. Suprotno, porast FSH u ranoj fazi menstrualnog ciklusa ukazuje na slabu proizvodnju hormona jajnika od strane smanjenog folikularnog bazena i smanjenu rezervu jajnika. FSH se obično koristi kao test rezerve jajnika i visoke vrednosti FSH povezane su kako se slabim odgovorom jajnika na stimulaciju ovulacije (dobijanje ≤ 4 jajne ćelije) tako i sa odsustvom trudnoće (65). Scott je našao da su žene sa niskim bazalnim vrednostima FSH (<15 IU/mL) imale veće stope trudnoće po pokušaju od onih sa umerenim nivoima FSH (15-24.9 IU/mL) i da su oba bila veća od onih sa visokim FSH (>25 IU/mL). Stope trudnoća po grupama zavisno od vrednosti FSH kretale su se od 17.0%, 9.3% i 3.6%, redom, ($p < 0.01$). Bazalna vrednost FSH 3-ćeg dana ciklusa predviđa ishod trudnoće i karakteristike stimulacije u toku IVF-a i može biti korisna u savetovanju pacijentkinja (69).

Toner je pretpostavio da bi bazalni FSH mogao bolje da predvidi ishod IVF-a od starosti verujući da je bazalni FSH osetljiviji i direktniji pokazatelj statusa jajnika („starosti jajnika“) od hronološke starosti (70). Toner je našao da je uspeh IVF-a bio značajno povezan sa starošću žene i bazalnom vrednošću FSH. Stope ukupne i terminske trudnoće opadale su kako su starost i vrednost FSH u serumu rasle ($p < 0.001$). Stope trudnoća (ukupne i u toku) po pokušaju stalno su rasle kako se vrednost bazalnog FSH povećavala do otprilike 20 IU/mL, nakon toga je dolazilo do naglog pada stopa trudnoća. Stopa trudnoća sa bazalnim FSH 10IU/mL iznosila je 18%, pri 20IU/mL 15 % ali iznad 25 IU/mL 0%. Stopa prekida ciklusa dramatično je porasla kako je FSH postao >15 IU/mL ($p < 0.001$). Stopa tekućih trudnoća opala je sa 28% u srednjim 20 tim na 12 % oko 40 te godine (70).

Wiweko i dr. je ispitivanjem korelacije između hronološke i biološke starosti jajnika našla značajnu korelaciju između AMH, FSH u serumu i broja antralnih folikula (AFC). AFC i vrednost AMH opadaju sa porastom životne dobi dok vrednost FSH u serumu raste sa porastom životne dobi. FSH je pokazao negativnu korelaciju sa životnom dobi, u poređenju sa AFC i AMH. Promene u koncentraciji AMH u serumu dešavaju pre promena u AFC ili vrednosti FSH u serumu te je Wiweko zaključila da vrednost AMH u serumu možemo smatrati ranijim prediktorom biološke starosti jajnika (71).

Barad je našao da je kod žena starijih od 38 godina AMH nadmoćniji u odnosu na FSH u predviđanju dobijanja manje od 4 jajne ćelije na aspiraciji u sklopu IVF postupka, dok u grupi žena mlađih od 38 godina razlika krive između AMH i FSH nije bila značajna (72).

Bazalna vrednost FSH u serumu prvi je endokrinološki marker koji je korišćen za određivanje rezerve jajnika, FSH je imao bolji potencijal u odnosu na životnu dob pacijentkinje u predviđanju smanjenje funkcije jajnika i smanjene rezerve jajnika (73).

Retrospektivna studija žena koje su podvrgnute svom prvom IVF postupka pokazala je da su i povećana životna dob i povećana bazalna vrednost FSH povezani sa smanjenim brojem dobijenih jajnih ćelija, smanjenom fertilizacijom i smanjenim brojem embriona za transfer. Logistička regresiona analiza otkrila je da je starost pacijentkinje ($p < 0.001$), ali ne i FSH bila nezavisni prediktor stope trudnoće. Prema Chin-Chi Chuangu starost pacijentkinje i bazalna FSH doprinose predviđanju kvantitativne rezerve jajnika, što se izražava brojem dobijenih jajnih ćelija. Ipak, starost žene je bolji prediktor potencijala za trudnoću kod žena koje se podvrgavaju IVF postupku. Prema Chungu žene <35 godina sa povišenim bazalnim vrednostima FSH još uvek mogu imati povoljan ishod trudnoće, koji se odražava dobrom

stopom kliničkih trudnoća uprkos slabijim IVF performansama. Moguće objašnjenje je da žene <35 godina sa povišenim bazalnim vrednostima FSH (≥ 10 IU/L) imaju smanjen preostali bazen primordijalnih folikula jajnika, ali da kvalitet preostalih folikula nije smanjen. Tako da možemo reći da je FSH dobar prediktor veličine preostalog bazena folikula jajnika (tj. kvantitativne rezerve jajnika pre nego njegovog kvaliteta) (74).

1.7. Operativno lečenje endometrioma jajnika

Donnez J. jedan od lidera kada je u pitanju lečenje endometrioze i endometrioma smatra da hirurgija ima fundamentalnu ulogu u lečenju endometrioma, ali da su rezultati poput ublažavanja boli ili stope trudnoća nakon operativnog lečenja povezani sa iskustvom i veštinom operatera (75). Sa razvojem IVF-a počele su da se javljaju sumnje o korisnosti operativnog lečenja endometrioma. Počela su da se javljaju pitanja da li treba uopšte operativno lečiti endometriom i ukoliko se odlučimo za operativno lečenje endometrioma koju tehniku izabrati? Neki od faktora koji utiču na donošenje odluke o lečenju endometrioma su: starost pacijentkinje, rezerva jajnika, veličina i bilateralnost endometrioma, simptomi, prethodno operativno lečenje endometrioma, recidiv endometrioma.

Laparoskopija je zlatni standard u lečenju endometrioze, naročito endometriočne ciste jajnika (76). Prema Cochranovom pregledu iz 2008. godine, primena laparoscopske tehnike ekscizije endometrioma, u odnosu na ablaciju, ima prednost u smislu niže stope recidiva endometrioma, niže stope recidiva simptoma, i povećanja stope spontanog zatrudnjivanja kod prvobitno subfertilnih žena (77). Međutim, ovaj pregled je bio zasnovan na samo tri randomizovane, kontrolisane studije (RCT) koje su poredile cistektomiju i ablaciju endometrioma (78–80). U sve tri studije, korišćena je bipolarna koagulacija za uspostavljanje hemostaze, u studijama nije ispitivana bezbednost ove tehnike kada je u pitanju očuvanje rezerve jajnika. U poslednje vreme, sve je veći broj studija koje govore o neizbežnom i neželjenom oštećenju rezerve jajnika nakon laparoscopske cistektomije endometrioma i upotrebe bipolarne struje za uspostavljanje hemostaze (81–90). S druge strane, postoje studije koje nisu našle značajno smanjenje u koncentraciji anti-mullerovog hormona (AMH) u serumu 3 meseca nakon operacije, takođe je u nekim studijama zabeležen i oporavak vrednosti AMH u serumu 3 do 6 meseci nakon cistektomije (91,92).

1.8. Operativno lečenje endometriotične ciste i rezerva jajnika

Prema našem saznanju do 2017. godine objavljena su dva sistematska pregleda i meta-analize, kod kojih je ovarijalna rezerva nakon laparoscopske cistektomije endometriotične ciste procenjivana na osnovu vrednosti AMH u serumu pre i nakon operacije. Prvi je objavljen od strane Raffi i dr., koji su u svom pregledu uključili ukupno 291 pacijentkinju kod kojih je urađeno 237 ekscizija endometriotične ciste. Sve studije su bile prospektivne studije, publikovane tokom perioda od 2009 do 2011 (93). Studije su u 7 slučajeva bile kohortne dok se u 1 slučaju radilo o randomizovanoj kontrolisanoj studiji (RCT). Period praćenja promene koncentracije AMH u serumu kretao se od 1, 3, 6 i 9 meseci postoperativno. Endometriotične ciste su u 4 studije bile isključivo unilateralne, u 3 studije unilateralne i bilateralne dok u 1 studiji lateralnost endometrioma nije bila jasno definisana. Kada je analiziran efekat unilateralne cistektomije endometriotične ciste na rezervu jajnika, u analizu je uključeno 6 studija sa 152 ekscizije. Ponderisana prosečna preoperativna vrednost AMH kod žena sa unilateralnom endometriotičnom cistom iznosila je 3.3 ng/mL. Nađen je statistički značajan postoperativni pad u vrednosti AMH u serumu od 30%. Kod ispitivanja efekta bilateralne cistektomije endometriotične ciste u analizu su uključeni rezultati samo 2 studije sa ukupno 32 žene. Ponderisana prosečna preoperativna vrednost AMH kod žena sa bilateralnom endometriotičnom cistom iznosila je 2.7 ng/mL. Nađen je statistički značajan postoperativni pad u vrednosti AMH u serumu od 44%.

Drugi sistematski pregled i meta-analiza koji je imao za cilj ispitati promene u koncentraciji AMH u serumu nakon laparoscopske ekscizije endometriotične ciste publikovan je od strane Somigliana i dr., izvršio je pregled baze MEDLINE i obuhvatio period od 1990 do 2012 godine; uključeno je 11 studija, publikovanih tokom perioda od 2010 do 2012. godine (94). Period praćenja promene vrednosti AMH u serumu kretao se od 1, 3, 6 do 9 meseci. Devet od 11 studija dokumentovalo je značajno smanjenje vrednosti AMH u serumu postoperativno. Dve studije nisu uspele da dokumentuju pad u vrednosti AMH u serumu. Veličina pada je bila izraženija u žena operisanih zbog bilateralne endometriotične ciste. U ovom pregledu, 5 studija kod kojih je ispitivan uticaj bilateralne endometriotične ciste narativno je sažeto bez sprovođenja meta-analize, zbog heterogenosti originalnih studija.

Prema našem saznanju vrlo je malo radova koji govore o dugoročnom ishodu laparoscopske cistektomije endometriotične ciste uz primenu bipolarne energije za

uspostavljanje hemostaze, naročito da li se uočeno oštećenje rezerve jajnika održava trajno ili nakon izvesnog vremenskog perioda dolazi do oporavka rezerve jajnika. RCT koju je sproveo Ferrero pokazala je da laparoscopska cistektomija bilateralne endometriotične ciste dovodi do značajnog pada u vrednosti AMH i porasta bazalnih vrednosti FSH 3. 6. i 12 meseci nakon operacije nezavisno od toga da li se koji se metod hemostaze koristi bipolarna energija ili sutura (95).

Cilj ove naše studije bio je ispitati dugoročne promene u rezervi jajnika nakon laparoscopske ekscizije endometriotične ciste, s obzirom na činjenicu da još uvek nije jasno definisano da li se koncentracija AMH u serumu oporavlja 6 i 12 meseci nakon cistektomije. Takođe, želimo da identifikujemo najvažnije faktore, koji predviđaju rezervu jajnika nakon laparoscopske cistektomije u pacijentkinja sa endometriozom. Multiple studije ispitivale su uticaj operativnog lečenja endometriotične ciste na ishod IVF postupka, rezultati su kontradiktorni. Mali je broj radova koji su prospektivno uz dugoročne promene u rezervi jajnika određivane kroz praćenje promena u koncentraciji AMH u serumu pratili i uticaj laparoscopske cistektomije endometriotične ciste na fertilnu sposobnost žena i stope pre svega spontanog zatrudnjivanja u žena zainteresovanih za trudnoću.

1.9. Trudnoće nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika

Jones & Sutton su nakon laparoscopske fenestracije endometriotične ciste jajnika i ablacije zida zabeležili stopu spontanog zatrudnjivanja od 39.3% u toku perioda od 12 meseci nakon operativnog lečenja (96). Studija Lee HJ je zabeležila stopu spontanog zatrudnjivanja od 41.9% 12 meseci nakon laparoscopskog lečenja endometrioze kod žena bez drugih uzroka infertiliteta (97). Donnez je u velikoj studiji na 814 pacijentkinja sa endometriotičnom cistom jajnika, koje su podvrgnute CO2 laser ablaciji uz primenu GnRH agonista, zabeležio stopu spontanih trudnoća od 51% 12 meseci nakon operativnog lečenja (98) (14). Stopa recidiva endometrioze iznosila je 8% tokom perioda praćenja od 2 do 11 godina.

Zabeležene stope spontanih trudnoća kod autora koji su primenjivali stripping tehniku u lečenju endometriotične ciste jajnika kretale su se od 42.8% (99), 45% (100), 53% (101) do 57.5% (102).

Beretta je RCT zabeležio stopu spontanog zatrudnjivanja od 66.7% u grupi žena kod kojih je primenjeno lečenje endometriotične ciste jajnika tehnikom cistektomije, što je bilo

značajno veće u odnosu na grupu kod koje je primenjena drenaža uz elektrokoagulacija bipolarnom strujom i gde je stopa iznosila 23.5% tokom perioda od 24 meseca praćenja (80).

Nijedna od gore navedenih studija nije uključila određivanje AMH kao markera rezerve jajnika. Jedna od studija koja je ispitivala vrednost AMH u serumu posle laparoskopske cistektomije endometriotične ciste jajnika, kao mogućeg prediktora trudnoće u lečenju infertiliteta, je našla da je kod 17 (31.48%) od 54 pacijentkinja došlo do trudnoće u toku lečenja infertiliteta. Značajno više vrednosti AMH bile su grupi žena koje su zatrudnele nakon operativnog lečenja endometriotične ciste (3.44 ± 1.78 vs. 2.17 ± 2.24 ng/mL, $p=0.049$) u poređenju sa negravidnim ženama. Prosečan interval od operacije do recidiva iznosio je 34.3 meseca, nije postojala značajna razlika u vrednosti AMH između 2 grupe kada je u pitanju recidiv. Na osnovu rezultata studije, autori su zaključili da AMH može predvideti uspeh postoperativnog lečenja, ali ne i recidiv endometriotične ciste jajnika (103). Do značajno veće stope trudnoća nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika dolazi tokom prve u poređenju sa drugom postoperativnom godinom (76% vs. 24%) (101). Slično, Somigliana je zabeležio stopu zatrudnjivanja od 59% unutar 12 meseci od operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika u odnosu na 48% kod žena koje su odlagale zatrudnjivanje ≥ 12 meseci. Kod nekih pacijentkinja je period između operacije i pokušaja zatrudnjivanja iznosio 39.2 ± 27.2 meseci. Žene koje su odgađale zatrudnjivanje imale su za 21% manju šansu za trudnoću i za 70% veći rizik od recidiva (104).

1.10. Operativne tehnike

Izbor laparoskopske tehnike kod operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika ostaje predmet kontroverze (Jones and Sutton, 2000). Postoje dve glavne operativne tehnike koje se primenjuju u lečenju endometriotične ciste jajnika. Jedna podrazumeva uklanjanje kapsule endometriotične ciste primenom tkz. tehnike ekscizije ili „ljuštenja“ dok druga podrazumeva ablaciju zida endometriotične ciste (105).

1.10.1. Laparoskopska cistektomija endometriotične ciste jajnika

Laparoskopska cistektomija podrazumeva da se najpre uradi inspekcija karličnih i peritonealnih organa, ispiranje peritoneuma, stadiranje endometrioze i uklanjanje prisutnih priraslica kako bi se jajnici u potpunosti oslobodili od okolnih struktura. Ukoliko cista jajnika ostane neoštećena tokom adheziolize radi se incizija endometriotične ciste jajnika, drenaža i aspiracija čokoladnog sadržaja ciste. Dalje proširenje mesta incizije vrši se duž anti-meženteričnog ruba, kako bi se olakšala pažljiva inspekcija unutrašnje strane zida ciste radi isključenja mogućih sumnjivih područja. Nakon identifikacije ravni klivaža, zid ciste se ljušti od okolnog zdravog tkiva jajnika uz pomoću dva atraumatska zupčasta forcepsa pokretima trakcije i kontratrakcije, te se šalje na histološki pregled. Hemostaza se uspostavlja primenom bipolarne struje od 30W na ležište ciste (79,80,106).

1.10.2. Laparoskopska operacija endometriotične ciste jajnika u tkz. „tri koraka“

Donnez je prvi opisao tkz. laparoskopsku operaciju endometriotične ciste jajnika u „tri koraka“ (14). Tokom prve operacije vrši se stadiranje endometrioze prema rAFS klasifikaciji (1985), nakon pažljive inspekcije karlične duplje radi se incizija zida ciste u dužini od 2-3 cm, drenaža i aspiracija čokoladnog sadržaja ciste, irigacija i inspekcija unutrašnje strane zida ciste, potom se radi biopsija zida endometriotične ciste primenom klešta za biopsiju, materijal se šalje na histološki pregled u cilju potvrde dijagnoze. Potom pacijentkinje primaju subkutano(s.c) GnRH analozi (Zoladex) 0, 4, 8 i 12 nedelja postoperativno u cilju smanjenja prečnika ciste, stromalne vaskularizacije i stope glandularne mitotičke aktivnosti endometrioze. Druga laparoskopija tkz. second-look radi se 12 nedelja nakon prve. Stadijum endometrioze određuje se prema rAFS klasifikaciji. Određuje se veličina endometrioma.

Uzimaju se uzorci zida endometrioma radi poređenja histoloških uzoraka pre i nakon terapije. Nakon biopsije unutrašnji zid ciste se vaporizuje uz pomoć CO₂ lasera.

Tsolakidas je sproveo prvu, prospektivnu randomizovanu studiju, koja je ispitivala efikasnost laparoskopske cistektomije sa laserskom CO₂ vaporizacijom-ablacijom unutrašnjeg zida endometriotične ciste jajnika primenom tkz „tehnik u tri koraka“ i koja je procenjivala njihov uticaj na rezervu jajnika u pacijentkinja sa endometriotičnom cistom (107).

1.10.3. Kombinovana operativna tehnika (ekscizija i ablacija) u lečenju endometriotične ciste jajnika

Donnez je opisao i kombinovanu operativnu tehniku ekscizije i ablacije. Najpre se ekscidira veliki deo endometriotične ciste tehnikom cistektomije. Endometriotična cista se incizira i ispira tečnošću za ispiranje. Nakon identifikacije ravni klivaža između zida ciste i tkiva jajnika bimanuelnim pokretima trakcije i kontra trakcije sa dve zupčaste hvataljke, pružajući snažnu, ali netraumatsku silu, sa unutrašnjeg zida ciste skida se normalno tkivo jajnika. Ukoliko ekscizija prouzrokuje krvarenje ili ravan klivaža, nije jasno vidljiva prekida se cistektomija zbog rizika od uklanjanja normalnog tkiva jajnika, koje sadrži primordijalne, primarne i sekundarne folikule jajnika zajedno sa endometriomom. Dakle, pri približavanju hilusu jajnika gde je tkivo jajnika i ravan klivaža manje vidljiva radi se resekcija diseciranog tkiva (parcijalna cistektomija). Stripping tehnika omogućava uklanjanje 80-90% ciste. Nakon ovog prvog koraka, parcijalne cistektomije, radi se vaporizacija 10-20% preostalog dela endometrioma uz hilus primenom CO₂ lasera. Mora se obratiti pažnja da se vaporizuje preostali deo ciste, kako bi se izbegla pojava recidiva endometrioma. Na kraju operacije, na jajnik se ne stavlja sutura (76).

1.10.4. Ablacija endometriotične ciste primenom Plasma energije

Operaciji prethodi detaljna inspekcija intraabdominalnih i subperitonealnih endometriotičnih lezija. Poreklo mesta invaginacije endometriotične ciste identifikuje se nakon uklanjanja priraslica između jajnika i susednog širokog materičnog ligamenta što dovodi da se tečnosti karakterističnog „čokoladnog“ izgleda evakuiše iz ciste. U slučajevima bez prisustva velikih priraslica mesto početka invaginacije endometrioma nalazi se na anti-mezentričnoj strani jajnika i direktno se otvara. Jednom kada se cista otvori hirurg pokušava

da je u potpunosti okrene naopačke preko mesta originalnog početka invaginacije u prečniku 1-2 cm. Ablacija unutrašnje površine zida endometrioma vrši se primenom plazma energije u režimu koagulacije koja je podešena na 10 do 40 i uz udaljenost vrha ručice od 5 mm. Na svakom mestu plazma se primenjuje 1-2 sekunde, vodeći računa da se tretiraju sve površine uključujući i ivice mesta invaginacije i peritonealne lezije (108).

1.10.5. Recidiv endometriotične ciste jajnika

Jedan od najvećih izazova u lečenju endometriotične ciste jajnika je njihov recidiv, nakon operativnog lečenja. Guo je objavio da se stopa recidiva kreće od 19.1%, nakon 2 godine do 40-50% 5 godina nakon prve operacije (109).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj studije je proceniti rezervu kod žena sa endometriotičnom cistom jajnika ≥ 4 cm, pre i nakon laparoskopskog uklanjanja endometriotične ciste jajnika, primenom tkz. tehnike „ljuštenja“ kapsule uz korišćenje bipolarne struje za uspostavljanje hemostaze.

1. Proceniti uticaj laparoskopске operacije endometriotične ciste na rezervu jajnika primenom tehnike „ljušćenja“ ili tkz. „stripping“ tehnike, uz upotrebu bipolarne struje za uspostavljanje hemostaze.

Promenu rezerve jajnika ispitivali smo kroz određivanje vrednosti Antimilerovog hormona (AMH) u serumu pre same operacije, kao i 6, 12 meseci nakon operacije. Ispitati uticaj operativne tehnike cistektomije na endokrinološku funkciju jajnika procenjeno kroz određivanje koncentracije Folikulostimulirajućeg (FSH) i Estradiola (E2) u serumu, pre operacije kao i 6, 12 meseci nakon laparoskopске operacije.

2. Identifikovati najvažnije faktore, koji predviđaju rezervu jajnika pre i nakon operativnog lečenja pacijentkinja sa endometriotičnom cistom jajnika.

3. Uticaj laparoskopске cistektomije endometrioma na fertilnu sposobnost kod žena koje planiraju trudnoću posle operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika. Utvrditi najvažnije prognostičke faktore, koji određuju fertilnu sposobnost žena.

3. KLINIČKI MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje dizajnirano po tipu prospektivne, kohortne studije sprovedeno je na Odeljenju ginekologije i akušerstva Opšte bolnice u Subotici, u periodu od februara 2013 do novembra 2016 godine. Pre uključivanja u studiju kod svake pacijentkinje je dijagnostifikovano postojanje jednostrane ili obostrane endometriotične ciste ≥ 4 cm, na osnovu dva ili više ultrazvučnih pregleda.

3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

- žene reproduktivne životne dobi od 18 do 42 godine starosti,
- regularnim menstrualnim ciklusima u trajanju od 25 do 35 dana,
- ustanovljeno prisustvo jednostrane ili obostrane endometriotične ciste na jajniku ≥ 4 cm,
- odsustvo kliničke ili ultrazvučne sumnje na prisustvo karcinoma jajnika,
- bez postojanja dokaza o postojanju nekog endokrinološkog obolenja, uključujući poremećaj funkcije štitaste žlezde, hiperprolaktinemije ili Kušingovog sindroma.

3.2. Kriterijumi za isključenje iz studije

- bilo koja sumnja na postojanje malignog obolenja jajnika pre operacije na jajniku,
- histopatološki nepotvrđena dijagnoza endometriotične ciste jajnika,
- upotreba oralnih kontraceptiva ili GnRH analoga unutar tri meseca pre operacije.

Svaka pacijentkinja je dala saglasnost za učešće u studiji. Studija je uključila 54 pacijentkinje reproduktivne životne dobi. Uzorak pacijentkinja uključenih u studiju je bio pogodan, što znači da smo uključili sve pacijentkinje sa dijagnozom endometriotične ciste, nezavisno od nalaza njenih hormona pre i nakon operativnog lečenja.

Simptomi pacijentkinja su uključili tegobe u vidu bolnih menstrualnih ciklusa, bolnih seksualnih odnosa, nepravilnog krvarenja / tačkastog krvarenja, hroničnog bola u maloj karlici, bola prilikom defekacije i/ili prisustva neplodnosti.

Koncentracije AMH u serumu su određivane kod 54 pacijentkinje u ranoj folikularnoj fazi njihovog spontanog ciklusa, od 3-ćeg do 5- tog dana pre operacije kao i 6 i 12 meseci

nakon operacije. Koncentracije AMH u serumu određivane su upotrebom Beckman Coulter AMH Gen II ELISA kit-a, koji omogućava kvantitativno određivanje nivoa AMH u humanom serumu i litijum - heparin - tretiranom plazmom. Najmanja vrednost AMH u uzorku koja može biti detektovana sa 99% verovatnoćom je 0.08 ng/mL. Intra i inter-esej koeficijent varijacije nivoa AMH iznosio je 5.3% odnosno 7.7%. FSH je imao analitičku senzitivnost od ~0.8 IU/L. Estradiol ELISA test je imao analitičku senzitivnost od 13 pg/mL uzorka.

Procentualna promena AMH u serumu je određena kao: $100 \times (\text{preoperativna vrednost AMH} - \text{postoperativna vrednost AMH}) / \text{preoperativna vrednost AMH}$.

3.3.Kriterijumi za smanjenu rezervu jajnika

Kriterijumi za smanjenu rezervu jajnika postavljeni na osnovu ESHRE konsenzusa iz 2011. godine (110). Prema ESHRE konsenzusu minimalni kriterijumi potrebni za postavljanje dijagnoze prevremene insuficijencije jajnika (POF) zahtevaju prisustvo minimum dva od sledeće tri kriterijuma:

- uznapredovala životna dob majke (≥ 40 godina) ili bilo koji drugi faktor rizika za POF,
- prethodni POF (dobijeno <3 oocite konvencionalnim protokolom stimulacije),
- abnormalni test rezerve jajnika (AFC $<5-7$ folikula ili vrednost AMH 0.5-1.1ng/mL).

3.4.Laparoskopska cistektomija endometriotične iste jajnika

Sve operacije su rađene u kasnoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa. Nakon što je načinjena 1.5 - 2.5 cm subumbilikalna incizija kože, 10 mm trocar je insertovan a pneumoperitoneum je postignut insuflacijom ugljen dioksida (CO₂) i održavan je pod pritiskom od 12 mm Hg. Potom su dva bočna trokara (5 i 10 mm) insertovana u oba supraingvinalna područja pod direktnom kontrolom kamere. Inicijalno, načinjena je dijagnostička inspekcija karlice i abdomena, kako bi se stekao uvid u težinu i stepen raširenosti endometrioze i kako bi se identifikovale abnormalnosti ili distorzije organa kalice. Potom je načinjena adhezioliza prisutnih priraslica i deliberacija jajnika od njegovih priraslica kao i priraslica sa okolnim organima, ukoliko su bile prisutne. Potom, ukoliko je endometriotična cista ostala neruptuirana tokom adheziolize, napravljena je incizija

endometriotične ciste duž anti mezenterične strane zahvaćenog jajnika upotrebom bipolarnog kautera. Endometriotična cista je izdrenirana aspiracijom čokoladnog sadržaja i daljnjim proširenjem mesta incizije ka antimezenteričnim krajevima. Nakon identifikacije ravni klivaža, pseudokapsula je “ljušćena” od okolnog zdravog tkiva jajnika upotrebom dva atraumatska zupčasta forcepsa pokretima trakcije i kontra-trakcije. U nekim slučajevima je pronalaženje ravni klivaža bilo otežano zato što je reaktivno tkivo endometriotične ciste bilo čvrsto priljubljeno uz okolno zdravo tkivo jajnika. U slučajevima kada je tokom ovariolize i adheziolize došlo do pucanja endometriotične ciste, mesto rupture ciste je bilo početna tačka enukleacije ciste. Kada je bilo neophodno, hemostaza je uspostavljena upotrebom 30-W struje uz pomoć bipolarnog forcepsa na ležištu ciste, hemostaza je korišćena u što je moguće manjoj meri sa ciljem da se izbegne oštećenje zdravog tkiva jajnika. Tokom cistektomije endometriotične ciste nije stavljena ni jedna sutura. Endometrioza je klasifikovana primenom revidirane Klasifikacije Američkog udruženja za reproduktivnu medicinu (1996). Sav material koji je dobijen u toku operacije poslat je na histopatološki pregled.

Pacijentkinje su otpuštene kući drugog dana nakon laparoskopije u odsustvu neželjenih događaja. Odmah nakon laparoskopije, GnRH agonisti (amp Dipherellin depo a 3.75 mg sc 1x1 na 28 dana, tokom perioda od 6 meseci) ili oralni kontraceptivi (2mg dienogesta+ 0.03 mg ethynylestradiola, kontinuirano tokom perioda od 6 meseci) dati su kod 31 (57.4%) odnosno kod 18 (33.33%) pacijentkinja, u cilju postoperativnog medikamentoznog lečenja; pet (9.25%) pacijentkinja nije primilo terapiju nakon laparoskopije. Tokom poslednjeg medikamentoznog meseca pacijentkinjama je predložena “second-look” laparoskopska operacija u cilju uklanjanja preostalih žarišta endometrioze ili preostalih priraslica, 37 (68.5%) pacijentkinja je imalo ponovnu laparoskopiju dok 17 (31.48%) pacijentkinja nije imalo ponovnu laparoskopiju. Šest meseci nakon prve laparoskopije od 3-5 dana menstrualnog ciklusa određene su vrednosti AMH, FSH i E2 u serumu kao i 12 meseci nakon prve laparoskopije. U period između 6 i 12 meseci nakon prve laparoskopije pacijentkinje nisu primile nikakvu terapiju. Sve operacije su izvedene u OB Subotica od strane jednog iskusnog endoskopičara (L.A.), koji ima više od 20 godina iskustva u laparoskopskoj cistektomiji. Studija je odobrena na Etičkom komitetu OB u Subotici.

Pacijentkinjama koje su bile zainteresovane za trudnoću nakon operacije, a do koje nije dolazilo u periodu, koji je prethodio operativnom lečenju, predloženo je da odmah pokušaju da zatrudne prirodnim putem, date su im smernice kako da prate ovulaciju. Ni kod jedne pacijentkinje, koja je spontano zatrudnela, nije primenjena stimulacija ovulacije sa

Klomifen citratom ili gonadotropinima. Nijedna pacijentkinja nije ostvarila trudnoću primenom intrauterine inseminacije. Svim pacijentkinjama je predočena mogućnost uključivanja u postupak biomedicinski potpomognute oplodnje (BMPO). Pacijentkinje koje su zatrudnele praćene su ambulantno kod nadležnih ginekologa uključenih u studiju ili su telefonskim putem održavale kontakt sa lekarima uključenim u studiju.

3.5. Statistička analiza

U ovom radu urađena je deskriptivana analiza podataka, koja je numerički i grafički prikazana. Testiranje između varijabli vršeno je preko t - testa, sa nivoom značajnosti (alfa nivo = 0.05). Druga vrsta podataka je rađena preko neparametarskih x2 statističkih testova, na nivou greške (alfa nivo = 0.05). Korelaciona analiza između varijabli je rađena preko Spearman testa na nivou značajnosti 0,05 i 0,01. Uticaj pojedinih nezavisnih varijabli na zavisne varijable je rađen preko modela proste linearne krivolinijske parabolične ili hiperbolične regresione analize. U modelima su definisani koeficijenti korelacije, determinacije, kao i standardne greške definisanih funkcija. Svaki model je testiran preko ANOVA testova, kojima smo definisali statističku značajnost testiranih regresionih modela. Svi regresioni modeli su grafički predstavljeni i komentarisani. Uticaj više nezavisnih varijabli na zavisne varijable je rađen preko multivarijantne regresione analize, gde su sve varijable testirane, određena je vrednost koeficijenata, kao i njihova greška. Ovaj rad je rađen u statističkim softverima SPSS verzija 23 i STATISTICA.

4. REZULTATI

Tabela 1. Deskriptivne karakteristike pacijentkinja (godine obrazovanja, životna dob, visina, težina, BMI, AMH).

	Godine obrazovanja	Starost	Visina	Težina	BMI	Antimilerov hormon
Mean	14.277	30.259	169.851	61.824	21.4606	3.0717
Median	15.0000	30.000	170.000	62.000	21.2600	2.7750
Mode	12.00	27.00	170.00	49.00	20.76	1.20
Std. devijacija	2.4061	4.5232	5.5402	9.5755	3.10472	1.8012
Minimum	8.00	22.00	158.00	42.00	14.90	0.54
Maximum	18.00	42.00	183.00	95.00	34.54	7.70

Tabela 2. Deskriptivne karakteristike (FSH, Estradiol, AMH 6 meseci posle operacije, procentualna promena AMH 6 meseci u odnosu na preoperativne vrednosti, vrednosti FSH i estradiola 6 meseci nakon operativnog lečenja).

	FSH	Estradiol	Antimilerov hormon 6_meseci posle operacije	AMH 6 vs. 0 percent_change	FSH 6 meseci posle operacije	Estradiol 6 meseci posle operacije
Mean	7.20	101.7075	1.289	-53.274	8.053	73.495
Median	7.15	56.0000	1.060	-64.90	7.060	54.040
Mode	6.02	14.50	0.90	-80.20	6.80	20.00
Std. devijacija	1.95	129.187	0.9962	38.204	3.645	73.838
Minimum	3.60	14.50	0.10	-96.00	2.50	13.70
Maximum	12.50	629.00	4.70	82.40	22.90	381.82

Tabela 3. Deskriptivan opis (vrednosti TMJ CA 125 pre operacije kao i 6 meseci nakon operacije, procentualna promena vrednosti AMH 12 meseci nakon operacije u odnosu na preoperativne vrednosti, promene FSH i estradiola 12 meseci nakon operativnog lečenja).

	CA125 serum pre operacije	CA125 serum 6 meseci posle operacije	AMH 12 vs 0 percent change	FSH 12 do 18 mes posle operacije	Estradiol 12 do 18 meseci posle operacije
Mean	53.78	22.07	-49.43	8.40	65.93
Median	36.10	15.82	-55.95	7.12	49.24
Mode	14.10	12.30	-75.30	6.20	20.30
Std. devijacija	65.33	17.88	38.27	3.44	48.98
Minimum	1.97	1.20	-96.00	2.60	6.70
Maximum	394.10	91.60	59.10	18.80	242.00

U studiju je uključeno 54 pacijentkinje od čega 37 (68.5%) sa unilateralnim endometriomom i 17 (31.5%) pacijentkinja sa bilateralnim endometriomom. Distribucija prečnika endometrioma na desnom jajniku iznosila je: 4cm: n = 14; 5-6 cm: n=8; ≥ 7 cm: n= 5. Distribucija prečnika endometrioma na levom jajniku iznosila je: 4cm: n=20; 5-6 cm: n=18; ≥ 7 cm: n= 7. Prosečna starost pacijentkinja iznosila je 30.3 ± 4.5 godina i sve pacijentkinje su imale uredne menstrualne cikluse. Težina endometrioze određena je prema revidiranoj klasifikaciji Američkog udruženja za fertilitet (rAFS), prosečna težina endometrioze iznosila je 49.7 ± 24.1 . Prosečan body mass index iznosio je 21.4 ± 3.1 kg/m².

Primarni cilj naše studije bio je proceniti uticaj laparoscopske operacije endometriotične ciste na rezervu jajnika primenom tehnike „ljušćenja“ ili tkz. „stripping“ tehnike, uz upotrebu bipolarnе struje za uspostavljanje hemostaze.

Slika 1. Pojedinačni profil longitudinalnih vrednosti AMH dobijen od pacijentkinja sa unilateralnim (n=37) i bilateralnim endometriomom (n=17) 6- i 12- meseci nakon operacije.

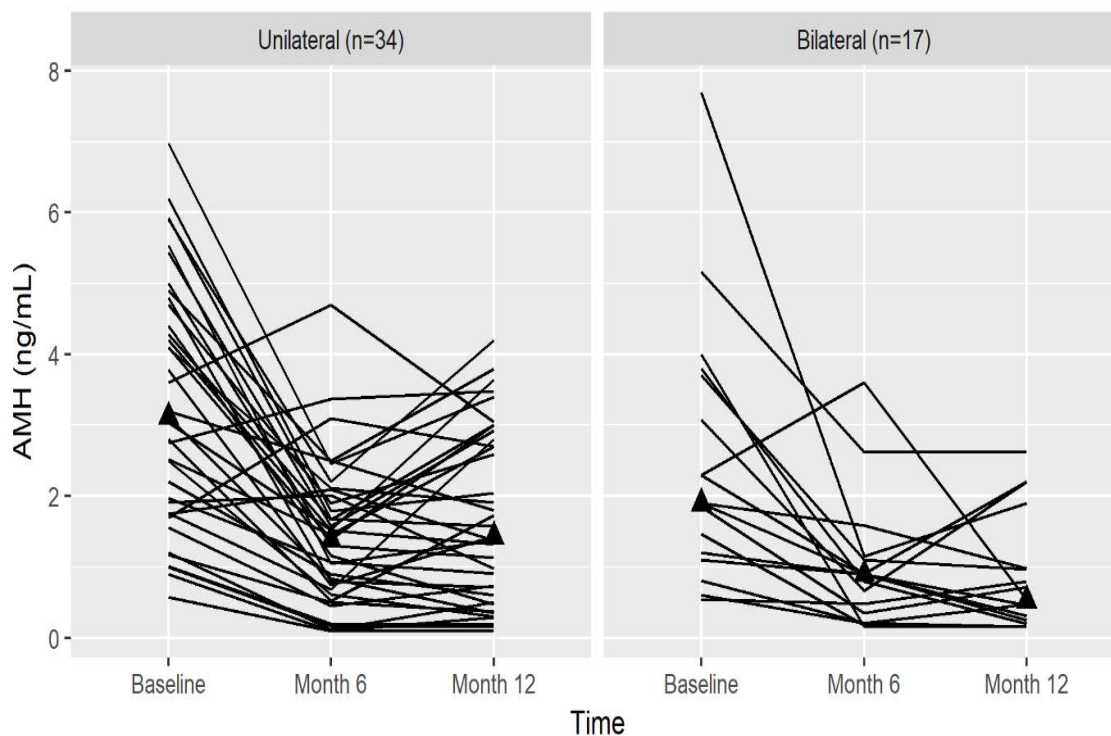


Tabela 4. Preoperativne i postoperativne (6- i 12- meseci) vrednosti AMH, FSH i Estradiola (n=54).

Variabla	Bazalna vrednost med (opseg)	6 meseci med (opseg)	12 meseci med (opseg)	ukupna p-vrednost*	p-value**		
					6 meseci vs. bazalno	12 meseci vs. bazalno	12 meseci vs. 6 bazalno
AMH	2.78 (0.54 - 7.7)	1.06 (0.1 - 4.7)	1.06 (0.1 - 4.2)	<0.001	<0.001	<0.001	0.285
FSH	7.15 (3.6 - 12.5)	7.06 (2.5 - 22.9)	7.12 (2.6 - 18.8)	0.169			
Estradiol	56.0 (14.5 - 629)	54.0 (13.7 - 381.8)	49.2 (6.7 - 242.0)	0.822			

*Friedman rank sum test, **Wilcoxon's signed rank test

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja endometrioma.

Studija je pokazala da nije došlo do statistički značajne promene vrednosti FSH u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja endometrioma.

Studija je pokazala da nije došlo do statistički značajne promene vrednosti estradiola u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja endometrioma.

Tabela 5. Preoperativne i 6 i 12 meseci postoperativne vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa unilateralnim (n=37) i bilateralnim endometriomom (n=17).

Endometriosis	Bazalno, med (opseg)	6 meseci, med (opseg)	12 meseci, med (opseg)	overall p-value*	p-value*		
					6 meseci vs. bazalno	12 meseci vs. bazalno	12 meseci vs. 6 meseci
Unilateralan	3.12 (0.57 – 6.98) 37	1.39 (0.10 – 4.70) 37	1.43 (0.10 – 4.20) 37	<0.001	<0.001	<0.001	0.167
Bilateralan	1.90 (0.54 – 7.70)	0.90 (0.16 – 3.60)	0.53 (0.16 – 2.62)	<0.001	0.001	<0.001	0.733
N	17	17	17				

*Friedman rank sum test & Wilcoxon's signed rank test

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja unilateralnog endometrioma.

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja bilateralnog endometrioma.

Prosečne preoperativne kao i 6 i 12 meseci postoperativne vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa unilateralnim endometriomom iznosile su redom: 3.3 ± 1.7 , 1.4 ± 1.0 i 1.7 ± 1.2 ng/mL.

Prosečne preoperativne kao i 6 i 12 meseci postoperativne vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa bilateralnim endometriomom iznosile su redom: 2.5 ± 1.8 , 0.9 ± 0.9 , 0.9 ± 0.8 ng/mL.

Jedan od ciljeva bio je utvrditi da li se nastalo oštećenje rezerve jajnika održava ili dolazi do njegovog oporavka 12 meseci nakon operacije.

U grupi žena sa unilateralnim endometriomom došlo je do oporavka u rezervi jajnika 12 meseci nakon operacije (borderline significant: $p=0.056$). Izvestan oporavak u rezervi jajnika zabeležen je i u grupi žena sa bilateralnim endometriomom, ali promena nije bila značajna ($P=0.698$). Kod 14/54 pacijentkinje (26%) pad vrednosti AMH nije bio veći od 30%, tako da možemo reći da je kod ovih pacijentkinja došlo do oporavka.

Drugi cilj naše studije bio je identifikovati najvažnije faktore koji predviđaju rezervu jajnika pre i nakon operativnog lečenja pacijentkinja sa endometriotičnom cistom jajnika.

Nekoliko univarijantnih analiza je napravljeno kako bi se identifikovali faktori koji značajno koreliraju sa procentualnim promenama AMH u serumu u žena sa endometriomima.

Tabela 6. Univarijantna regresiona analiza u kojoj je stopa pada AMH u serumu 12 meseci nakon operacije bila zavisna varijabla.

	B	SE	P
AMH bazalno	-2.99	2.92	0.311
Starost	-0.74	1.17	0.530
Unilateralan	-12.46	11.19	0.271**
OP_trajanje	-0.07	0.26	0.787
AFS_score	-0.26	0.22	0.229
Terapija			
Kontracepcija	-10.47	19.67	0.597
Diphereline	-8.18	18.75	0.664
Bez terapije*			

* reference category **bilaterality is reference category

U univarijantnim regresionim modelima, značajni prediktori vrednosti AMH 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja bili su:

1. bazalna vrednost AMH,
2. starost pacijentkinje i
3. bilateralni endometriomi.

Tabela 7. Multivarijantna regresiona analiza u kojoj je vrednosti AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operacije bile zavisne varijable.

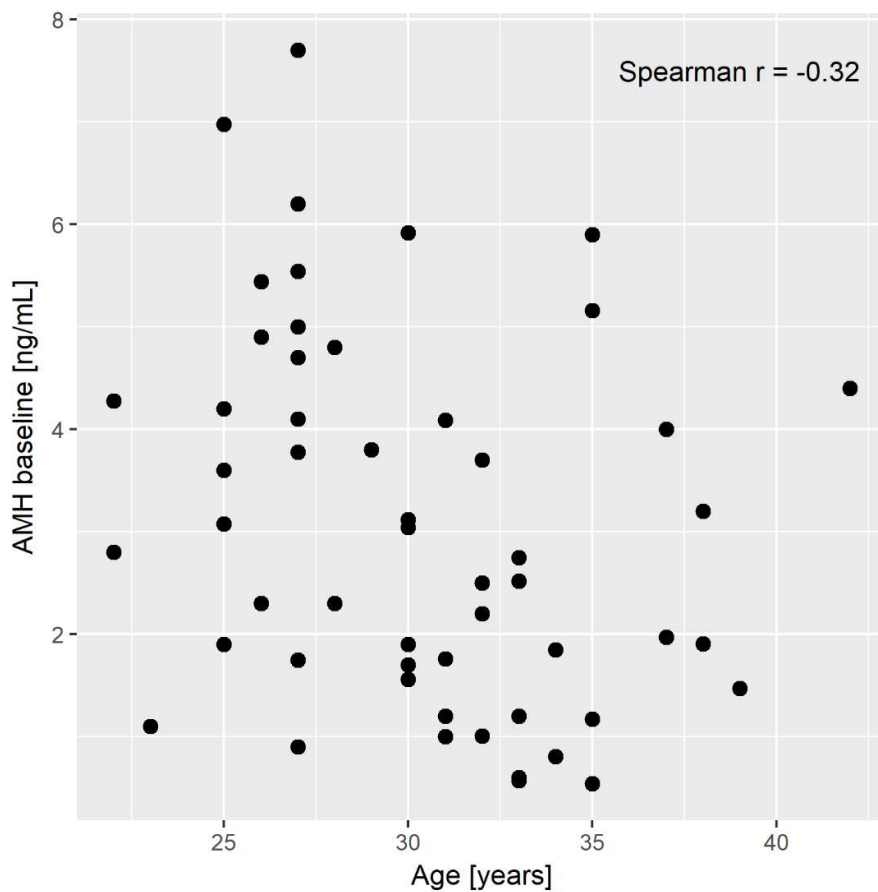
	Univariate models			Multivariate model		
	B	SE	p	B	SE	p
AMH bazalno	0.29	0.06	<0.001	0.24	0.06	<0.001
Starost	-0.06	0.03	0.039	-0.03	0.03	0.261
Unilateralan endometriom	0.64	0.27	0.022	0.43	0.24	0.077**
OP_trajanje	<0.01	0.01	0.995			
AFS_score	-0.01	0.01	0.358			
Terapija						
Kontracepcija	-0.58	0.49	0.235			
Diphereline	-0.44	0.46	0.343			
Bez therapy*						

* reference category ** bilaterality is reference category

Od tri navedena prediktora rezerve jajnika jedini značajni precizni prediktor rezerve jajnika bila je bazalna vrednost AMH u serumu. Nijedan od ostalih prediktora nije bio povezan sa relativnim smanjenjem AMH u serum 12 meseci nakon operacije.

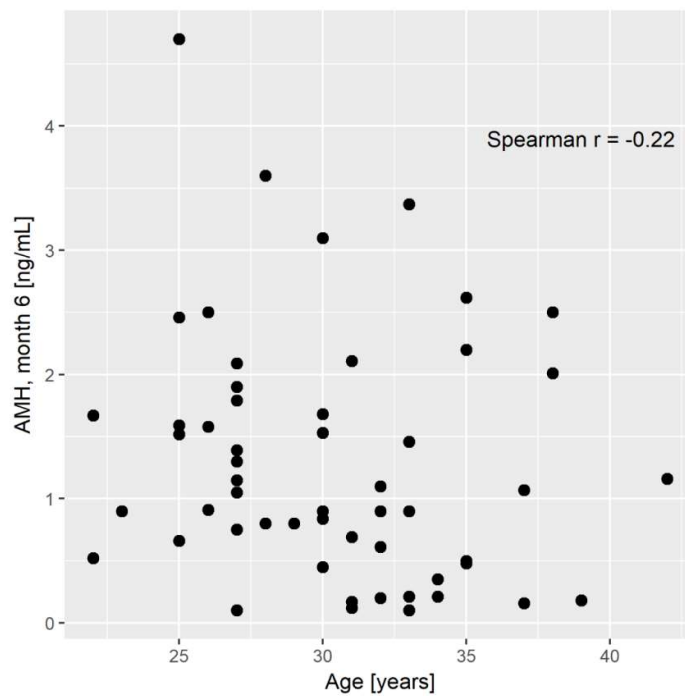
Spearmanovi koeficijenti korelacije između starosti pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu i procentualnih promena AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon operacije u odnosu na bazalne vrednosti.

Slika 2. Spearmanova korelacija između starosti pacijentkinja i bazalne vrednosti AMH u serumu

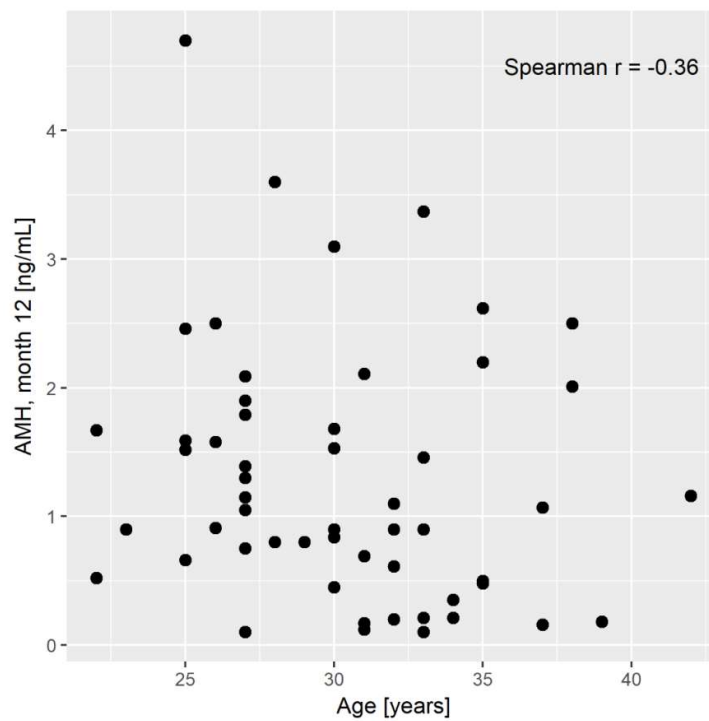


Potvrđena je negativna korelacija između AMH u serumu i starosti pacijentkinje ($r=-0.32$).

Slika 3. Spearmanov koeficijent korelacije između starosti pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu 6- meseci nakon operacije.

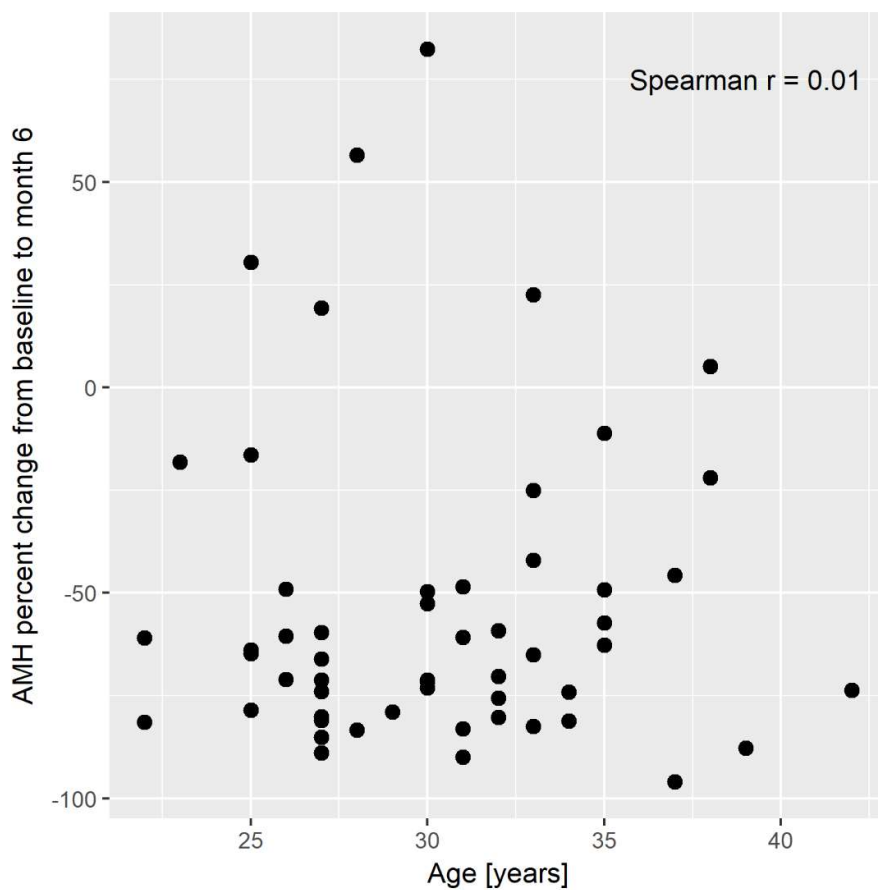


Slika 4. Spearmanov koeficijent korelacije između starosti pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu 12 meseci nakon operacije.



Potvrđena je jaka negativna korelacija između vrednosti AMH u serumu i starosti pacijentkinja sa endometriomom 6 meseci nakon operacije ($r = -0.32$; $p < 0.017$) kao i 12 meseci nakon operacije ($r = -0.36$; $p < .006$).

Slika 5. Spearmanov koeficijent korelacije između starosti pacijentkinje i procentualne (relativne) promene AMH u serumu od bazalne vrednosti do 6 meseci nakon operacije.



Slika 6. Spearmanov koeficijent korelacije između starosti pacijentkinje i procentualne (relativne) promene AMH u serumu od bazalne vrednosti do 12 meseci nakon operacije.

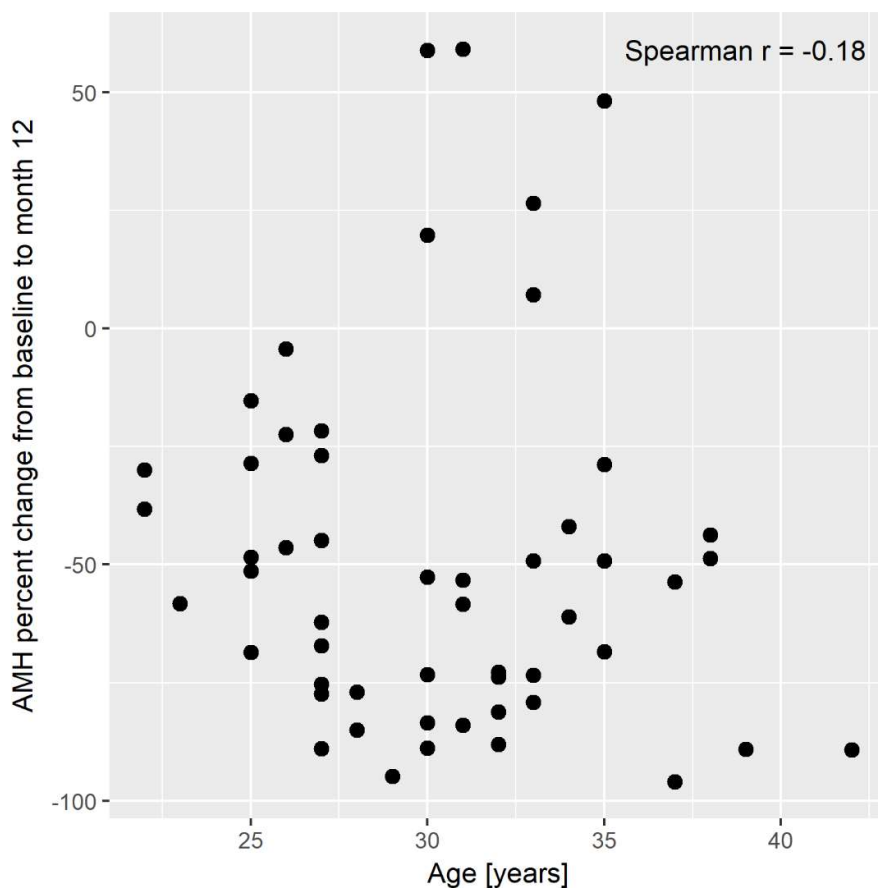


Tabela 8. Spearman korelacijski koeficijent između starosti pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu kao i procentualne promene AMH u serumu 6 meseci i 12 meseci nakon operacije u odnosu na bazalne vrednosti.

Tabela 8. Spearman korelacijski koeficijent između starosti i AMH

	Spearman korelacijski koeficijent	p
AMH, bazalno	-0.32	0.017*
AMH, 6 meseci	-0.22	0.101
AMH, 12 meseci	-0.36	0.006*
AMH, % promena u 6-om mes.	0.01	0.962
AMH, % promena u 12-om mes.	-0.18	0.189

* statistically significant ($p \leq 0.05$)

Procentualna procena vrednosti AMH u serumu:

Procentualna promena AMH u serumu određena je kao: $100 \times (\text{preoperativna vrednost AMH} - \text{postoperativna vrednost AMH}) / \text{preoperativna vrednost AMH}$.

Procentualne (relativne) promene vrednosti AMH u serumu kod 54 pacijentkinje zabeležene na 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja iznosile su: $-53.3 \pm 38.2\%$ i $-49.4 \pm 38.3\%$, redom.

Procentualne promene vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operativnog lečenja u grupi žena sa unilateralnim i bilateralnim endometriomom iznosile su: $-53.6 \pm 38.4\%$ i $-52.5 \pm 38.9\%$, redom.

Procentualne promene vrednosti AMH u serumu 12 meseci nakon operativnog lečenja u grupi žena sa unilateralnim i bilateralnim endometriomom iznosile su: $-45.5 \pm 38.9\%$ i $-58 \pm 36.6\%$, redom.

Tabela 9. Testiranje parametarskih hipoteza.

		Paired Samples Test							
		Paired Differences			95% Confidence Interval of the Difference				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df	p
Pair 1	AMH-AMH 6 meseci nakon operacije	1.782	1.67375	0.22777	1.3257	2.23944	7.826	53	0.000
Pair 2	AMH-AMH 12-18 meseci nakon operacije	1.613	1.52865	0.20802	1.1962	2.03076	7.756	53	0.000
Pair 3	AMH-unilateralni endometriom- AMH 6 meseci nakon operacije	1.880	1.61816	0.26602	1.3407	2.41979	7.068	36	0.000
Pair 4	AMH-unilateralni endometriom – AMH 12 meseci nakon operacije	1.589	1.52510	0.25073	1.0811	2.09809	6.340	36	0.000
Pair 5	AMH-bilateralni endometriom-AMH 6 meseci nakon operacije	1.570	1.82159	0.44180	0.63343	2.50657	3.554	16	0.003
Pair 6	AMH- bilateralni endometriom-AMH 12 meseci nakon operacije	1.665	1.58206	0.38371	0.85217	2.47901	4.341	16	0.001
Pair 7	FSH – FSH 6 meseci nakon operacije	-0.732	3.88669	0.54966	-1.8371	0.37199	-1.333	49	0.189
Pair 8	FSH – FSH 12 do18 meseci nakon operacije	-1.30	3.18541	0.45977	-2.2322	-0.38235	-2.843	47	0.007
Pair 9	Estradiol – Estradiol 6 meseci nakon operacije	22.48	142.850	20.20211	-18.114	63.08047	1.113	49	0.271
Pair 10	Estradiol – Estradiol 12 do18 meseci nakon operacije	26.68	112.3749	16.21993	-5.9463	59.31424	1.645	47	0.107
Pair 11	CA125 u serumu pre operacije - CA125 u serumu 6 meseci nakon operacije	31.43	58.09223	7.97958	15.426	47.45105	3.940	52	0.000
Pair 12	CA125 u serumu pre operacije - CA125 u serumu 12 do18 nakon operacije	34.13	67.43759	10.16660	13.630	54.63677	3.357	43	0.002

Kako je $p=0.00$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu pre i 6 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.00$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu pre i 12-18 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.00$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu kod unilateralnog endometrioma pre i 6 meseci posle operacije.

Kako je $p=0.00$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu kod unilateralnog endometrioma pre i 12 meseci posle operacije.

Kako je $p=0.003$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu kod bilateralnog endometrioma pre i 6 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.001$, došlo je do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu kod bilateralnog endometrioma pre i 12 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.189$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti FSH pre i 6 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.007$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti FSH pre i 12-18 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.007$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti Estradiola pre i 6 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.271$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti Estradiola pre i 12-18 meseci nakon operacije.

Kako je $p=0.00$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti CA 125 serum pre operacije i CA 125 serum 6 meseci posle operacije.

Kako je $p=0.002$, došlo je do statistički značajne razlike u vrednosti CA 125 serum pre operacije i CA 125 serum 12-18 meseci posle operacije.

4.1. Trudnoće nakon operativnog lečenja endometrioma

4.1.1. Uticaj starosti žene na stopu živorođenja

Tabela 10. Korelaciju između starosti pacijentkinje i ishoda trudnoće (živorođenje odnosno bez živog deteta).

			Ishod trudnoće		Total
			Živo rođeno	Bez živog deteta	
Starost pacijentkinje	≤ 30 g.	Broj	15	1	16
		% ishod trudnoće	65.21%	10.0%	51.6%
	31-35 g.	Broj	5	8	13
		% ishod trudnoće	26.0%	70.0%	41.9%
	≥ 35g.	Broj	2	0	2
		% ishod trudnoće	8.80%	20.0%	6.5%
Ukupno	Broj	22	9	31	
	% ishod trudnoće	100.0%	100.0%	100.0%	

Test statistika^a

	Starost.ordinal
Mann-Whitney U	34.500
Wilcoxon W	265.500
Z	-3.353
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0.002 ^b

a. Grouping Variable: Ishod trudnoće (pregnancy outcome).

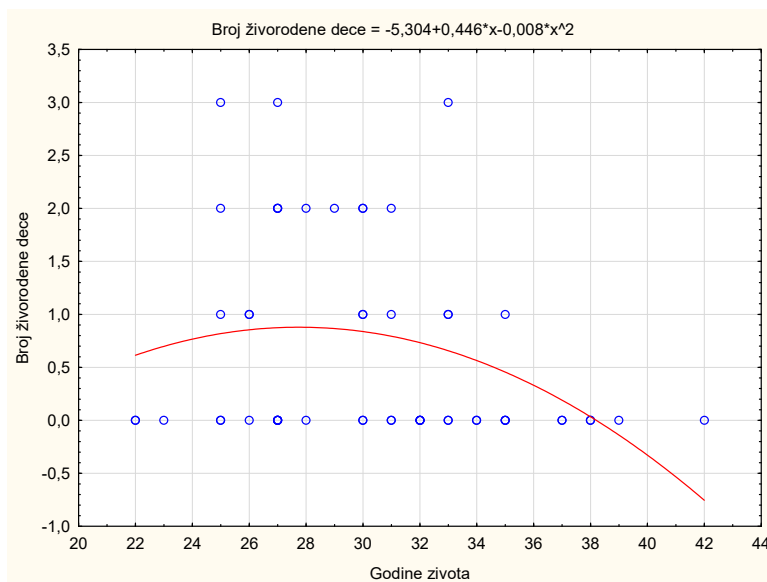
b. Not corrected for ties.

U našoj studiji smo našli da je 15 pacijentkinja (48.38%), koje su zatrudnele i rodile živo dete bilo u grupi ≤30 godina starosti. Pet pacijentkinja (16.13%) koje su zatrudnele i rodile živo dete bilo je u grupi od 31 do 35 godina starosti. Dve pacijentkinje (6.45%) u grupi ≥35 godina starosti ostvarile su trudnoću, koja je rezultirala rađanjem živog deteta. Na osnovi rezultata naše studije možemo da zaključimo da postoji značajna razlika između starosti pacijentkinje i ishoda trudnoće (U=34.5; p=0.001).

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza starosti pacijentkinje na broj živorođene dece

Grafikon 1. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od godina života

T max (0.9121;27.875)



Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.327$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i godina života (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele. To znači da će sa porastom godina života pacijentkinja dolaziti do pada reproduktivnog potencijala posmatranih žena.

Tabela 11. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.327	0.107	0.072	0.917

Tabela 11.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Regression	5.127	2	2.564	3.050	0.056
Residual	42.873	51	0.841		
Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 3.05$ ($p=0.056$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 11.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

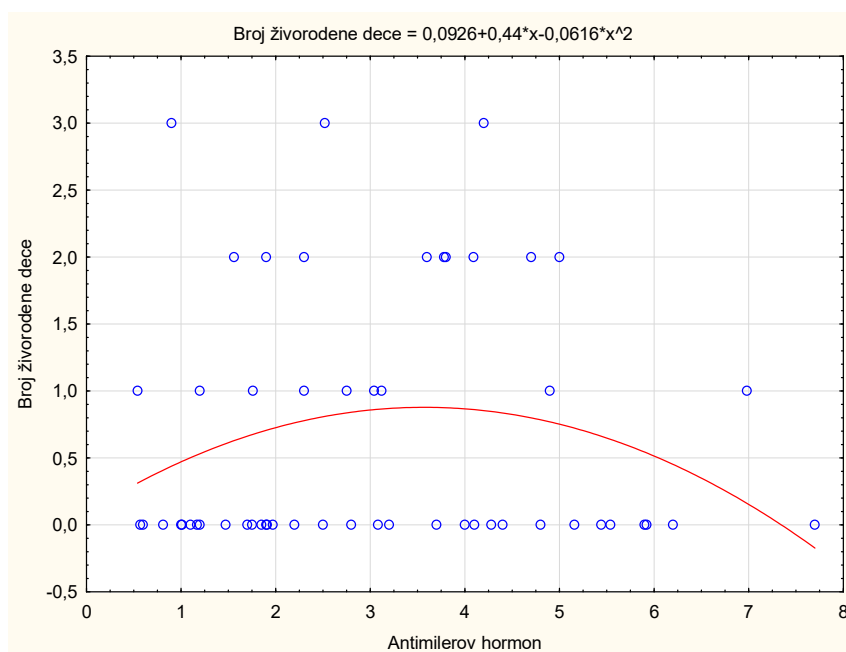
	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
	B	Std. greška	Beta		
Godine	0.446	0.317	2.119	1.406	0.166
Godine ** 2	-0.008	0.005	-2.379	-1.579	0.121
(Konstanta)	-5.304	4.870		-1.089	0.281

4.1.2. Uticaj vrednosti AMH na broj živorođene dece

Dvanaest meseci nakon laparoskopske cistektomije enodmetrioma u grupi žena sa vrlo niskim vrednostima AMH u serumu ≤ 0.4 ng/mL 6 žena (19.35%) je ostalo u drugom stanju i rodilo živo dete. U grupi žena sa vrednostima AMH u serumu 0.41-1.1ng/mL 3 žene (9.6 %) je zatrudnelo i rodilo živo dete. U grupi žena sa vrednošću AMH u serumu 1.2-2.5 ng/mL 4 žene (12.90%) odnosno u grupi žena sa vrednošću AMH u serumu ≥ 2.5 ng/mL 9 žena (29%) je ostvarilo trudnoću, koja je rezultirala rađanjem živog deteta. Značajno veća stopa živorođenja zabeležena je u grupi žena sa najvećim vrednostima AMH u serumu ≥ 2.5 ng/mL.

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti AMH u serumu na broj živorodne dece.

Grafikon 2. Kretanje broja živorodne dece u zavisnosti od vrednosti AMH u serumu.



T max (0.8736;3.5483)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.225$) između broja živorodne dece (kao zavisne varijable) i vrednosti Antimilerovog hormona u serumu (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 12. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.224	0.050	0.013	0.945

Tabela 12.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Regression	2.415	2	1.207	1.351	0.268
Residual	45.585	51	0.894		
Total	48.000	53			

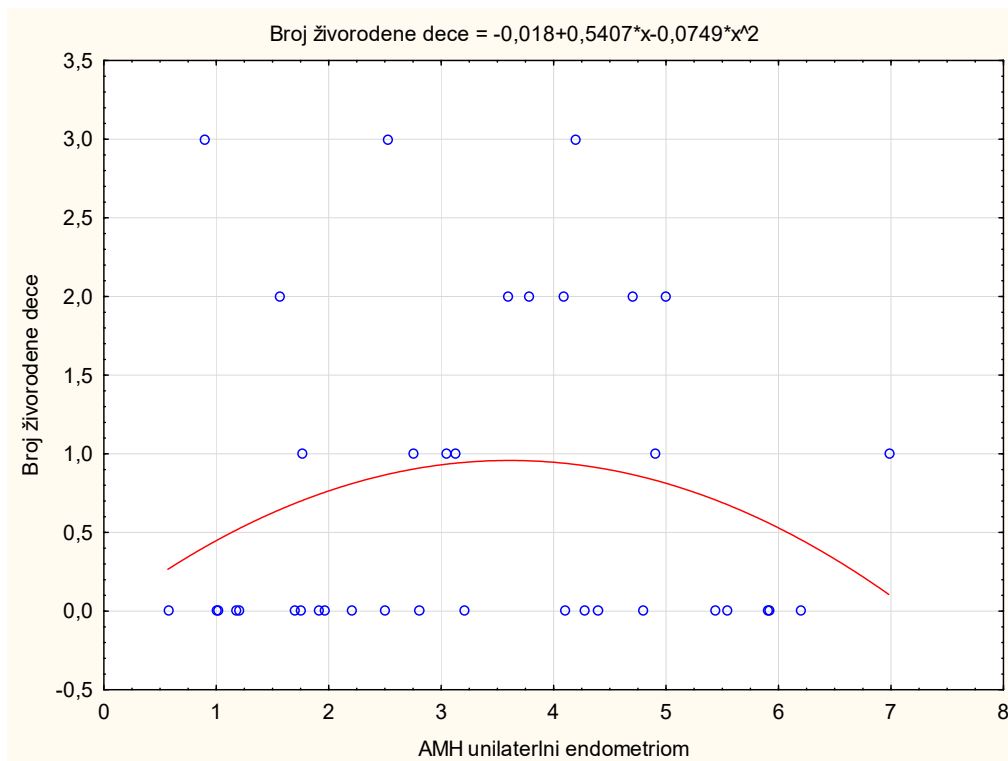
U datom primeru odnos varijansi $F = 1.351$ ($p=0.268$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 12.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		Sig.
	B	Std. greška	Beta	t	
Antimilerov hormon	0.440	0.276	0.833	1.593	0.117
Antimilerov hormon ** 2	-0.062	0.037	-0.859	-1.643	0.106
(Konstanta)	0.093	0.430		0.215	0.830

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti AMH u serumu kod jednostrane endometriotične ciste jajnika na broj živorođene dece.

Grafikon 3. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od vrednosti AMH u serumu, kod jednostrane endometriotične ciste jajnika



T max (0.9576;3.6066)

Iz dijagrama raspodele se može uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.213$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu kod žena sa jednostranom endometriotičnom cistom jajnika (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 13. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.213	0.045	-0.011	1.023

Tabela 13.1. Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
Regression	1.695	2	0.847	0.809	0.454
Residual	35.603	34	1.047		
Total	37.297	36			

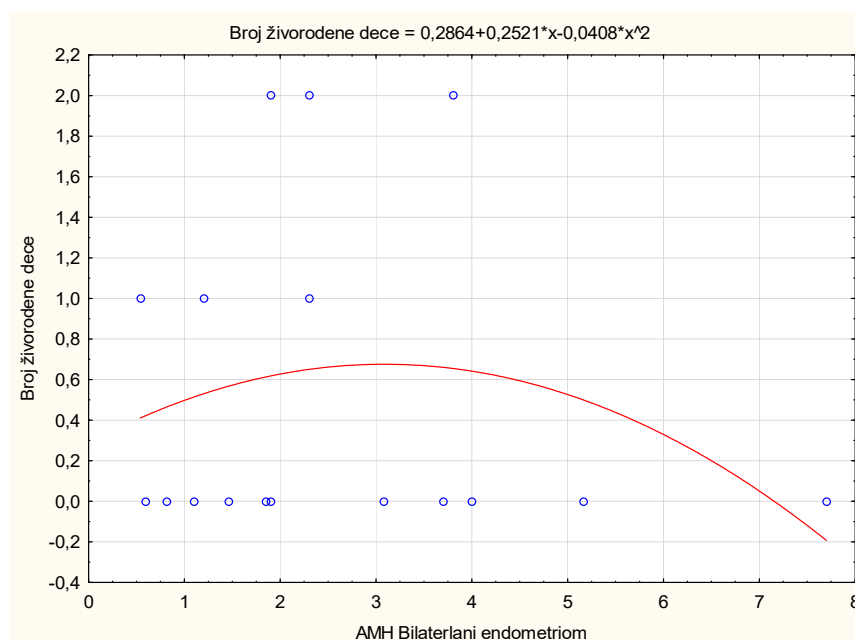
U datom primeru odnos varijansi $F = 0.809$ ($p=0.454$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 13.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	Sig.
	B	Std. greška	Beta		
AMH-unilateralni endometriom	0.541	0.428	0.926	1.263	0.215
AMH-unilateralni endometriom ** 2	-0.075	0.059	-0.927	-1.264	0.215
(Konstanta)	-0.018	0.665		-0.027	0.979

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti AMH u serumu na broj živorodne dece kod žena sa obostranom endometriotičnom cistom jajnika.

Grafikon 4. Kretanje broja živorodne dece u zavisnosti od vrednosti AMH u serumu kod obostrane endometriotične ciste jajnika



T max (0.6732; 3.0731)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.256$) između broja živorodne dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu kod žena sa bilateralnim endometriomom (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 14. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.256	0.066	-0.068	0.826

Tabela 14.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Regression	0.672	2	0.336	0.492	0.621
Residual	9.563	14	0.683		
Total	10.235	16			

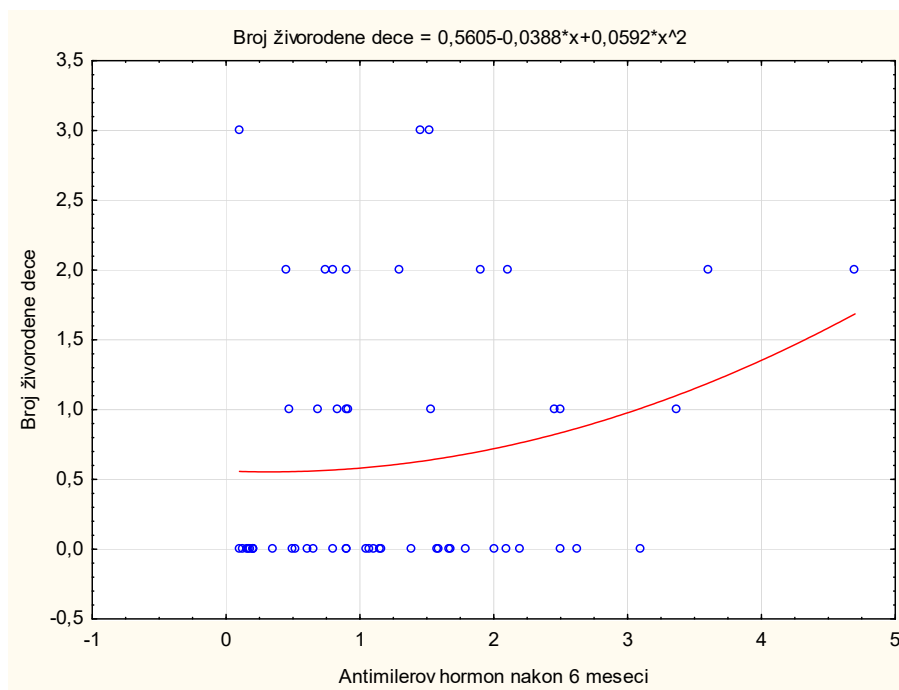
U datom primeru odnos varijansi $F = 0.492$ ($p=0.621$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 14.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	Sig.
	B	Std. greška	Beta		
AMH-bilateralni endometriom	0.252	0.367	0.590	0.687	0.503
AMH-bilateralni endometriom ** 2	-0.041	0.047	-0.747	-0.871	0.399
(Konstanta)	0.286	0.554		0.517	0.613

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti AMH u serumu na broj živorodne dece 6 meseci nakon operacije

Grafikon 5. Kretanje broja živorodne dece u zavisnosti od vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operacije



T min (0.5545;0.3305)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.209$) između broja živorodne dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 15. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.209	0.044	0.006	0.949

Tabela 15.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
Regression	2.091	2	1.045	1.161	0.321
Residual	45.909	51	0.900		
Total	48.000	53			

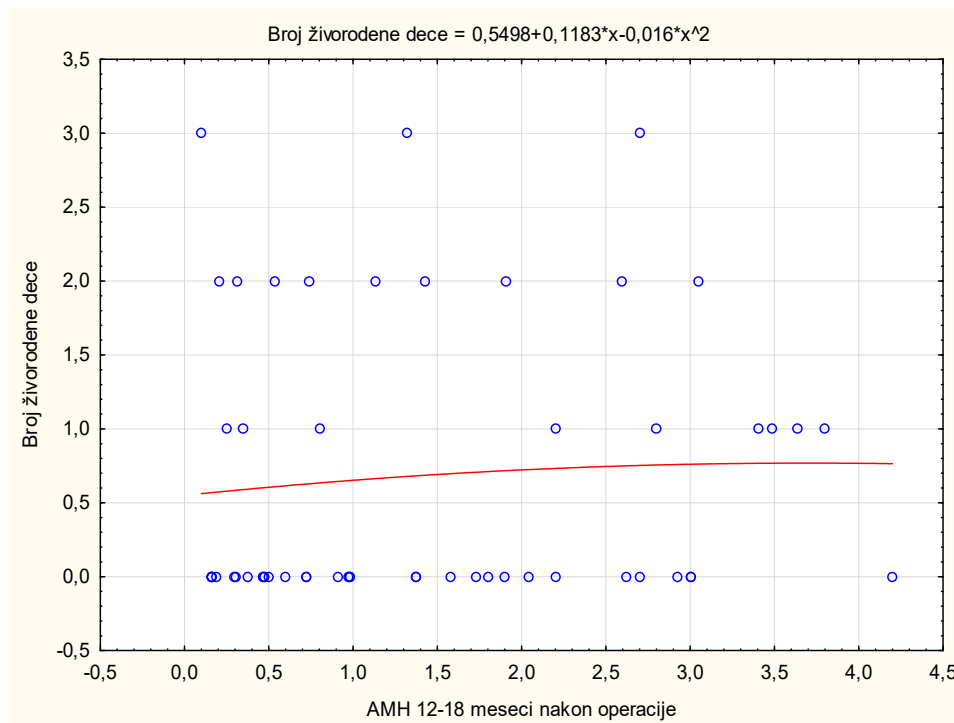
U datom primeru odnos varijansi $F = 1.161$ ($p=0.321$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 15.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p.
	B	Std. greška	Beta		
Antimilerov hormon 6 meseci nakon operacije	-0.039	0.370	-0.041	-0.105	0.917
Antimilerov hormon 6 meseci nakon operacije ** 2	0.059	0.093	0.246	0.635	0.528
(Konstanta)	0.561	0.292		1.918	0.061

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti AMH u serumu na broj živorodene dece 12-18 meseci nakon operacije

Grafikon 6. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od vrednosti AMH u serumu 12 nakon operacije



T max (0.7676;3.6875)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.077$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu 12-18 meseci nakon operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 16. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.077	0.006	-0.033	0.967

Tabela 16.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Regression	0.282	2	0.141	0.151	0.861
Residual	47.718	51	0.936		
Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 0.151$ ($p=0.861$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

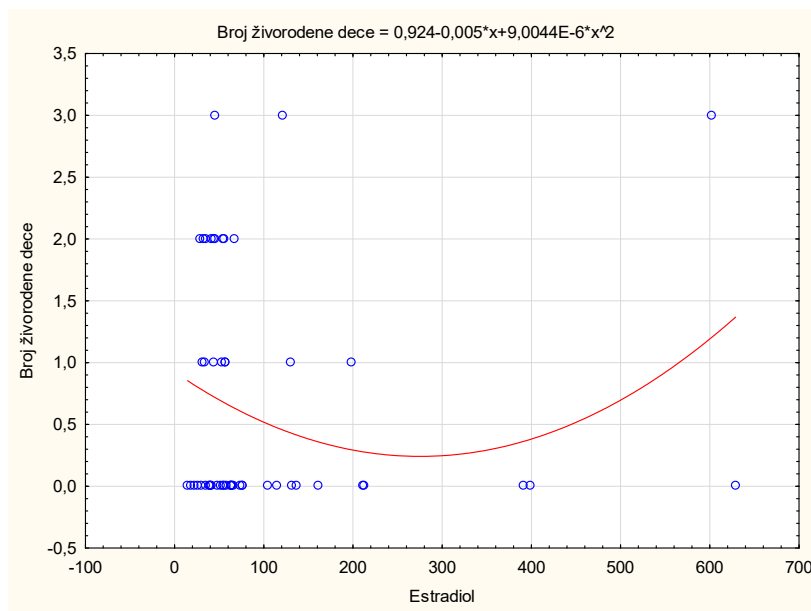
Tabela 16.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Nestandardizovani koeficijenti		Koeficijenti Standardizovani koeficijenti		Sig.
	B	Std. greška	Beta	t	
	AMH 12-18 meseci nakon operacije	0.118	0.423	0.146	
AMH 12-18 meseci nakon operacije ** 2	-0.016	0.112	-0.075	-0.143	0.887
(Constant)	0.550	0.295		1.866	0.068

4.1.3. Uticaj vrednosti estradiola na živorodenje

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti estradiola u serumu na broj živorodene dece

Grafikon 7. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od vrednosti estradiola u serumu



Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.205$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti Estradiola u serumu (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 17. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.205	0.042	0.004	0.958

Tabela 17.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Regression	2.018	2	1.009	1.100	0.341
Residual	45.869	50	0.917		
Total	47.887	52			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.1$ ($p=0.341$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

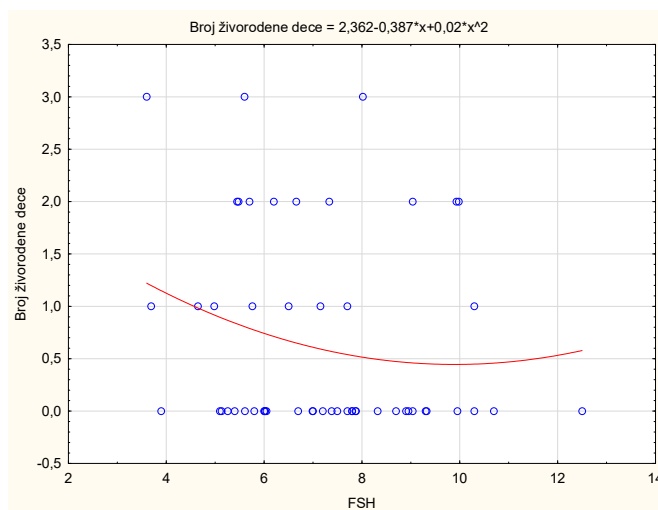
Tabela 17.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
	B	Std. greška	Beta		
Estradiol	-0.005	0.004	-0.667	-1.361	0.179
Estradiol ** 2	9.004E-6	0.000	0.722	1.472	0.147
(Konstanta)	0.924	0.255		3.623	0.001

4.1.4. Uticaj vrednosti FSH na živorodenje

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti FSH u serumu na broj živorodene dece

Grafikon 8. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od vrednosti FSH u serumu



T min (0,4898;9,675)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da slaba značajna korelaciona veza ($R=0,21$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i FSH (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 18. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.210	0.044	0.006	0.957

Tabela 18.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Regression	2.113	2	1.057	1.154	0.324
Residual	45.774	50	0.915		
Total	47.887	52			

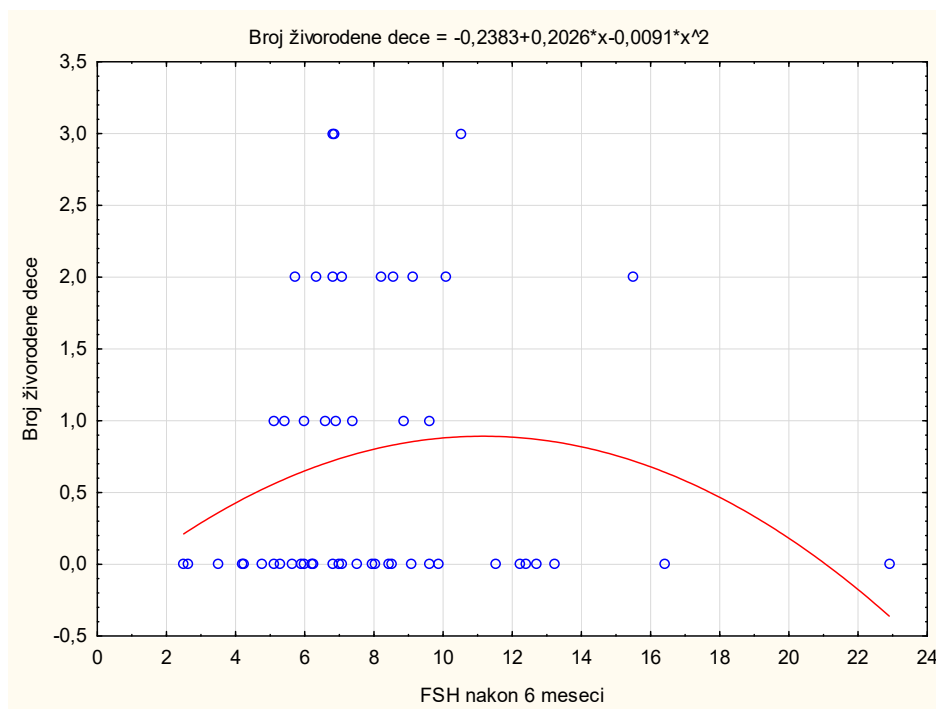
U datom primeru odnos varijansi $F = 1.154$ ($p=0.324$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 18.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

Koeficijenti					
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		p.
	B	Std. greška	Beta	T	
FSH	-0.387	0.430	-0.789	-0.901	0.372
FSH ** 2	0.020	0.028	0.610	0.697	0.489
(Konstanta)	2.362	1.578		1.497	0.141

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti FSH u serumu 6 meseci nakon operacije na broj živorodene dece

Grafikon 9. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od vrednosti FSH u serumu 6 meseci nakon operacije



T max (0.9066;11.2777)

Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.227$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti FSH u serumu nakon 6 meseci (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 19. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.227	0.051	0.012	0.964

Tabela 19.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Regression	2.412	2	1.206	1.299	0.282
Residual	44.569	48	0.929		
Total	46.980	50			

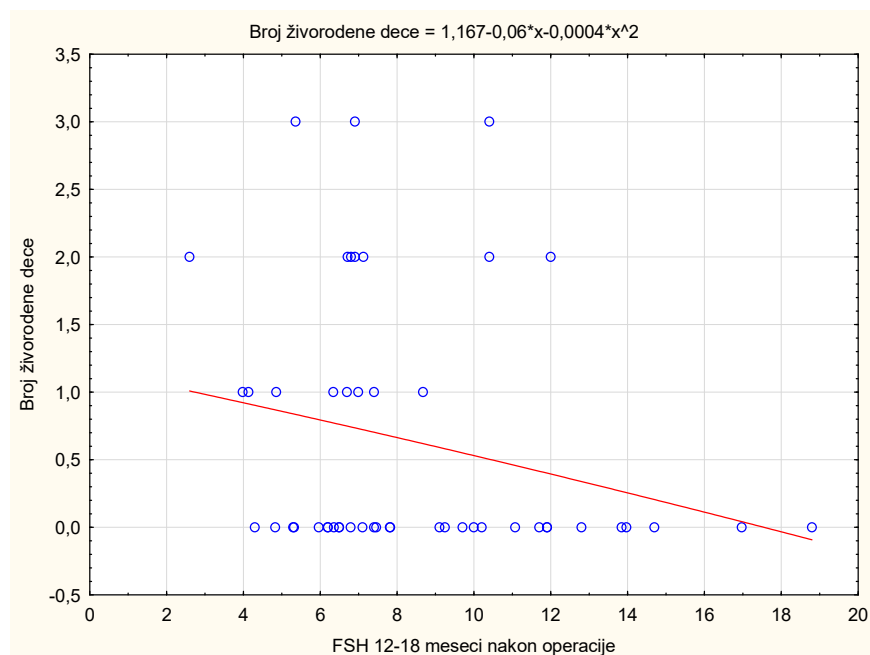
U datom primeru odnos varijansi $F = 1.299$ ($p=0.282$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 19.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
	B	Std. greška	Beta		
FSH_nakon 6_meseci	0.203	0.130	0.762	1.557	0.126
FSH_nakon 6_meseci ** 2	-0.009	0.006	-0.789	-1.611	0.114
(Konstanta)	-0.238	0.654		-0.364	0.717

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja vrednosti FSH u serumu 12-18 meseci nakon operacije na broj živorodene dece

Grafikon 10. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od vrednosti FSH u serumu 12-18 meseci nakon operacije



Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.245$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti FSH u serumu 12-18 meseci nakon operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 20. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.245	0.060	0.019	0.942

Tabela 20.1 Analiza varijanse regresionog modela

	ANOVA				
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Regression	2.602	2	1.301	1.467	0.241
Residual	40.785	46	0.887		
Total	43.388	48			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.467$ ($p=0.241$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

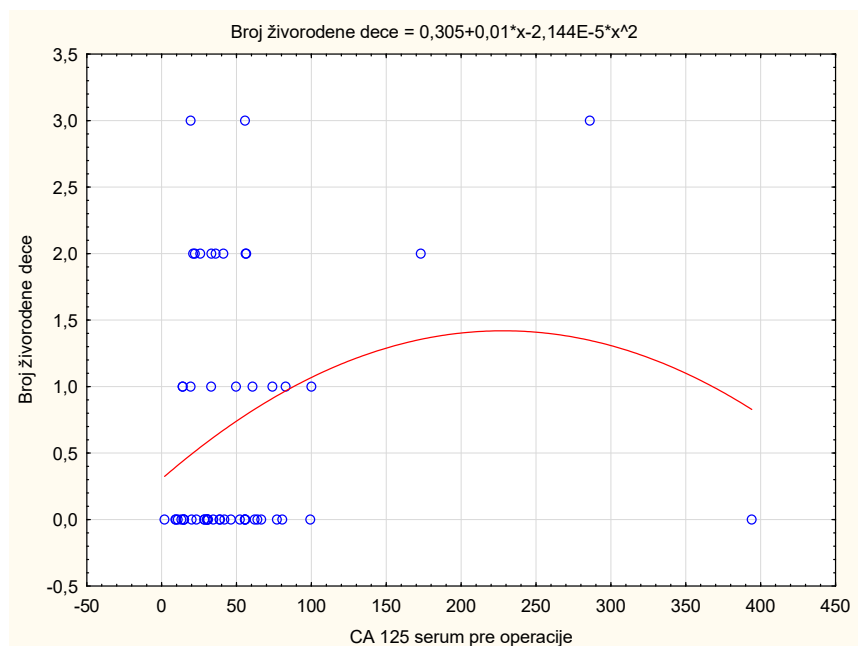
Tabela 20.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
	B	Std. greška	Beta		
FSH 12-18 meseci nakon operacije	-0.060	0.183	-0.217	-0.327	0.745
FSH 12-18 meseci nakon operacije ** 2	0.0004	0.009	-0.029	-0.043	0.966
(Konstanta)	1.167	0.851		1.371	0.177

4.1.5. Uticaj vrednosti TMJ CA 125 na živorodenje

Prosta lenarna krivolinijska regresiona analiza uticaja TMJ CA 125 serum pre operacije na broj živorodene dece

Grafik 11. Kretanje broja živorodene dece u zavisnosti od TMJ CA 125 seruma pre operacije



Iz dijagrama raspodele može se uočiti da postoji slaba korelaciona veza ($R=0.237$) između broja živorodene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti TMJ CA 125 serum pre operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu koncentrišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu raspodele.

Tabela 21. Rezime regresionog modela

Model Summary			
R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
0.237	0.056	0.018	0.947

Tabela 21.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	P
Regression	2.674	2	1.337	1.490	0.235
Residual	44.874	50	0.897		
Total	47.547	52			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.49$ ($p=0.235$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 21.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

	Koeficijenti				
	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
	B	Std. greška	Beta		
TMJ CA125 u serumu pre operacije	0.010	0.006	0.668	1.574	0.122
TMJCA125 u serumu pre operacije ** 2	-2.144E-5	0.000	-0.535	-1.260	0.214
(Konstanta)	0.305	0.259		1.181	0.243

Prosta lenarna višestruka regresiona analiza uticaja vrednosti AMH 6 meseci i 12-18 meseci nakon operacije na broj živorođene dece

Grafikon 12. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od vrednosti AMH 6 i 12-18 meseci nakon operacije

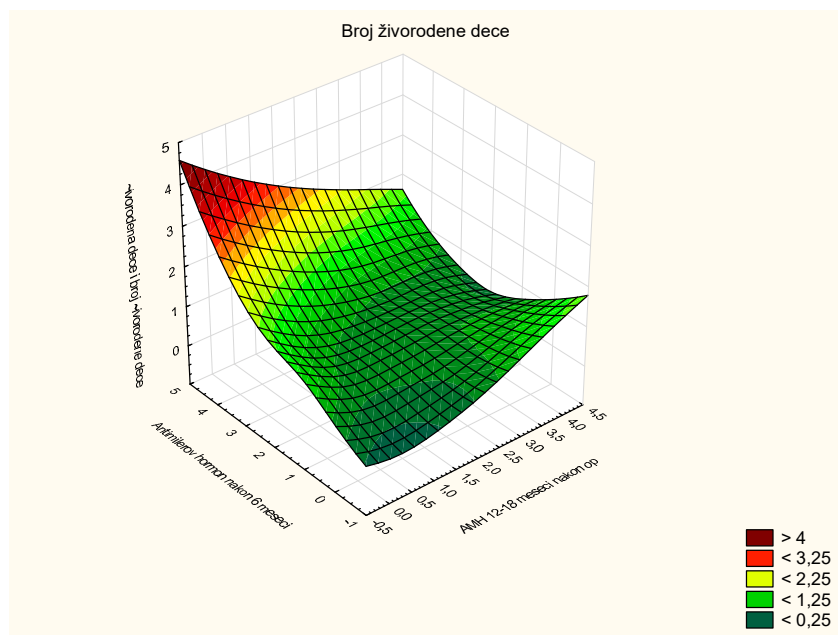


Tabela 22. Rezime regresionog modela

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.199	0.040	0.002	0.951

Tabela 22.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	Regression	1.906	2	0.953	1.055	0.356
	Residual	46.094	51	0.904		
	Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.055$ ($p=0.356$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 22.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

		Koeficijenti ^a				
		Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		p
		B	Std. greška	Beta	t	
1	(Konstanta)	0.465	0.224		2.071	0.043
	AMH nakon 6 meseci	0.229	0.170	0.240	1.348	0.183
	AMH 12-18 meseci_posle_operacije	-0.064	0.145	-0.079	-0.445	0.659

Prosta lenarna višestruka regresiona analiza uticaja životne dobi pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu na broj živorođene dece

Grafik 13. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od životne dobi i vrednosti AMH

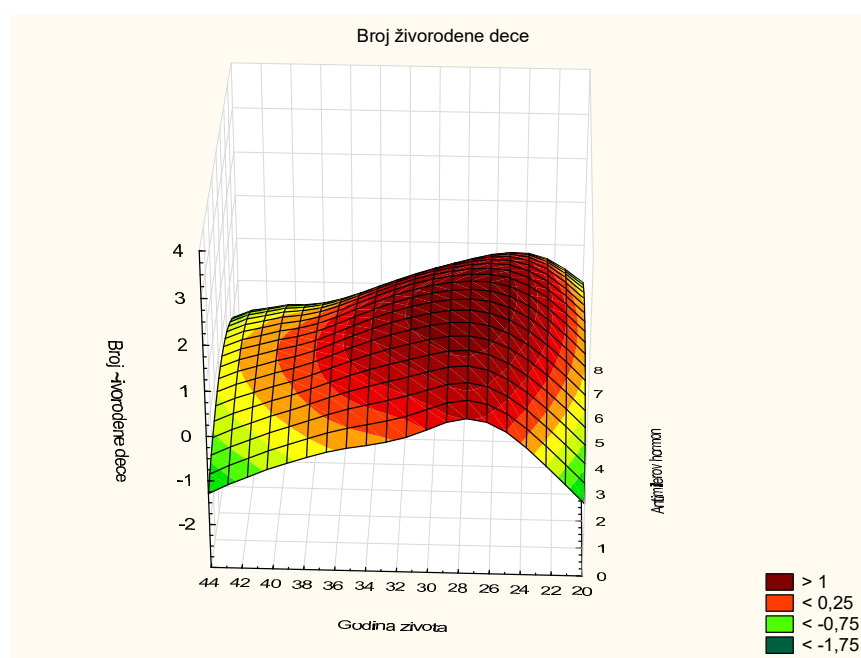


Tabela 23. Rezime regresionog modela

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.261	0.068	0.031	0.937

Tabela 23.1 Analiza varijanse regresionog modela

		ANOVA ^a				
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	Regression	3.263	2	1.631	1.860	0.166
	Residual	44.737	51	0.877		
	Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.86$ ($p=0.166$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 23.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

		Koeficijenti ^a				
		Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
Model		B	Std. greška	Beta	t	p
1	(Konstanta)	2.513	0.993		2.530	0.015
	Godine starosti	-0.057	0.030	-0.272	-1.928	0.059
	antimilerov hormon	-0.038	0.074	-0.072	-0.513	0.610

Prosta linearna višestruka regresiona analiza uticaja životne dobi pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operacije na broj rođene dece

Grafik 14. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od godina starosti i vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operacije

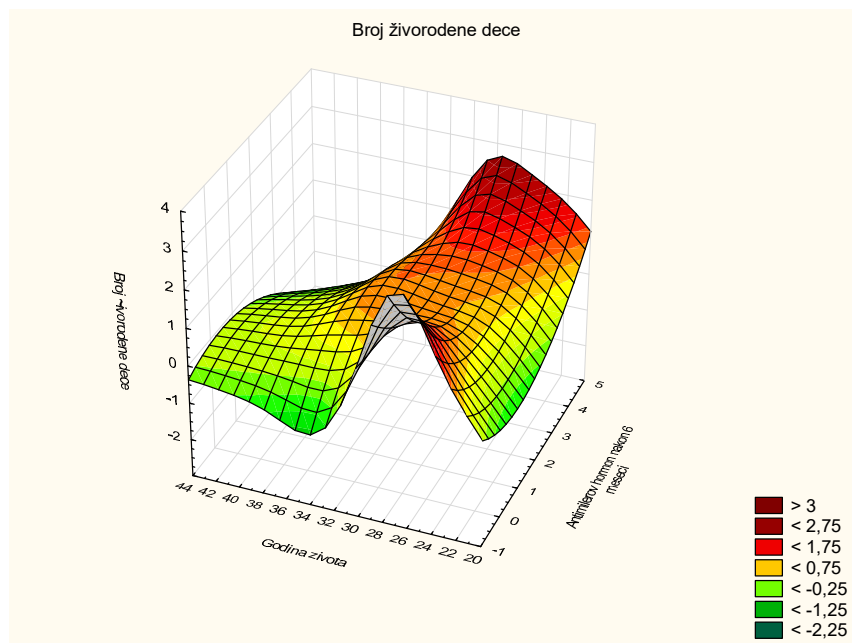


Tabela 24. Rezime regresionog modela

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.291	0.085	0.049	0.928

Tabela 24.1 Analiza varijanse regresionog modela

		ANOVA ^a				
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	Regression	4.076	2	2.038	2.366	0.104
	Residual	43.924	51	0.861		
	Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 2.366$ ($p=0.104$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 24.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

		Koeficijenti ^a				
		Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	p
Model		B	Std. greška	Beta		
1	(Konstanta)	1.913	0.920		2.079	0.043
	Godine starosti	-0.047	0.029	-0.225	-1.651	0.105
	antimilerov hormon nakon 6 meeseci	0.143	0.130	0.150	1.101	0.276

Prosta linearna višestruka regresiona analiza uticaja životne dobi pacijentkinja i vrednosti AMH u serumu 12-18 meseci posle operacije na broj živorođene dece

Grafik 15. Kretanje broja živorođene dece u zavisnosti od godina starosti i vrednosti AMH u serumu 12-18 meseci nakon operacije

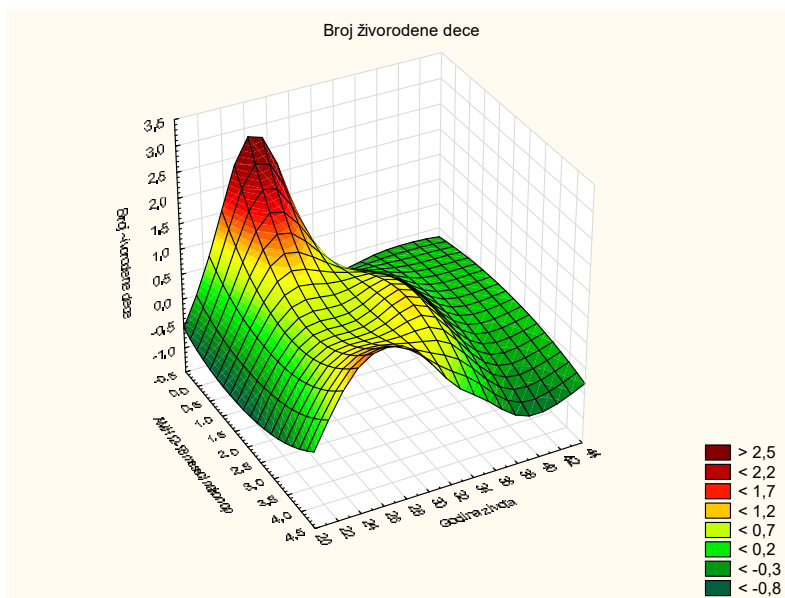


Tabela 25. Rezime regresionog modela

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.251	0.063	0.026	0.939

Tabela 25.1 Analiza varijanse regresionog modela

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
1	Regression	3.032	2	1.516	1.720	0.189
	Residual	44.968	51	0.882		
	Total	48.000	53			

U datom primeru odnos varijansi $F = 1.72$ ($p=0.189$) pokazuje da između varijabli ne postoje visoko statistički značajne razlike.

Tabela 25.2 Tabela koeficijenata regresionog modela

Model		Koeficijenti ^a				
		Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		p
		B	Std. greška	Beta	t	
1	(Konstanta)	2.282	0.982		2.323	0.024
	Godine starosti	-0.053	0.030	-0.253	-1.772	0.082
	AMH 12 do 18 meseci posle operacije	-0.004	0.116	-0.005	-0.034	0.973

Analizirajući dobijene Pirsonove koeficijente korelacije ranga zaključujemo da statistički značajna povezanost postoji između sledećih varijabli.

- Varijabla AMH sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika (pozitivan i jak $R= 1$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH kod obostrane endometriotične ciste jajnika (pozitivan i jak $R= 1$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH 6 meseci nakon operacije (pozitivan i slab $R= 0.4$, $p = 0.003$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika 6 meseci posle operacije (pozitivan i slab $R= 0.409$, $p = 0.012$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.54$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.518$, $p = 0.001$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH sa varijablom AMH kod obostrane endometriotične ciste 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.544$, $p = 0.024$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika sa varijablom AMH nakon 6 meseci posle operacije (pozitivan i slab $R= 0.409$, $p = 0.012$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika 6 meseci posle operacije (pozitivan i slab $R= 0.409$, $p = 0,012$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.

- Varijabla AMH kod jednostrane endometriotične ciste sa varijablom AMH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.518$, $p = 0.001$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH kod jednostrane endometriotične ciste jajnika sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.518$, $p = 0,001$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH kod obostrane endometriotične ciste jajnika sa varijablom AMH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.544$, $p = 0.024$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH kod obostrane endometriotične ciste jajnika sa varijablom AMH kod obostrane endometriotične ciste 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0,544$, $p = 0,024$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla FSH sa varijablom FSH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i slab $R= 0.393$, $p = 0.006$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH 6 meseci nakon operacije sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste 6 meseci posle operacije (pozitivan i jak $R= 1.00$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH 6 meseci nakon operacije sa varijablom AMH bilateralno 6 meseci posle operacije (pozitivan i jak $R= 1.00$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH 6 meseci nakon operacije sa varijablom AMH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.638$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH 6 meseci nakon operacije sa varijablom AMH kod jednostrane endometriotične ciste 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.695$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH nakon 6 meeseeci sa varijablom FSH 12 do 18 meseci posle operacije (negativan i slab $R= -0.283$, $p = 0.048$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do pada druge varijable.
- Varijabla AMH unilateralni endometriom 6 meeseeci sa varijablom AMH 12 do 18 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.695$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.
- Varijabla AMH unilateralni endometriom 6 meeseeci sa varijablom AMH unilateralni endometriom 12 meseci posle operacije (pozitivan i značajan $R= 0.695$, $p = 0.00$) ukazuje da

će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.

- Varijabla Estradiol nakon 6 meseci sa varijablom Estradiol 12 do 18 meeci nakon operacije (pozitivan i slab $R = 0.349$, $p = 0.016$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.

- Varijabla AMH 12 do 18 meseci posle operacije sa varijablom AMH kod jednostrane endometrioične ciste 12 meseci posle operacije (pozitivan i jak $R = 1.00$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.

- Varijabla AMH 12 do 18 meseci posle operacije sa varijablom AMH kod obostrane endometrioične ciste jajnika 12 meseci posle operacije (pozitivan i jak $R = 1.00$, $p = 0.00$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do rasta druge varijable.

- Varijabla AMH 12 do 18 meseci posle operacije sa varijablom FSH 12 do 18 meseci posle operacije (negativan i slab $R = -0.281$, $p = 0.05$) ukazuje da će sa rastom prve dolaziti do pada druge varijable.

5. DISKUSIJA

Uprkos brojnim radovima o mogućem i realnom neželjenom oštećenju rezerve jajnika, kao posledice operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika, u kliničkoj praksi u svetu, kao i kod nas, najčešći vid lečenja endometriotične ciste, čak i kod žena koje nisu rađale, je operativno lečenje. Gelbaya je sproveo ESHRE sponsorisano istraživanje o trenutnim strategijama u lečenju endometriotične ciste (prečnika >3cm) kao i da li se u praksi poštuju ESHRE preporuke među lekarima, koji se bave reproduktivnom medicinom. Praksa je pokazala da je operativno lečenje najčešći vid lečenja endometriotične ciste jajnika (82.2%) koji se savetuje ženama sa endometriotičnom cistom pre-IVF postupka, dok je drenaža sa ekscizijom zida endometriotične ciste najčešća operativna tehnika (78.5%). Za uspostavljanje hemostaze bipolarna struja je zastupljena u 66.4%, monopolarna struja u 20.6% slučajeva. Svega 35% lekara koristi suturu jajnika za uspostavljanje hemostaze. Kod žena sa prethodnom operacijom na jajniku ili rekurentnom endometriotičnom cistom, operativno lečenje se predlagalo u 43.9% slučajeva. Kada je reč o velikim endometriotičnim cistama, većina kliničara ne nudi ekspektativno praćenje. Zanimljivo je da 43% kliničara nikad ne nudi ekspektativno praćenje dok 5.6% lekara uvek predlaže ekspektativno praćenje endometriotičnih cisti pre IVF-a (111). Prema Donnez-u laparoskopija je zlatni standard u lečenju endometrioze, naročito endometriotične ciste jajnika (76). Međutim, izbor najbolje operativne tehnike za lečenje endometriotične ciste još uvek je predmet debata. Endometrioza je jedan od najčešćih uzorka neplodnosti. Prema Barri-ju: „Trenutno koji god vid lečenja da se izabere, polovina pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom endometrioze ostaće neplodna” (112).

Sa razvojem IVF-a počele su da se javljaju sumnje o efektivnosti operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika. Počela su da se javljaju pitanja da li treba uopšte operativno lečiti endometriotičnu cistu i ukoliko se odlučimo za operativno lečenje endometriotične ciste koju tehniku izabrati i kada se odlučiti za operativno lečenje?

Neki od faktora koji utiču na donošenje odluke o lečenju endometriotične ciste jajnika su: životna dob pacijentkinje, rezerva jajnika, veličina ciste, prisustvo obostrane endometriotične ciste, simptomi, prethodno operativno lečenje endometriotične ciste, recidiv endometriotične ciste i postojanje drugih komorbiditeta.

U odsustvu dobro dizajnirane i snažne RCT lečenje endometriotične ciste jajnika pre-IVF postupka ostaje kontroverzno. ESHRE vodiči preporučuju laparoskopsku cistektomiju ukoliko je endometriotična cista jajnika ≥ 4 cm u prečniku, u cilju potvrđivanja histološke dijagnoze, smanjivanja rizika infekcije, olakšanja pristupa folikulima i eventualnog poboljšanja odgovora jajnika. Potrebno je upozoriti pacijentkinju o mogućem oštećenju rezerve jajnika nakon operativnog lečenja, dok kod žena sa prethodnom operacijom na jajniku treba pažljivo razmotriti ponovno operativno lečenje endometriotične ciste jajnika (113).

5.1. Endometriotična cista jajnika i IVF

Meta-analiza koja je uključila 22 publikovane studije zaključila je da žene sa endometriozom imaju smanjenu stopu trudnoća (<35%) u poređenju sa ženama sa tubarnim faktorom infertiliteta (114). Takođe, žene sa stadijumom III-IV endometrioze imaju najveću stopu prekida IVF postupka (52.2%). Ovo je potvrđeno i u retrospektivnoj kohortnoj studiji, koja je uključila 164 IVF ciklusa kod 148 žena sa endometriozom uzrokovanim infertilitetom. Pacijentkinje su poređene sa tubarnim uzrokom infertiliteta. Studija je našla da su stope trudnoća bile niže kod žena sa endometriozom (svi stadijumi) u poređenju sa tubarnim uzrokom. Kod žena sa endometriozom su bile potrebne veće doze gonadotropina, dobijen je niži odgovor na kontrolisanu hiperstimilaciju jajnika (COH), a takođe i manji broj jajnih ćelija u odnosu na žene bez endometrioze. Žene sa endometriozom stadijum III-IV imale su veće stope prekida ciklusa, zahtevale su veće doze gonadotropina, dobijen je niži odgovor na COH, manji broj jajnih ćelija i niža stopa trudnoće u poređenju kako sa stadijumom I-II endometrioze tako i sa tubarnim uzrokom (9.7%, 25% i 26.1%, redom) (115).

Do danas je sprovedena samo 1 randomizovana kontrolisana studija (RCT) koja je poredila laparoskopsku eksciziju endometriotične ciste pre IVF postupka (116). Žene koje su operisale endometriotičnu cistu prečnika 3-6 cm u toku IVF postupka zahtevale su veće doze gonadotropina, duže trajanje stimulacije ovulacije, dobijen je manji broj oocita i imale slične stope trudnoća kada se uporede se ženama koje su direktno upućene na IVF/ICSI.

Meta-analiza koju je sprovedla Tsumpou zaključila je da standardno operativno lečenje endometriotične ciste jajnika pre IVF postupka ostaje kontroverzno, zbog nedovoljno dokaza koji bi ukazali na superionost jednog lečenja u odnosu na drugo, te da lečenje endometriotične ciste pre IVF postupka treba da bude strogo individualno (117).

Hamdan je u sistematskom pregledu zaključio da žene sa endometriotičnom cistom jajnika imaju slične stope živorođenja, stope kliničkih trudnoća (CPR) i sličnu stopu pobačaja (MR) u poređenju sa ženama bez endometrioze, iako se kod žena sa endometriozaom može očekivati manji broj antralnih folikula (AFC), manji broj jajnih ćelija na aspiraciji, veće doze gonadotropina, što ukazuje da im je smanjena rezerva jajnika pre IVF/ICSI postupka. Operativno lečenje endometriotične ciste jajnika pre-IVF postupka može dodatno oštetiti rezervu jajnika. Hamdan smatra da ne postoji ni jedna dogmatska preporuka kada je u pitanju lečenje žena sa endometriotičnom cistom jajnika pre IVF /ICSI postupka, te da treba individualizovati pristup pacijentkinjama obzirom da IVF studije nisu prijavile koliko je bilo prekida ciklusa zbog endometriotične ciste jajnika (118).

Studija Garcia Velasca je poredila žene sa endometriotičnom cistom jajnika upućene direktno na IVF postupak sa ženama prethodno podvrgnute operativnom lečenju. Stopa trudnoća između posmatranih grupa iznosila je 25.6% vs. 22.7%, ($p=0.776$). S obzirom na to da laparoskopna cistektomija ne poboljšava funkciju jajnika ili uspeh IVF-a, Garcia je mišljenja da pacijentkinje sa endometriotičnom cistom treba uputiti direktno na IVF, kako bi se skratio period do trudnoće, troškovi lečenja ili eventualne komplikacije operativnog lečenja. Suprotno, operativno lečenje kod žena sa simptomatskim endometriotičnim cistama jajnika ne umanjuje uspeh IVF-ICSI postupka (119).

Ishod IVF postupka je naročito oštećen kod žena koje su podvrgnute obostranoj cistektomiji endometriotične ciste jajnika. Somigliana je zabeležio značajno veću stopu prekida ciklusa zbog slabog odgovora jajnika ($p<0.001$), uprkos visokim dozama gonadotropina, broj dobijenih folikula ($p=0.006$), dobijenih jajnih ćelija ($p=0.024$) i dobijenih embriona ($p=0.024$) bio je značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu žena bez prethodne operacije na jajniku (120). Ragni je zabeležio da laparoskopna cistektomija obostranih endometriotičnih cista jajnika može biti praćena teškim oštećenjem rezerve jajnika. Naime, u ovih žena tokom IVF postupka nije dobijena ni jedna jajna ćelija iz operisanih jajnika u 29% slučajeva dok je takva situacija zabeležena u samo 3% slučajeva sa neoperisanim jajnicima (121). Benaglia je takođe zabeležila moguće teško oštećenje jajnika nakon cistektomije endometriotičnih cisti jajnika, učestalost tkz. "silent" ili nemih jajnika nakon laparoskopne obostrane cistektomije endometriotičnih cisti jajnika iznosila je 13% (7-21%) (122). Prevremena insuficijencija jajnika (POF) je zabeležena kod 16.3% žena, kod većine nakon obostrane cistektomije endometriotične ciste (123). Jednostrana cistektomija endometriotične ciste, takođe, je praćena oštećenjem rezerve jajnika. Kod operisanih pacijentkinja, normalan

jajnik je dao značajno veći broj folikula ($p < 0.001$) i broj jajnih ćelija ($p < 0.001$), u odnosu na kontralateralni jajnik sa prethodnom cistektomijom endometriotične ciste jajnika (124).

5.2. Operativno lečenje endometriotične ciste jajnika

Većina žena sa endometriozaom i/ili endometriotičnom cistom jajnika se žali na postojanje bolova u maloj karlici, koji mogu biti povezani sa menstrualnim krvarenjem ili postojati nezavisno od faze menstrualnog ciklusa. Osim bolova u karlici, kod endometrioze mogu biti prisutne i tegobe u vidu bolnih seksualnih odnosa, bolova prilikom mokrenja, defekacije, nepravilnog krvarenja ili prisustva infertiliteta. U zaključku Cochranovog pregleda iz 2008. godine stoji da je laparoscopska cistektomija endometriotične ciste udružena sa smanjenjem simptoma dismenoreje, dispareunije i nemenstrualnih bolova u karlici, kao i povećanjem stope zatrudnjivanja kod prvobitno subfertilnih žena (125).

Garcia Velasco (126) je predložio sledeće indikacije za operativno lečenje endometriotične ciste jajnika:

1. brzi porast endometriotične ciste jajnika,
2. suspektan nalaz na ultrazvuku,
3. bolovi,
4. moguća ruptura ciste u toku trudnoće,
5. nemogućnost pristupa folikulima u toku aspiracije.

5.3. Mogućnost progresije bolesti

Jedan od razloga koji govore u prilog operativnog lečenja endometrioma svakako je mogućnost progresije bolesti. Endometrioza kod adolescentkinja može da se opiše kao lice *Mona Lize*, gde misteriozni osmeh prikriva skrivenu bolest, koja tragično pretila da uništi perspektivu zdravog reproduktivnog života (127). Studije su prijavile odlaganje u postavljanju dijagnoze endometrioze od 3 do 11 godina, od početka pojave bolova pa do konačnog postavljanja dijagnoze. Takvo odlaganje u dijagnozi može izazvati ozbiljnu štetu kod mladih žena i narušiti njihovu buduću plodnost. Brosens je u seriji od 403 slučaja endometrioze zapazio da je 147 (35%) pacijentkinja uzrasta od 20 ili manje godina bilo u stadijumu III/IV endometrioze. Ovo je prema Brosensu indirektan, ali jak dokaz da bolest može da ima

tendenciju napredovanja, kao i da prouzrokuje rano oštećenje (128). Kada se ova činjenica uzme u obzir dovodi se u pitanje koliko dugo se endometriomi mogu ekspektativno pratiti.

Još jedan argument, koji ide u prilog hirurškoj eksciziji endometrioma, jeste moguća komplikacija u vidu torzije jajnika, ruptуре ciste, progresije endometrioze, ili mogućnost maligne alteracije ciste jajnika (129).

5.4.Recidiv endometriotične ciste jajnika

Jedan od najvećih izazova u lečenju endometrioma, svakako, je njihov recidiv nakon operativnog lečenja. Koga et al., 2006, u retrospektivnu studiju uključio 224 žene koje je pratio najmanje 2 godine, nakon laparoscopske ekscizije endometriotične ciste, je našao prosečnu stopu recidiva endometrioma od 30,4% (130)

Busacca je zabeležio kumulativnu stopu recidiva endometriotične ciste od 11.7% nakon laparoscopske cistektomije tokom 48 meseci praćenja, dok je kumulativna stopa ponovne operacije iznosila 8.2% (131). Ferrero je uočio da je ponovna operacija rekurentne jednostrane endometriotične ciste praćena značajnim padom koncentracije AMH u serumu, značajnim porastom FSH, smanjenjem AFC na zahvaćenom jajniku, značajnim smanjenjem volumena ponovno operisanog jajnika, u odnosu na prvu operaciju ($p < 0.001$) (132). Ono što je naročito važno je da je AFC bio 0 u osam jajnika operisanih po drugi put (44.4%; 95 %CI 21.5%-69.2%). Ovo je od naročite važnosti za pacijentkinje koje su zainteresovane za očuvanje svoje reproduktivne sposobnosti (133). Carmona je sproveo studiju u kojoj je tokom perioda od 60 meseci pratio stopu recidiva endometriotične ciste kod 36 pacijentkinja sa cistektomijom endometriotične ciste jajnika i poredio je sa 38 pacijentkinja sa laser vaporizacijom endometriotične ciste jajnika. Carmona je uočio da su pacijentkinje kod kojih je primenjena laser vaporizacija endometriotične ciste imale raniju pojavu i statistički veću učestalost recidiva nakon 12 meseci praćenja. Stope recidiva endometriotične ciste su bile slične u obe grupe pacijentkinja tokom perioda od 12-60 meseci praćenja kada se uzme u obzir ukupan početni broj endometriotičnih cisti (134).

5.5.Maligna alteracija endometriotične ciste jajnika

Velika desetogodišnja kohortna studija sprovedena među ženama koje žive u Estric region Kvebek, identifikovala je 2521 žena sa endometriozom, 292 žene sa karcinomom jajnika i 41 žena sa karcinomom jajnika i endometriozom (12). Ova studija je pokazala da broj slučajeva karcinoma jajnika brzo raste i da endometriozna predstavlja značajan faktor rizika koji ubrzava njegovu pojavu za oko 5.5 godina. Ovaj ubrzavajući faktor rizika je argument u korist ekscizivne tehnike, naročito u žena preko 45 godina starosti sa endometriotičnom cistom jajnika, i naročito u slučajevima recidiva endometriotične ciste nakon cistektomije, što je indikativno za agresivniji oblik bolesti.

5.6.Oštećenje rezerve jajnika nakon laparoscopske operacije endometriotične ciste

Laparoscopska cistektomija endometriotične ciste jajnika, uz primenu bipolarne energije za uspostavljanje hemostaze, dovodi do neizbežnog i neželjenog gubitka u rezervi jajnika, koji se održava i tokom 3, 6, i 9 meseci, nakon operacije (81,82,86,87,90,135–137). Prema Celiku nakon laparoscopske cistektomije endometriotične ciste moguć je dalji progresivni pad u vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa 24% 6 nedelja, nakon operacije, na 67% kod pacijentkinja sa obostranom endometriotičnom cistom i 57% kod pacijentkinja sa jednostranom endometriotičnom cistom jajnika, 6 meseci nakon operacije (83). Dalje, postoje studije, kao što je ona koju je sproveo Ercan, koja nije primetila značajan pad u koncentraciji AMH u serumu nakon laparoscopske cistektomije endometrioma (138). Ograničen je broj studija koje pokazuju da je pad u rezervi jajnika nakon laparoscopske cistektomije endometriotične ciste privremen i da nakon izvesnog vremena dolazi do oporavka u rezervi jajnika. Tako je Chang u studiji na 13 žena pokazao da dolazi do oporavka u rezervi jajnika do 65% 3 meseca nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika (91). Studija koju je sprovela Goodman je zabeležila značajan pad u vrednosti AMH u serumu 1 mesec nakon operacije (1.12 ng/mL, opseg 0.81-1.45 ng/mL) u poređenju sa preoperativnim vrednostima (1.77ng/mL, opseg 1.18-2.37 ng/mL); 6 meseci nakon operacije zabeležen je delimičan oporavak rezerve jajnika (1.41ng/mL, opseg 0.97-1.85 ng/mL) (139). Broj studija koje su pratile promene u rezervi jajnika nakon cistektomije u period dužem od 6 meseci je ograničen. Alborzi je u svojoj studiji zabeležio pad u vrednosti AMH u serumu nedelju dana nakon cistektomije, da bi zatim usledio značajan porast u vrednosti AMH u serumu 3 meseca

nakon operacije, što je obrazloženo povoljnim procesom zarastanja i reperfuzijom “hirurški lečenih jajnika” (135). Međutim, autori nisu našli nikakav dalji porast u vrednosti AMH u serumu 3-9 meseci nakon operativnog lečenja.

Prema Vignalliju je moguć potpuni oporavak u rezervi jajnika, 12 meseci nakon operativnog lečenja (4.01 ± 3.59 ng/mL) u poređenju sa preoperativnim vrednostima (3.98 ± 3.27 ng/mL) ($p > 0.05$) (140). Autori ove studije su zaključili da je oštećenje rezerve jajnika nakon cistektomije privremeno i da je moguć potpun oporavak rezerve jajnika 12 meseci nakon operacije. Sugita je zabeležio značajan pad u rezervi jajnika kod svih pacijentkinja 1 mesec nakon operacije (141). Sugita je kod skoro polovine pacijentkinja zabeležio oporavak u vrednosti AMH u serumu, jednu godinu nakon operativnog lečenja, dok je kod druge polovine pacijentkinja vrednost AMH u serumu nastavila da opada od 1- meseca do 1 godine nakon operativnog lečenja.

Prema našem saznanju ovo je treća studija koja je nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste(a) jajnika, uz primenu bipolarnе energije za hemostazu, pratila promene u rezervi jajnika, 12 meseci nakon operativnog lečenja i do sada je uključila najveći broj pacijentkinja. Takođe, je uključila praćenje stope pre svega spontanog zatrudnjivanja u žena koje su planirale trudnoću nakon operativnog lečenja, a do koje nije došlo u prethodnom periodu. Nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste jajnika pacijentkinjama je predložena terapija bilo kontinuirana oralna kontracepcija ili GnRH analogi tokom perioda od šest meseci nakon operacije i tkz.”second look” laparoskopija 6 meseci nakon prve laparoskopije.

Younis je 2019. godine publikovala do sada najveću meta-analizu, koja je obuhvatila period od 2000.-2018. godine i koja je imala za cilj ispitati uticaj jednostrane i obostrane cistektomije endometriotične ciste na biomarkere rezerve jajnika, pre i nakon cistektomije endometriotične ciste. Meta-analiza je uključila 12 studija podobnih za analizu sa ukupno 783 pacijentkinja, 489 sa jednostranom i 294 pacijentkinja sa obostranom endometriotičnom cistom. Rezultati i naše studije uvršteni su u ovu meta-analizu (142). Preoperativno se vrednosti AMH u serumu nisu značajno razlikovale između grupa. Meta-analiza je pokazala da postoperativno dolazi do značajnog pada u vrednosti AMH u serumu za 39.5%, odnosno 57.0% kod pacijentkinja sa jednostranom odnosno obostranom endometriotičnom cistom, redom. Cistektomija endometriotične ciste naročito obostranih ima štetan i trajan učinak na rezervu jajnika (143).

Prvi cilj naše studije bio je proceniti uticaj laparoskopske operacije endometriotične ciste na rezervu jajnika primenom tehnike „ljušćenja“ ili tkz. „stripping“ tehnike, uz upotrebu bipolarne struje za uspostavljanje hemostaze.

Rezultati naše studije pokazali su da laparoskopska cistektomija endometriotične ciste dovodi do neizbežnog i neželjenog oštećenja rezerve jajnika. Primećen je značajan pad u vrednosti AMH u serumu 6 meseci ($p < 0.001$) i 12 meseci ($p < 0.001$) nakon operacije (Tabela 4, tabela 9), (Figura 1).

Tokom posmatranog perioda praćenja nije došlo do statistički značajne promene u vrednosti FSH u serumu ($p < 0.169$) 6-i 12 meseci nakon operativnog lečenja endometriotične ciste (Tabela 4, tabela 9).

Takođe, nije došlo do statistički značajne promene vrednosti estradiola u serumu ($p < 0.822$) 6- i 12 meseci nakon operativnog lečenja endometriotične ciste (Tabela 4, tabela 9).

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 meseci ($p < 0.001$) i 12 meseci ($p < 0.001$) nakon operativnog lečenja jednostranih endometriotičnih cisti. Nije došlo do značajne promene u vrednosti AMH u serumu između 6- i 12- meseci nakon operacije jednostranih endometriotičnih cisti jajnika ($p < 0.167$) (Tabela 5).

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu 6 meseci ($p < 0.001$) i 12 meseci ($p < 0.001$) nakon operativnog lečenja obostranih endometriotičnih cisti jajnika. Nije došlo do značajne promene u vrednosti AMH u serumu između 6 i 12 meseci nakon operacije obostrane endometriotične ciste jajnika ($p < 0.733$) (Tabela 5).

Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti TMJ CA 125 u serumu 6 meseci nakon operativnog lečenja ($p = 0.000 < 0.05$). Studija je pokazala da je došlo do statistički značajnog pada vrednosti TMJ CA 125 u serumu 12 meseci nakon operativnog lečenja ($p = 0.002 < 0.05$) (Tabela 9).

5.7. Faktori koji predviđaju rezervu jajnika nakon operativnog lečenja

Drugi cilj je bio identifikovati najvažnije faktore koji predviđaju rezervu jajnika, pre i nakon operativnog lečenja pacijentkinja sa endometriotičnom cistom jajnika.

U grupi žena sa jednostranom endometriotičnom cistom jajnika došlo je do oporavka u rezervi jajnika 12 meseci nakon operacije (borderline significant: $p=0.056$). Izvestan oporavak u rezervi jajnika zabeležen je i u grupi žena sa obostranim endometriotičnim cistama jajnika, ali promena nije bila značajna ($P=0.698$). U 14/54 (26%) pacijentkinja, uključenih u studiju, pad u vrednosti AMH nije bio veći od 30% , tako da možemo reći da je kod ovih pacijentkinja došlo do oporavka.

Univarijantna regresiona analiza ispitivala je uticaj bazalne vrednosti AMH u serumu, starosti pacijentkinje, prisustva jednostrane endometriotične ciste jajnika, stadijuma endometrioze, dužine trajanja operacije, primene postoperativne terapije (oralne kontracepcije, diferelina) ili odsustva terapije, kako bi se identifikovali faktori koji koreliraju sa procentualnim promenama u vrednosti AMH u serumu žena sa endometriotičnom cistom (Tabela 6). Zasnovano na rezultatima naše studije tri važna prediktora rezerve jajnika nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste su:

1. starost pacijentkinje,
2. bazalna vrednost AMH u serumu i
3. obostrano prisustvo endometriotične ciste.

5.7.1. Starost pacijentkinje

Mlađe pacijentkinje su imale veće vrednosti AMH preoperativno kao i 6 i 12 meseci nakon operacije, međutim, procentualna promena AMH u serumu nije bila povezana sa starošću. Slične promene u vrednosti AMH u serumu primećene su i kod mlađih i kod starijih pacijentkinja. Slično našem zaključku, Alborzi i dr su našli da su pacijentkinje >38 godina imale značajno niže bazalne vrednosti AMH u serumu u odnosu na pacijentkinje ≤ 38 godina (1.58 ± 2.53 vs. 3.97 ± 3.5 ng/mL. $p=0.003$). Dalje, pacijentkinje ≤ 38 godina pokazale su stopu pada u vrednosti AMH u serumu sličnu onoj koja je zabeležena kod žena >38 godina (135).

5.7.2. Obostrano prisustvo endometriotičnih cisti jajnika

Poredeći sa pacijentkinjama sa jednostranom endometriotičnom cistom, pacijentkinje sa obostranim endometriotičnim cistama jajnika su imale niže vrednosti AMH u serumu kako preoperativno tako i 6 i 12 meseci nakon cistektomije. Ovaj nalaz naše studije potvrđen je u studiji koju je sproveo Hwu (137) i protivreči drugim prospektivnim studijama koje su našle veće promene u vrednosti AMH u serumu u pacijentkinja sa obostranim endometriotičnim cistama nego kod pacijentkinja sa jednostranim endometriotičnim cistama jajnika (87,91,139,144,145).

5.7.3. Bazalna vrednost AMH u serumu

Od ova tri prediktora rezerve jajnika, jedino je bazalna vrednost AMH u serumu ostala značajna u multivarijantnom modelu. Nijedan od ostalih prediktora nije bio povezan sa relativnim smanjenjem AMH u serum 12 meseci nakon operacije (Tabela 7).

Nekoliko studija takođe je zabeležilo postojanje negativne korelacije između starosti pacijentkinje i preoperativnih vrednosti AMH u serumu (137,144,145). Nieweglowska je u svojoj studiji zapazila da su pacijentkinje sa obostranom endometriotičnom cistom imale niže median vrednosti AMH u serumu ($p < 0.001$) u poređenju sa ženama sa jednostranim endometriotičnim cistama ($p < 0.001$) odnosno kontrolnom grupom žena ($p < 0.001$); dok između žena sa jednostranim endometriotičnim cistama i zdravih kontrola nije bilo značajne razlike ($p = 0.182$). Slično rezultatima naše studije, multivarijantna regresiona analiza Nieweglowske je pokazala da su jedino prisustvo obostranih endometriotičnih cista jajnika ($p = 0.003$) i starost pacijentkinje ($p < 0.001$) bili negativno povezani sa koncentracijom AMH u serumu. Snažna negativna korelacija između vrednosti AMH i starosti potvrđena je kod zdravih kontrola ($R = -0.834$; $p < 0.001$) i kod žena sa jednostranom endometriotičnom cistom ($R = -0.774$; $p < 0.001$), dok je ova korelacija bila umereno negativna kod žena sa obostranim endometriotičnim cistama ($R = -0.663$; $p < 0.001$). Studija je dokazala smanjenje vrednosti AMH u serumu vezano za dob kod svih pacijentkinja (146).

Spearmanovim koeficijentom korelacije potvrđena je negativna korelacija između bazalne vrednosti AMH u serumu i starosti pacijentkinje ($r = -0.32$). Mlađe pacijentkinje imale su veće bazalne vrednosti AMH u serumu u odnosu na starije pacijentkinje (Figura 2).

Spearmanovim koeficijentom korelacije potvrđeno je postojanje jake negativne korelacije između vrednosti AMH u serumu i starosti pacijentkinja kako 6 meseci ($r=-0.32$; $p<0.017$) tako i 12 meseci ($r=-0.36$; $p<0.006$) nakon operacije endometriotične ciste jajnika (Figura 3 i 4). Mlađe pacijentkinje imaju veće bazalne vrednosti AMH u serumu u odnosu na starije pacijentkinje i ovaj trend se održava i nakon operativnog lečenja.

5.7.4. Procentualna promena AMH u serumu

Procentualna promena AMH u serumu određena je kao: $100 \times (\text{preoperativna vrednost AMH} - \text{postoperativna vrednost AMH}) / \text{preoperativna vrednost AMH}$.

Procentualne (relativne) promene vrednosti AMH u serumu kod 54 pacijentkinje zabeležene na 6 i 12 meseci nakon operativnog lečenja iznosile su: $-53.3 \pm 38.2\%$ i $-49.4 \pm 38.3\%$, redom.

Procentualne promene vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operativnog lečenja u grupi žena sa jednostranim i obostranim endometriotičnim cistama iznosile su: $-53.6 \pm 38.4\%$ i $-52.5 \pm 38.9\%$, redom.

Procentualne promene vrednosti AMH u serumu 12 meseci nakon operativnog lečenja u grupi žena sa jednostranim i obostranim endometriotičnim cistama iznosile su: $-45.5 \pm 38.9\%$ i $-58 \pm 36.6\%$, redom.

Spearmanov korelacijski koeficijent između starosti pacijentkinje i vrednosti AMH u serumu kao i procentualne promene AMH u serumu 6 meseci i 12 meseci nakon operacije, u odnosu na bazalne vrednosti pokazao je da pacijentkinje koje su preoperativno imale veće vrednosti AMH u serumu i postoperativno će imati veće vrednosti AMH. Međutim, procentualna promena AMH u serumu nije bila povezana sa starošću. Slične promene u vrednosti AMH u serumu primećene su i kod mlađih i kod starijih pacijentkinja (Figura 5 i 6), (Tabela 8).

5.7.5. Kriterijumi za smanjenu rezervu jajnika

Kriterijumi za smanjenu rezervu jajnika postavljeni na osnovu ESHRE konsenzusa iz 2011. godine (110). Prema ESHRE konsenzusu minimalni kriterijumi potrebni za postavljanje dijagnoze prevremene insuficijencije jajnika (POF) zahtevaju prisustvo minimum dva od sledeće tri kriterijuma:

- uznapredovala životna dob majke (≥ 40 godina) ili bilo koji drugi faktor rizika za POF,
- prethodni POF (dobijeno <3 oocite konvencionalnim protokolom stimulacije),
- abnormalni test rezerve jajnika (AFC $<5-7$ folikula ili vrednost AMH $0.5-1.1$ ng/mL).

U našoj studiji, prema Bologna kriterijumu stopa pacijentkinja, koje su preoperativno imale vrednost AMH u serumu <1.1 ng/mL iznosila je 16% da bi 6, odnosno 12 meseci postoperativno stopa pacijentkinja sa vrednošću AMH u serumu < 1.1 ng/mL iznosila čak 58.5%. U studiji Rie Ozaki preoperativno smanjena rezerva jajnika kod žena sa endometriotičnom cistom jajnika (aDOR) zabeležena je kod 21.7% žena, da bi postoperativno bila zabeležena vrednost AMH <1.1 ng/mL kod 33.9% pacijentkinja. Starost žene i preoperativna vrednost FSH su bile značajno povezane sa preoperativno aDOR, dok su preoperativna vrednost AMH u serumu i obostrana cistektomija značajni faktori, koji utiču na verovatnoću da će pacijentkinja nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste imati smanjenu rezervu jajnika (147). Kumulativna stopa spontanih trudnoća u žena sa preoperativno smanjenom rezervom jajnika (aDOR) je bila značajno niža nego u grupi žena bez a DOR (14.3% vs. 59.2%, $p=0.004$). U našoj studiji, 31 pacijentkinja (57.4%) od ukupno 54 pacijentkinja uključenih u studiju bilo je zainteresovano za trudnoću nakon operativnog lečenja. Kod 9/31 (29.03%) pacijentkinja sa vrednošću AMH <1.1 ng/mL i kod 13/31 (41.93%) pacijentkinja sa vrednošću AMH > 1.1 ng/ mL nakon operativnog lečenja došlo je do trudnoće, koja je rezultirala živorođenjem. Značajno veći procenat trudnoća ostvaren je kod pacijentkinja sa vrednošću AMH > 1.1 ng/ mL. U grupi pacijentkinja sa vrednošću AMH <1.1 ng/mL 5/31 pacijentkinja (16.12%) do trudnoće je došlo IVF postupkom, dok su u grupi žena sa vrednošću AMH >1.1 ng/mL 2/31 pacijentkinje (6.45%) IVF postupkom ostvarile trudnoću, koja je rezultirala živorođenjem.

5.8. Objašnjenje gubitka rezerve jajnika

5.8.1. Histološke studije

Postoje autori koji podržavaju teoriju da je samo prisustvo endometriotične ciste praćeno oštećenjem rezerve jajnika i pre samog operativnog zahvata (148).

Sistematski pregled i meta-analiza, koju je sproveo Muzi uključio je 968 pacijentkinja sa endometriotičnom cistom jajnika i 1874 žene bez endometriotične ciste. Kod pacijentkinja sa endometriotičnom cistom je nađena smanjena rezerva jajnika (izražena kroz nižu vrednost AMH u serumu), u poređenju sa pacijentkinjama sa drugim benignim cistama ili zdravim jajnicima (149). Kada je Shebl poredio vrednost AMH u serumu, kod 153 pacijentkinje sa endometriozaom (ispitivana grupa) sa 306 pacijentkinja (kontrolna grupa), koje su podvrgnute IVF/ICSI postupku zbog muškog faktora infertiliteta, našao je značajno nižu mean vrednost AMH u serumu, u ispitivanoj grupi 2.75 ± 2.0 ng/mL, u poređenju sa 3.46 ± 2.30 ng/mL u kontrolnoj grupi, ($p < 0.001$). Kod žena sa endometriozaom su nađene niže vrednosti AMH u serumu i to je bilo povezano sa stadijumom endometrioze (150). S druge strane, rezultati meta-analize, koju je sproveo Younis, osporavaju koncept da endometriotična cista sam po sebi oštećuje rezervu jajnika (143).

Jedno od objašnjenja gubitka folikularne rezerve jajnika jeste oštećenje plemenitog tkiva jajnika samom operativnom tehnikom, naročito u odsustvu jasne ravni klivaža između endometriotične ciste i kore jajnika koja bi olakšala eksciziju endometriotične ciste (14). Postoje autori koji smatraju da je do neželjenog uklanjanja plemenitog tkiva jajnika češće dolazilo kada se hirurzima činilo da je uklanjanje endometriotične ciste primenom tehnike „stripping-a” ili „ljuštenja” išlo lako (151). To hipotetički znači da ravan klivaža koju su hirurzi identifikovali oko ciste, zapravo nije između fibroznog zida endometriotične ciste i parenhima jajnika, već unutar samog parenhima jajnika, a nastaje usled snažne fuzije između parenhima jajnika i fibroze (14). U studiji koju je sproveo Muzii, uklanjanje kapsule endometriotične ciste, koja zapravo i nije prava anatomska kapsula, već pseudokapsula bilo je praćeno uklanjanjem i plemenitog tkiva jajnika, u 54 % slučajeva, za razliku od 6% slučajeva kod ne- endometriotičnih cista (dermoid, serozna, mucin) sa pravom anatomskom kapsulom (152). Muzii je zaključio da „stripping“ tehniku možemo smatrati bezbednom, kada je u pitanju lečenje neendometriotičnih cisti, ali čak i kod endometriotičnih cisti s obzirom na to da plemenito tkivo jajnika uz zid endometriotične ciste nikad ne pokazuje morfološki obrazac, koji je prisutan kod normalnog tkiva jajnika (152). Ovo je potvrdio i Maneschi koji je uočio

da kora jajnika, neposredno uz zid endometriotične ciste, pokazuje morfološki obrazac sličan normalnoj kori jajnika samo u 19% slučajeva, dok kora jajnika, koji okružuje zrele teratome i benigne cistadenome, pokazuje morfološki obrazac, koji se viđa u normalnoj kori jajnika u 92% odnosno 77% slučajeva (153). Maneschi sugerise da bi funkcionalni potencijal tkiva, neposredno uz zid endometriotične ciste, mogao biti poremećen. Prema Maneschiju se čini da samo mehaničko rastezanje korteksa nije udruženo sa morfološkim promenama. Roman je našao da je u 97% histoloških uzoraka dobijenih cistektomijom endometriotične ciste bilo prisutno okolno tkivo jajnika. Laparoscopska cistektomija endometriotične ciste praćena je uklanjanjem plemenitog tkiva jajnika, čija debljina raste proporcionalno sa prečnikom ciste (154). Romualdi je kod mlađih žena uzrasta od 20-32 godine našao postojanje inverzne povezanosti između prečnika ciste i broja folikula u histološkom isečku ($p < 0.001$). Kod žena od 33-40 godina starosti veza između starosti žene i broja folikula dostigla statističku značajnost ($p < 0.05$) (155). Romualdi je uočio da je kod mlađih pacijentkinja dominirao fibroblastični tip kapsule sa gusto naseljenim metabolički aktivnim ćelijama, fibroblastima, čije je prisustvo pokazatelj inflamatornog procesa u njenoj početnoj fazi, dok je kod starijih žena dominirao fibrocitni tip kapsule sa retkim fibrocitnim ćelijama koje su zreli i neaktivni oblik fibroblasta rasuti u matriksu gustog fibroznog tkiva što predstavlja indeks inflamatornog procesa u kasnoj, „stabilizovanoj“ fazi. Fibroblastični tip kapsule je bio povezan sa značajnim gubitkom folikula nakon operacije, što sugerise da je kapsula fibroblastičnog tipa je manje definisana u odnosu na zdrav parenhim jajnika, što se poklapa sa odsustvom jasne ravni klivaža i traumatizovanjem tkiva tokom ekscizije zida cista „stripping“ tehnikom. Romualdi zaključuje da osim operativne tehnike i kvalitativni sastav kapsule endometrioma može uticati na oštećenje jajnika nakon operacije (155). Kitajima je našao da kora jajnika sa endometriotičnom cistom pokazuje značajno više ($p < 0.001$) morfološki atretničnih ranih folikula (20.3%) u odnosu na koru kontralateralnog intaktnog jajnika bez endometriotične ciste (6.3%) a takođe i smanjen prečnik primordijalnih folikula i jajnih ćelija, značajno povišen broj ranih folikula sa proliferujućim nuclear antigen pozitivnim granuloza ćelijama. Kitajima je pokazao da je moguć rani razvoj folikula, i u isto vreme gubitak ranih folikula, u jajniku sa endometriotičnom cistom, što rezultira fokalnom inflamacijom primordijalnih folikula koji čine rezervu jajnika. Prema Kitajimi, fokalna inflamacija vodi strukturnoj destrukciji okružujućeg normalnog korteksa, fibrozi i gubitku kortkes specifične strome. Ovo vodi povećanom regrutovanju i atreziji folikula, disregulaciji folikulogeneze što sve utiče na AMH i rast folikula i tkz. „burn-out“. Ovi poremećaji u folikulogenezi na ranom stadijumu

stvaranja endometriotične ciste (1-4 cm) čine argument protiv ekspektativnog lečenja u slučajevima sa endometriotičnom cistom jajnika (156).

5.8.2. Iskustvo operatera

Donnez J. jedan od lidera kada je u pitanju lečenje endometrioze i endometrioma smatra da hirurgija ima fundamentalnu ulogu u lečenju endometrioma, ali da su rezultati poput ublažavanja boli ili stope trudnoća nakon operativnog lečenja povezani sa iskustvom i veštinom operatera (75). Galbaya je u ESHRE sponzorisanom istraživanju zabeležio da je prosečan broj operativnog lečenja endometriotičnih cisti jajnika koje obave lekari koji se bave reproduktivnom medicinom iznosio 18.7 tokom perioda od 6 meseci. Zanimljivo je da su 3 lekara izvela > 100 operacija, 29 > 20 operacija a da je 12.1% lekara izvelo <4 operacije tokom perioda od 6 meseci (111). Sve ovo ukazuje koliki je značaj iskustva operatera na oštećenje plemenitog tkiva jajnika tokom samog operativnog zahvata.

5.8.3. Izvor energije za hemostazu

Jedno od mogućih objašnjenja za oštećenje rezerve nakon laparoskopске cistektomije endometriotične ciste je izvor energije koji se koristi za uspostavljanje hemostaze. Upotreba bipolarne energije za hemostazu u blizini hiluma jajnika praćena je oštećenjem vaskulature i posledičnim gubitkom folikula (129,157,158). Glavno pitanje koje postavlja Roman nije šta hirurg treba da radi kod žene sa endometriotičnom cistom jajnika, već kako da ih leći kada nalaz zahteva hirurško zbrinjavanje obostrane endometriotične ciste ili kontralateralne rekurentne jednostrane endometriotične ciste kod žene koja nije rađala (159).

Tulikangas našao da je prosečna dubina oštećenja bešike do koje dolazi primenom monopolarne, bipolarne struje i ultrazvučnog noža za hemostazu iznosi 2.1, 1.3 i 0.9 cm, redom (160). Studije na životinjama pokazale su da je dubina prodiranja neutralne argon plasme (PJS) od 0.5 do 2mm zavisno koliko dugo traje usmeravanje plazme u tkivo dok je dubina prodiranja kod koagulacije snopom argona iznosila 4-10 mm (161).

Očuvanje vaskulature jajnika ključno je za očuvanje rezerve jajnika i verovatno je pod uticajem promene u operativnoj tehnici i izvora energije koji se koristi za hemostazu (88,89,154,158,162–165).

Prospektivna studija T. Songa našla je da laparoscopska single-site cistektomija dovodi do statistički značajnog pada vrednosti AMH u serumu ($p < 0.001$) 3 meseca postoperativno. U grupi žena gde je za hemostazu korišćena bipolarna energija došlo je do značajnijeg pada vrednosti AMH (42%) u odnosu na grupu sa suturom (24.6%) ($p = 0.001$). Song je zaključio da sutura može biti bolji izbor za hemostazu nakon cistektomije endometriotične ciste primenom tkz. "stripping" tehnike (88).

Do sličnog zaključka došao je i Asgari u RCT u kome je poredio uticaj laparoscopske cistektomije endometriotične ciste na rezervu jajnika uz primenu bipolarne struje ili suture za hemostazu. Asgari je našao značajno veću stopu pada vrednosti AMH u serumu 3 meseca nakon operacije u grupi sa bipolarnom strujom ($-53.42 \pm 15.28\%$) u poređenju sa suturom ($-15.94 \pm 18.55\%$). Takođe, pacijentkinje kod kojih je primenjena sutura imale su veće vrednosti AMH i niži FSH u poređenju sa drugom grupom ($p < 0.001$) (89).

U prospektivnoj studiji Pietro Litta nakon laparoscopske cistektomije endometriotične ciste za hemostazu je korišćena intrakortikalna sutura jajnika. Prosečna vrednost AMH u serumu preoperativno iznosila je 3.61 ng/mL, 1 mesec nakon operacije 2.90 ng/mL i tri meseca nakon operacije 3.00 ng/mL. Promene u vrednosti AMH u serumu nisu bile značajne između svakog merenja, na osnovu čega je Litta zaključio da adekvatna operativna tehnika u rukama iskusnog operatera ne oštećuje značajno rezervu jajnika (166).

Chang-Zhong Li je mišljenja da je primena bipolarne struje za hemostazu naročito u blizini hilusa jajnika udružena sa značajnim smanjenjem rezerve jajnika, što je delimično posledica lokalne inflamacije i termalnog oštećenja vaskularnog sistema, te da je nastalo oštećenje ireverzibilno (157). La Torre je našao da je laparoscopska cistektomija udružena i sa značajnim hemodinamskim promenama na nivou jajnika (167). Nakon operacije dolazi do značajnog smanjenja i pulsatilnog indeksa ($p = 0.001$) i indeksa rezistencije ($p = 0.001$) u odnosu na pre operacije.

Rezultati studije koju je sproveo Tsolakidis pokazali su da je došlo do značajne razlike ($p = 0.026$) u padu prosečne vrednosti AMH u serumu u grupi 1 sa laparoscopskom cistektomijom uz primenu bipolarne energije za hemostazu (od 3.9-2.9 ng/mL) u poređenju sa pacijentkinjama grupe 2 gde je primenjena tkz. operacija u „ tri koraka“ i gde je laser CO₂

korišćen za vaporizaciju (4.5-3.9ng/mL). Takođe, došlo je do značajnog povećanja AFC ($p=0.002$) u grupi 2 (sa 1.27- 4.36) u poređenju sa pacijentkinjama grupe 1 (od 2-2.38) (107).

Roman zapazio da je vaporizacija čitave unutrašnje površine zida endometrioma primenom plazma energije pre cistektomije praćena minimalnim oštećenjem parenhima jajnika; te je zaključio da bi ova tehnika mogla biti od posebnog interesa za žene sa faktorima rizika od postoperativnog oštećenja rezerve jajnika kao što su rekurentni i obostrane endometriotične ciste jajnika (159).

5.9.Trudnoće nakon operativnog lečenja endometrioma

Jedan od ciljeva naše prospektivne studije bio je utvrditi uticaj laparoskopske operacije endometrioma primenom tehnike "ljušćenja" uz hemostazu primenom bipolarnе struje na fertilnu sposobnost žena. Pacijentkinjama zainteresovanim za trudnoću, a kod kojih u prethodnom periodu nije dolazilo do trudnoće nakon operativnog lečenja dat je savet da ne odlažu trudnoću. Ponuđena im je opcija uključivanja u postupak biomedicinski potpomognute oplodnje (BMPO). Pacijentkinjama je dat savet kako da prate plodne dane. Ni kod jedne pacijentkinje, koje su se odlučile da pokušaju spontano zatrudnjivanje, nije primenjena stimulacija ovulacije, niti je urađena intrauterine inseminacija.

Od 54 pacijentkinje uključene u studiju 7 pacijentkinja (13%) ima dete od pre operacije; 31 (57.4%) pacijentkinja, od ukupno 54 operisanih pacijentkinja, bilo je zainteresovano za trudnoću; 17 pacijentkinja (31.5%) je zainteresovano za trudnoću, ali u budućnosti; dok 6 (11.1%) pacijentkinja ne želi trudnoću iz različitih razloga.

Od (57.4%) pacijentkinje koje su bile zainteresovane za ostvarivanje trudnoće odmah nakon laparoskopske cistektomije, 22 pacijentkinje (70.96%) su zatrudnele, trudnoće su rezultirale živorođenjem, kod 16 pacijentkinja (51.61 %) do trudnoće je došlo prirodnim putem, dok je 6 pacijentkinja (19.35 %) trudnoću ostvarilo putem jedne od metoda BMPO.

Jedna od ovih 22 pacijentkinja je prvu trudnoću koja je rezultirala živorođenjem ostvarila uz pomoć BMPO, dok je drugi put nakon 2 godine spontano zatrudnela i rodila živo dete.

Jedna pacijentkinja je imala dve BMPO i dva puta rodila po 1 živo dete, drugi put je bio krio embriotransfer. Jedna pacijentkinja je uz pomoć BMPO dobila gemele.

Pacijentkinje koje su zatrudnele i čija je trudnoća završila živorođenjem deteta:

- u grupi ≤ 30 godina bilo je 15 (48.38%) pacijentkinja,
- od 31-35 godina bilo je 5 (16.12%) pacijentkinja,
- u grupi ≥ 35 godina bile su 2 (6.45%) pacijentkinje.

Kada je reč o grupi pacijentkinja kod kojih trudnoća ostvarena prirodnim putem, a koje su rezultirale rađanjem živog deteta nađeno je da je 8 žena rodilo po 1 živo dete, 6 žena iz ove grupe spontano je zatrudnelo i rodilo dva puta po 1 živo dete, dok su 3 žene spontano zatrudnele i rodile po 1 živo dete 3 puta tokom perioda od 6 godina. Znači, spontanom putem rođeno je 29 živa deteta.

Jedna od ovih pacijentkinja je prvu trudnoću koja je rezultirala živorođenjem ostvarila putem BMPO, da bi dve godine kasnije spontano zatrudnela i rodila još 1 živo dete.

Četiri žene koje su zatrudnele uz pomoć jedne od metoda BMPO rodile su po 1 živo dete, 1 žena iz ove grupe koja je zatrudnela putem BMPO rodila je 1 par živih blizanaca, dok je jedna žena koja je ostvarila trudnoću uz pomoć jedne od metoda BMPO i rodila živo dete, dve godine kasnije uz primenu „frozen ET“ ponovo je zatrudnela, trudnoća je rezultirala rađanjem još 1 živog deteta. Znači putem BMPO rođeno je ukupno 8 dece.

Ukupan broj živorođene dece 22 od 31 (70.96%) pacijentkinje koje su bile zainteresovane za trudnoću (iz spontane trudnoće i putem BMPO) iznosi 37 deteta.

Slično rezultatima naše studije, Donnez je primenom kombinovane tehnike u operativnom lečenju endometrioma kod 52 žene zabeležio stopu trudnoća od 41% (37/52) tokom perioda od 8.3 meseca, te zaključio da primena kombinovane tehnike (stripping-a i ablacije) nije štetna za jajnik (76). Period praćenja pacijentkinja do trudnoće u našoj studiji bio je duži, pa pretpostavljamo da se sa povećanjem dužine perioda praćenja pacijentkinja može očekivati i veća stopa trudnoća nakog operativnog lečenja. U našoj studiji, 22 pacijentkinje (70.96%) je zatrudnelo, trudnoće su rezultirale živorođenjem, kod 16 pacijentkinja (51.61%) do trudnoće je došlo prirodnim putem dok je 6 pacijentkinja (19.35%) trudnoću ostvarilo putem jedne od metoda BMPO.

Barri je u opservacionoj studiji na 825 infertilnih žena sa endometriomom utvrdio da je stopa trudnoća nakon kombinovanog lečenja (laparoskopska cistektomija potom IVF postupak) značajno veća od stope trudnoće postignute samo operativnim lečenjem ($p < 0.001$), stope trudnoće nakon IVF postupka kao primarne opcije ($p < 0.001$) ili stope trudnoće kod žena

koje nisu prihvatile ni jednu opciju lečenja endometrioma ($p < 0.001$). Barri je zabeležio stopu spontanih trudnoća nakon operacije kao primarne opcije lečenja od 58.5% dok je kombinovana stopa kliničkih trudnoća (stripping +IVF) iznosila 65.8%. Stopa trudnoće u grupi žena podvrgnutih IVF postupku kao primarnoj opciji iznosila je 32.2% po aspiraciji, a kod pacijentkinja koje nisu prihvatile lečenje 11.8%. Ovim se potvrđuje da su dileme oko načina lečenja pacijentkinja sa endometrioza i neplodnošću predmet diskusije, posebno ako se komentarišu rezultati uspeha IVF, a bez prethodnog operativnog lečenja. Još jednom se potvrdilo da je značano veći procenat uspeha IVF postupka, ukoliko mu prethodi operativno lečenje. Saglasni smo sa zaključkom Barria, da bi IVF bi trebalo savetovati kao primarnu opciju, kada postoje i dodatni faktori neplodnosti ili gde postoje kontraindikacije za operativno lečenje. Prema Barri-ju kombinacija operativnog lečenja i IVF postupka povećava šansu za trudnoću kod ovih pacijentkinja (112).

Kada su u pitanju rezultati naše studije saglasni smo sa zaključkom Ragnijeve studije da je laparoskopska cistektomija endometrioma, uz primenu bipolarne struje za hemostazu, povezana sa kvantitativnim, ali ne i kvalitativnim oštećenjem rezerve jajnika (121). Rezultati naše studije su u skladu sa rezultatima dve visoko kvalitetne prospektivne kohortne studije, koje su zabeležile grubu stopu spontanih trudnoća od 57%-69% (umerena endometrioza) i 52% do 68% (teška endometrioza) nakon laparoskopske cistektomije endometrioma (168).

Ono što nas zabrinjava je činjenice da je skoro 30% operisanih pacijentkinja zainteresovano za trudnoću, ali u budućnosti s obzirom na to da stopa recidiva endometrioma raste sa vremenom (134,169), kao i na činjenicu da bolest može da bolest ima tendenciju da napreduje i prouzrokuje rano oštećenje (128). Čak i u žena koje se podvrgavaju IVF postupku, nađeno je da su stope trudnoća niže kod pacijentkinja sa endometrioza u poređenju sa onima kod kojih je prisutan tubarni uzrok infertiliteta (Barnhart et al., 2002). Kumulativna stopa trudnoća nakon 1-4 IVF ciklusa niža je kod žena sa stadijumom III—IV endometrioze u poređenju sa ženama sa stadijumom I-II endometrioze ili kod žena sa tubarnim faktorom infertiliteta (Kuivasaari et al., 2005).

5.10. Prognošički faktori koji određuju fertilnu sposobnost žena

Glavni faktori povezani sa živorođenjem deteta nakon operativnog lečenja na osnovu rezultata naše studije su;

1. starost žene,
2. vrednost AMH u serumu.

5.10.1. Korelacija između starosti žene i trudnoće nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika

U našoj studiji smo našli da je 15 pacijentkinja (48.38%) koje su zatrudnele i rodile živo dete bilo u grupi ≤ 30 godina starosti. U grupi žena od 31-35 godina bilo je pet pacijentkinja (16.12%) koje su zatrudnele i rodile živo dete dok su u grupi ≥ 35 godina starosti bile dve pacijentkinje (6.45%). Na osnovu rezultata naše studije možemo da zaključimo da postoji značajna razlika između starosti pacijentkinje i ishoda trudnoće ($U=34.5$; $p=0.001$) (Tabela 10). Mlađe pacijentkinje imaju bolju rezervu jajnika izraženu kroz vrednost AMH u serumu, bolji kvalitet jajnih ćelija i samim tim možemo očekivati bolji ishod trudnoće. Slaba korelacijska veza ($R=0.327$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i godina života (nezavisna varijabla) uočena je u dijagramu rasturanja jer se tačke u dijagramu grupišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja. To znači da će sa porastom godina života pacijentkinja dolaziti do pada reproduktivnog potencijala posmatranih žena (Grafikon1).

Postojanje korelacije između ishoda trudnoće i starosti žene potvrđuje i Barri. On je u grupi žena < 35 godina kod kojih je primenjeno operativno lečenje endometrioma zabeležio stopu trudnoća od 61.68% odnosno 29.7% u grupi žena >35 godina starosti ($p<0.05$). U grupi žena gde je IVF bio primarna opcija, stopa kliničkih trudnoća <35 godina iznosila je 35.7% odnosno 25.0% >35 ($p<0.05$) (112).

5.10.2. Korelacija između vrednosti AMH u serumu i trudnoće nakon operativnog lečenja endometriotične ciste

Barada je sproveo studiju koja je uključila žene sa smanjenom rezervom jajnika i koje su na osnovu vrednosti AMH podeljene u sledeće grupe: AMH <0.1 ng/mL, AMH 0.11-0.4 ng/mL, AMH od 0.41-0.8 ng/mL, AMH 0.81-1.2 ng/mL. Trudnoća je bila zabeležena pri svim vrednostima AMH u serumu ali je verovatnoća za trudnoću bila ispod 5 % kod AMH ispod 0.4 ng/mL da bi značajno porasla ($p=0.001$) pri vrednosti AMH 0.81-1.2 ng/mL. Žene koje su zatrudnele imale su značajno veće vrednosti AMH, od onih koje nisu uspele da zatrudne ($p=0.001$) (72). Šanse za trudnoću i živorođenje nakon ART postupka postoji čak i kod žena sa ekstremno niskim vrednostima AMH u serumu (0.1-0.4 ng/mL). Rezultati naše studije pokazali su postojanje korelacije između vrednosti AMH u serumu 12 meseci nakon operacije i stope živorođene dece. U grupi žena sa vrlo niskim vrednostima AMH u serumu ≤ 0.4 ng/mL 6 žena (19.35%) je ostalo u drugom stanju i rodilo živo dete. U grupi žena sa vrednostima AMH u serumu 0.41-1.1 ng/mL 4 žene (12.90%) su zatrudnele i rodile živo dete. U grupi žena sa vrednošću AMH u serumu 1.2-2.5 ng/mL 4 žene (12.90%), odnosno u grupi žena sa vrednošću AMH u serumu ≥ 2.5 ng/mL 9 žena (29%) je ostvarilo trudnoću koja je rezultirala rađanjem živog deteta. Najveća stopa trudnoća koja je rezultirala živorođenjem ostvarena je kod žena sa najvećim vrednostima AMH u serumu.

U našoj studiji uočeno je postojanje slabe korelacione veze ($R=0.225$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu (nezavisna varijabla) jer se tačke grupišu oko zamišljene krive linije, koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 2).

Iz dijagrama rasturanje je uočeno postojanje slabe korelacione veze ($R=0.213$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa jednostranom endometriotičnom cistom jajnika (nezavisna varijabla) jer se tačke grupišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 3).

Iz dijagrama rasturanja može se uočiti postojanje slabe korelacione veze ($R=0.256$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu kod pacijentkinja sa obostranom endometriotičnom cistom jajnika (nezavisna varijabla) jer se tačke grupišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 4). Ovi rezultati naše studije potvrđuju postojanje korelacije između

stope trudnoća, koje rezultiraju živorođenjem i vrednosti AMH u serumu. Najveća stopa trudnoća koja je rezultirala živorođenjem ostvarena je kod žena sa najvećim vrednostima AMH u serumu.

Takođe, je uočeno postojanje slabe korelacione veze ($R=0.209$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu 6 meseci nakon operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu grupišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 5).

Takođe, je uočeno postojanje slabe korelacione veze ($R=0.077$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i vrednosti AMH u serumu 12-18 meseci nakon operacije (nezavisna varijabla) jer se tačke u dijagramu grupišu oko zamišljene krive linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 6).

Ovi rezultati naše studije potvrđuju postojanje veze između stope trudnoća koje rezultiraju živorođenjem i vrednosti AMH u serumu 6 odnosno 12 meseci nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika. Stopa trudnoća koja je rezultirala živorođenjem bila je veća kod pacijentkinja koje su nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika imale veće vrednosti AMH u serumu. Postojanje slabe korelacije objašnjavamo malim uzorkom trudnoća, ali obzirom da je postojanje korelacije uočeno i na malom uzorku smatramo da bi korelacija bila veća sa povećanjem uzorka.

Trudnoća je zabeležena pri svim vrednostima AMH čak i u odsustvu detektovanog AMH u serumu (170). Prema našim saznanjima, Fraisse je prvi objavio rad sa trudnoćom pri niskim vrednostima AMH u serumu 2007. godine ($AMH < 0.4\text{ng/mL}$) (171). Gleicher je našao da se stopa živorođenja drastično povećava pri vrednosti AMH od $> 1.05\text{ ng/mL}$ (170). Prema Gleicheru, sve vrednosti $AMH < 1.05\text{ ng/mL}$ pokazuju statistički sličnu nisku stopu živorođenja. Jedino su vrednost AMH ($p=0.001$) i starost ($p<0.001$) bili su značajno udruženi sa stopom živorođenja (170). Prema Schefferu starost kao marker je najbolji pojedinačni prediktor reproduktivnog ishoda kod žene (172). Prema Toneru markeri rezerve jajnika kao što su FSH, Clomifen-citrat challenge test (CCCT) i AFC su dobri kvantitativni pokazatelji rezerve jajnika, dok je starost bolji pokazatelj kvaliteta jajnih ćelija (173). Mlade žene sa ograničenom rezervom jajnika mogu imati dobre stope uspeha uprkos ograničenoj kohorti jajnih ćelija, zato što su same njihove ćelije velikog potencijala i ovde je kvalitet važniji od kvantiteta jajnih ćelija (173). Studija Tremellen-a koja je uključila žene od 18-46 godina i vrednošću $FSH < 10\text{ IU/L}$ je našla da je vrednost AMH u serumu ostala je relativno

nepromenjena (2.8 - 3.5 ng/mL) od 18-29 godine. Počevši od 30 te godine života, počinje rapidno da opada, dostižući svega 1.4 ng/mL u 37 godini. Uprkos ovom padu od skoro 50% u vrednosti AMH između 29-37 godine, tokom posmatranog perioda zabeležene su minimalne promene u vrednosti FSH u serumu (174). Tremellen je identifikovao graničnu vrednost AMH u serumu od 1.334 ng/mL, koja može da predvidi slabu rezervu jajnika u sklopu IVF postupka. Rezultati naše studije saglasni su sa gore navedenim jer tokom posmatranog perioda 6 i 12 meseci nakon laparoskopske cistektomije endometrioma nisu zabeležene značajne promene u vrednosti FSH i estradiola u serumu (Tabela 2). Rezultati naše studije uočili su postojanje slabe korelacione veze ($R=0.21$) između broja živorođene dece (kao zavisne varijable) i FSH u serumu (nezavisna varijable) jer se tačke u dijagramu grupišu oko zamišljene linije koja je interpolisana između tačaka u dijagramu rasturanja (Grafikon 8, grafikon 9, grafikon 10). Pacijentkinje sa nižim vrednostima FSH imaju bolju kvantitativnu rezervu jajnika. Ova slaba korelaciona veza zadržana je i između broja živorođene dece i vrednosti FSH u serumu 6 odnosno 12 meseci nakon operativnog lečenja (Grafikon 9, grafikon 10). Za pacijentkinje kod kojih vrednost FSH u serumu nakon operativnog lečenja endometriotične ciste jajnika ostane niža smatra se da imaju i bolju preostalu kvantitativnu rezervu jajnika.

Retrospektivna studija Nakagawe uključila je 33 infertilne žene sa endometriomom jajnika koje su podvrgnute laproskopskoj cistektomiji. Na osnovu nalaza podeljene su dve grupe zavisno od toga da li nalaz zahteva dalji IVF postupak ili ne (175). Pacijentkinje su mešovane sa 70 žena koje su podvrgnute ART lečenju bez laparoskopije kao kontrolna grupa. Stopa trudnoće nakon laparoskopske cistektomije endometrioma u IVF i non IVF podgrupi bile su 50.0% i 60.9%, dok je u kontrolnoj grupi žena iznosila 41.4%. Kumulativna stopa trudnoća u non IVF podgrupi dostigla je 52.2% 12 meseci nakon operativnog lečenja.

Studija Littmana prikazala je pacijentkinje sa neuspelim IVF pokušajima prosečno 2.2 (± 0.7) a kod kojih je u 76% (22/29) slučajeva došlo do spontanog zatrudnjivanja nakon laparoskopskog lečenja endometrioma (176). Kod 22/29 žena (76 %) došlo je do trudnoće nakon operativnog lečenje. Littman savetuje da u odsustvu okluzije tuba ili teškog muškog faktora infertiliteta, laparoskopija može da se razmotri kao opcija lečenja čak i nakon multiplih neuspelih IVF pokušaja.

Milingos je zabeležio da je 53% žena nakon laparoskopskog lečenja endometrioma prečnika (≥ 3 cm) kao jedinog uzroka infertiliteta ostalo u drugom stanju u roku od 2 godine nakon operativnog lečenja (101).

Coccia ME i dr je zabeležila stopu trudnoća nakon laparoscopske cistektomije endometrioma kod 302 operisane žene od 48.2%, od čega je stopa spontanih trudnoće iznosila 35.4% dok je do trudnoće nakon IVF postupka došlo u 12.58%. Stopa trudnoće kod žena direktno upućenih na IVF iznosila je 18.2%. Recidiv endometrioma zabeležen je u 24.2% slučajeva.

6. ZAKLJUČCI

Laparoskopsko lečenje endometriotičnih cista jajnika primenom tehnike "ljušćenja" uz korišćenje bipolarnе struje za uspostavljanje hemostaze dovodi do neželjenog i neizbežnog oštećenja rezerve jajnika.

AMH predstavlja marker rezerve jajnika.

Pad u rezervi jajnika dešava se odmah nakon operacije endometriotične ciste jajnika.

Moguć je izvestan oporavak u rezervi jajnika 12 meseci nakon operativnog lečenja, pre svega kod pacijentkinja sa jednostranom endometriotičnom cistom jajnika. Izvestan oporavak u rezervi jajnika zabeležen je i u grupi žena sa obostranim endometriotičnim cistama jajnika ali promena nije bila značajna.

Značajni prediktori pada AMH u serumu 6 i 12 meseci nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste jajnika su: bazalna vrednost AMH u serumu, starost pacijentkinje kao i prisustvo obostrane endometriotične ciste jajnika.

Ovi nalazi moraju da se uzmu u obzir kada je u pitanju lečenje starijih pacijentkinja ili pacijentkinja sa obostranim endometriomima zainteresovanih za očuvanje svoje fertilne sposobnosti.

Životna dob pacijentkinje i vrednost AMH u serumu predstavljaju glavne prognostičke faktore koji utiču na fertilnu sposobnost žena nakon laparoskopske cistektomije endometriotične ciste jajnika.

Stopa trudnoća koja rezultira živorođenjem nakon operativnog lečenja ide i do 71%; kada je u pitanju spontano zatrudnjivanje kreće se do 51% odnosno 20% uz pomoć IVF postupka.

Mišljenja smo da bi IVF bi trebalo savetovati kao primarnu opciju kada postoje i dodatni uzroci neplodnosti ili gde postoje kontraindikacije za operativno lečenje. Kod pacijentkinja kod kojih nakon operativnog lečenja nije došlo do trudnoće savetuje se dalje lečenje uz pomoć IVF postupka.

Na osnovu radova koji su do sada publikovani i zaključka ove doktorske disertacije može se očekivati korigovanje operativnog pristupa, operativne tehnike i izvora energije koji se koriste za uspostavljanje hemostaze a sve u cilju očuvanja rezerve jajnika i fertilne sposobnosti žena.

7. LITERATURA

1. 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* [Internet] 2005 [cited 2019 Jul 18];20(10):2698–704. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/20/10/2698/603564/ESHRE-guideline-for-the-diagnosis-and-treatment-of>
2. Winterhager E, Hillier S. Endometriosis: science and sense Asgi Fazleabas. [cited 2021 Jul 19]; Available from: <https://academic.oup.com/molehr/article/15/10/575/1094304>
3. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68(4):585–96.
4. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease.
5. H H, HM T, M U. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet] 2005 [cited 2021 Jul 19];119(1):82–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734090/>
6. Ventolini G, Horowitz GM, Long R. Endometriosis in adolescence: A long-term follow-up fecundability assessment. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 31 [Internet] 2005 [cited 2021 Jul 19];3(1):1–4. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-3-14>
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14(4):422–69.
8. togas tulandi. Endometriosis: Advances and Controversies - Google Books [Internet]. [cited 2017 Mar 18]; Available from: https://books.google.rs/books?id=Q9ldvHVtWCUC&pg=PA40&lpg=PA40&dq=haya+al+fozan,+togas+tulandi,+incidence+,endometrioma&source=bl&ots=yD75bUIZxP&sig=RQTcAXEhjcwNKDsCP_XF2QQJ4JM&hl=sr-Latn&sa=X&ved=0ahUKEwjP5djuvuDSAhWFVhQKHRg9C0sQ6AEIFjAA#v=onepa

ge&q=haya

9. Eskenazi B, Warner ML, Yussman MA, Al. E. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24(2):235–58.
10. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D’Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92(1):68–74.
11. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews [Internet]. In: Brown J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2017 Feb 1]. p. CD009590. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610050>
12. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1957;64(4):481–7.
13. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A, Fukumura Y, Kitade M, Kikuchi I, et al. Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(9):1187–93.
14. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod [Internet]* 1996 [cited 2017 May 17];11(3):641–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671283>
15. Mansour G, Sharma RK, Agarwal A, Falcone T. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: A possible cause of infertility. *Fertil Steril* 2010;94(5):1894–9.
16. Kasapoglu I, Kuspinar G, Saribal S, Turk P, Avci B, Uncu G. Detrimental effects of endometriosis on oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2018;34(3):206–11.
17. Xu B, Guo N, Zhang X-M, Shi W, Tong X-H, Iqbal F, et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Nat Publ Gr [Internet]* 2015 [cited 2020 Apr 28]; Available from: www.nature.com/scientificreports/
18. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson K V., Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in vitro fertilization cycles: A prospective, case- controlled study. *J Assist Reprod Genet*

1998;15(4):193–7.

19. 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* [Internet] 2008 [cited 2019 Dec 31];65(3):212–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/112310>
20. Nakahara K, Ohta N, Saito H, Takahashi T, Saito T, Hiroi M, et al. The incidence of apoptotic bodies in membrana granulosa can predict prognosis of ova from patients participating in in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1997;68(2):312–7.
21. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73(2):344–50.
22. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 93:2431–2.
23. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A, Fukumura Y, Kitade M, Kikuchi I, et al. Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38(9):1187–93.
24. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96(3):685–91.
25. Suzuki T, Izumi SI, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83(4):908–13.
26. Reinblatt SL, Ishai L, Shehata F, Son W-Y, Tulandi T, Almog B. Effects of ovarian endometrioma on embryo quality. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2019 Aug 7];95(8):2700–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211003657>
27. Al-Fadhli R, Kelly SM, Tulandi T, Lin Tan S. Effects of Different Stages of Endometriosis on the Outcome of In Vitro Fertilization. *J Obstet Gynaecol Canada* 2006;28(10):888–91.

28. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* [Internet] 1994 [cited 2019 Jul 22];9(4):725–9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/612798/Outcome>
29. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: Matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74(1):31–4.
30. PELLICER A, NAVARRO J, BOSCH E, GARRIDO N, GARCIA-VELASCO JA, REMOHÍ J, et al. Endometrial Quality in Infertile Women with Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet] 2001 [cited 2017 May 7];943(1):122–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03796.x>
31. Arici A, Duleba A, Oral E, Olive DL, Bukulmez O, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: Results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996;65(3):603–7.
32. Muscato JJ, Haney AF, Weinberg JB. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: A possible cause of infertility in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(5):503–10.
33. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* [Internet] 1996 [cited 2020 Apr 14];36(4):235–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911632>
34. Arumugam K. Endometriosis and infertility: raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction [Internet]. 1994 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/>
35. Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, Hansen K, Sueldo CE, Hodgen GD. Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: A preliminary report. In: *Fertility and Sterility*. Elsevier; 1992. p. 783–6.
36. Aeby TC, Huang T, Nakayama RT. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. In: *American Journal of Obstetrics*

and Gynecology. Mosby Inc.; 1996. p. 1779–85.

37. Sharma RK, Wang Y, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on sperm motion characteristics and acrosome reaction. *Int J Fertil Womens Med* [Internet] [cited 2020 Apr 24];44(1):31–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10206197>
38. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
39. Cobb M. Book review *The Journal of Clinical Investigation The seventeenth-century scientists who unraveled the secrets of sex, life, and growth* [Internet]. 2007. Available from: <http://www.jci.org/volume117/number4>
40. Williams JW (John W, Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS. *Williams Obstetrics, 25e* | McGraw-Hill Medical [Internet]. McGraw-Hill Education; 2018 [cited 2020 Mar 21]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1918§ionid=138822591>
41. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/18/1/73/853086>
42. Gougeon A. Qualitative changes in medium and large antral follicles in the human ovary during the menstrual cycle. [cited 2022 Feb 14]; Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00897577>
43. BAKER TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc London Ser B Biol Sci* [Internet] 1963 [cited 2022 Feb 14];158:417–33. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspb.1963.0055>
44. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1–2):67–73.
45. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* [Internet] 2010 [cited 2019 Aug 4];5(1):e8772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111701>
46. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell*

- Endocrinol [Internet] 2005 [cited 2019 Jun 3];234(1-2):81-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836956>
47. EA M, AJ H. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* [Internet] 2000 [cited 2021 Sep 13];21(2):200-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782364/>
 48. Marca A La, Sighinolfi G, Giulini S, al. et. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online* 2010;21:463-9.
 49. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian Hormone Inhibits Initiation of Primordial Follicle Growth in the Mouse Ovary. *Endocrinology* 2002;143(3):1076-84.
 50. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* [Internet] 2004 [cited 2017 Apr 9];10(2):77-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742691>
 51. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* [Internet] 2002 [cited 2017 Apr 10];77(2):357-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821097>
 52. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2019 Jun 12];95(2):747-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074758>
 53. Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A. Anti-Müllerian hormone: Clairvoyance or crystal clear? *Hum. Reprod.* 2012;27(3):631-6.
 54. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* [Internet] 2006 [cited 2019 Nov 20];21(8):2022-6. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/21/8/2022/2938637>

55. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2007 [cited 2019 Nov 29];14(5):602–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509203>
56. Silberstein T, Maclaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Müllerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* [Internet] 2006 [cited 2019 Nov 29];21(1):159–63. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/21/1/159/570600>
57. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet] 2015 [cited 2019 Aug 6];103(1):119-30.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450298>
58. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update* [Internet] 2013 [cited 2019 Aug 4];19(1):67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508627/>
59. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: Effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012;24(3):187–93.
60. te Velde ER. Ovarian ageing and postponement of childbearing. *Maturitas* [Internet] 1998 [cited 2019 Nov 11];30(2):103–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9871903>
61. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends**The views expressed in this editorial are solely those of the authors and not necessarily those of the U.S. Department of Health and Human Services. *Fertil Steril* 1991;56(2):192–3.
62. te Velde ER. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2004;8(2):141–54.
63. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: Implications for assisted reproductive technology [Internet]. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009 [cited 2021 Jan 27];7(1):101. Available from: <http://www.rbej.com/content/7/1/101>

64. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, et al. Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2011;22(4):341–9.
65. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2017 [cited 2019 Aug 6];217(2):129–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28235465>
66. Qi S-T, Liang L-F, Xian Y-X, Liu J-Q, Wang W. Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 6]. Available from: <http://www.ovarianresearch.com/content/7/1/65>
67. Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* [Internet] 2016 [cited 2019 Aug 6];105(5):1307–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868992>
68. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, Leader B, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2019 Jul 7];95:410–2. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(10\)02148-5/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(10)02148-5/pdf)
69. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51(4):651–4.
70. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age**Presented as the Prize Paper for the Society of Assisted Reproductive Technologies at the Annual Meeting of The American Fertility Society, Washington, D.C., October 15 to 18, 1990. *Fertil Steril* 1991;55(4):784–91.
71. Wiweko B, Mustikaning D, Prawesti P, Hestiantoro A, Sumapraja K, Natadisastra M, et al. Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Müllerian hormone.

72. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. How predictive of basic pregnancy potential are extremely low levels of anti-müllerian hormone (AMH)? *Fertil Steril* [Internet] 2009 [cited 2019 Jul 11];92(3):S178–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820902929X>
73. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* [Internet] 2002 [cited 2019 Jun 11];77(2):328–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821092>
74. Chuang C-C, Chen C-D, Chao K-H, Chen S-U, Ho H-N, Yang Y.-S. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet] 2003 [cited 2019 Jul 14];79(1):63–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028202045624>
75. Donnez J. Endometriosis: enigmatic in the pathogenesis and controversial in its therapy. *Fertil Steril* [Internet] 2012 [cited 2019 Dec 22];98:509–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1125>
76. Donnez J, Lousse J-C, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94(1):28–32.
77. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod* [Internet] 2005 [cited 2018 Feb 17];20(11):3000–7. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dei207>
78. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril* 2007;88(2):507–9.
79. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril*

2004;82(6):1633–7.

80. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* [Internet] 1998 [cited 2017 Mar 22];70(6):1176–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9848316>
81. Urman B, Alper E, Yakin K, Oktem O, Aksoy S, Alatas C, et al. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2013;27(2):212–6.
82. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013;28(8).
83. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012;97(6):1472–8.
84. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F, Torre R La, et al. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2014 [cited 2016 Dec 3];12(1):125. Available from: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-12-125>
85. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athanatos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod* [Internet] 2010 [cited 2016 Dec 4];25(3):672–7. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/dep448>
86. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* [Internet] 2010 [cited 2017 May 8];94(1):71–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393996>
87. Kwon SK, Kim SH, Yun S-C, Kim DY, Chae HD, Kim C-H, et al. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma

- and other benign cysts: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101(2):435–41.
88. Song T, Kim WY, Lee KW, Kim KH. Effect on Ovarian Reserve of Hemostasis by Bipolar Coagulation Versus Suture During Laparoendoscopic Single-Site Cystectomy for Ovarian Endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):415–20.
 89. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Hafizi L, Javaheri A. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet [Internet]* 2016 [cited 2017 Feb 2];293(5):1015–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3918-4>
 90. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011;23(6):740–6.
 91. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010;94(1):343–9.
 92. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016.
 93. 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* 2012;97(9):3146–54.
 94. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril [Internet]* 2012 [cited 2014 Oct 7];98(6):1531–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975114>
 95. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U. Hemostasis by Bipolar Coagulation Versus Suture After Surgical Stripping of Bilateral Ovarian Endometriomas: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol [Internet]* 2012 [cited 2019 Aug 4];19(6):722–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084676>

96. Jones KD, Sutton CJG. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. 2002.
97. Lee HJ, Lee JE, Ku S-Y, Kim SH, Kim JG, Moon SY, et al. Natural conception rate following laparoscopic surgery in infertile women with endometriosis. *Clin Exp Reprod Med* [Internet] 2013 [cited 2019 Aug 7];40(1):29–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614113>
98. Wyns C, Donnez J. [Laser vaporization of ovarian endometriomas: the impact on the response to gonadotrophin stimulation]. *Gynecol Obstet Fertil* [Internet] 2003 [cited 2019 Jul 28];31(4):337–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821063>
99. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* [Internet] 1994 [cited 2019 Dec 22];62(4):690–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926074>
100. Montanino G, Porpora MG, Montanino Oliva M, Gulemi L, Boninfante M, Cosmi E V. Laparoscopic treatment of ovarian endometrioma. One year follow-up. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet] 1996 [cited 2019 Dec 22];23(2):70–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737616>
101. Milingos S, Kallipolitis G, Loutradis D, Liapi A, Drakakis P, Antsaklis A, et al. Factors affecting postoperative pregnancy rate after endoscopic management of large endometriomata. *Int J Gynecol Obstet* [Internet] 1998 [cited 2019 Jun 12];63(2):129–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0020-7292%2898%2900148-9>
102. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 1999 [cited 2019 Aug 4];180(3 Pt 1):519–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076121>
103. Iwase A, Nakamura T, Kato N, Goto M, Takikawa S, Kondo M, et al. Anti-Müllerian hormone levels after laparoscopic cystectomy for endometriomas as a possible predictor for pregnancy in infertility treatments. *Gynecol Endocrinol* [Internet] 2016 [cited 2019 Aug 7];32(4):293–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1114078>
104. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Giambattista E, Benaglia L, Fedele L. Effect of

- delaying post-operative conception after conservative surgery for endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2010 [cited 2019 Jul 14];20(3):410–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648309002879>
105. Jones KD, Sutton CJG. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* [Internet] 2002 [cited 2017 May 17];17(3):782–5. Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/humrep/17/3/10.1093/humrep/17.3.782/2/0170782.pdf?Expires=1495124543&Signature=KLmWNfGVeGzF3Gd8o8BCCp-vUUUXm2kjrV02-4LbAa89zYdofRZztyuonvbEUAstanyrFR6ICDXWCVYJHhUYaO5P3-pXzbkKhLRFy9q754-cSIXVu5cVq6U07oFaVbDkBluziR5fxN-CvJ5licF5vTvD2HdW9kl6u-~q0YarFhjj7F0fV423pFmTcq9zpr7bnv9WLB2L7HEzrqZSAzSEqjft8o6OUDMY3Euj3Syb-o-3jnqLTthn9Gnk~jTrOv9to8AMTx6xFgUsoskjF4xZpqy4L4LjQq6lEk6atTgQiiYkBDGytDwcfVPiL8TK49nKmDOqAChkTLCB81mA61Sg__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q
 106. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril* 2007;88(2):507–9.
 107. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* [Internet] 2010 [cited 2017 Feb 1];94(1):71–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393996>
 108. Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L, Puscasiu L. Antimullerian hormone level and endometrioma ablation using plasma energy. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg* [Internet] 2014 [cited 2017 Feb 1];18(3):e2014.00002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208885/>
 109. SW G. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* [Internet] 2009 [cited 2021 Oct 17];15(4):441–61. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279046/>

110. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* [Internet] 2011 [cited 2017 Jan 29];26(7):1616–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505041>
111. Gelbaya TA, Gordts S, D’Hooghe TM, Gergolet M, Nardo LG. Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2010 [cited 2019 Jun 12];21(3):325–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147264831000235X>
112. Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodríguez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2010 [cited 2019 Aug 1];21(2):179–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541976>
113. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [Internet]. *Hum. Reprod.* 2005 [cited 2021 Jun 8];20(10):2698–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980014/>
114. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet] 2002 [cited 2017 May 7];77(6):1148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057720>
115. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet] 2011 [cited 2022 Apr 10];90(11):1232–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x>
116. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2006 [cited 2017 May 14];12(5):639–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790114>
117. 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* [Internet] 2009 [cited 2019 Jul 20];92(1):75–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028208011588>
118. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet] 2015 [cited 2019 Jul 21];21(6):809–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168799>
 119. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case–control study. *Fertil Steril* [Internet] 2004 [cited 2017 May 7];81(5):1194–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136074>
 120. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* [Internet] 2008 [cited 2017 May 14];23(7):1526–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441346>
 121. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2005 [cited 2017 May 16];193(6):1908–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325591>
 122. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25(3):678–82.
 123. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011;26(11):3000–7.
 124. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* [Internet] 1996 [cited 2019 Jul 28];11(1):81–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8671163>
 125. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. In: Hart RJ, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD004992.

126. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: To touch or not to touch. *Hum. Reprod.* 2009;24(3):496–501.
127. Brosens I, Puttemans P, Gordts S, Campo R, Gordts S, Benagiano G. Early stage management of ovarian endometrioma to prevent infertility. *Facts, views Vis ObGyn* [Internet] 2013 [cited 2019 Jul 28];5(4):309–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753958>
128. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod* [Internet] 2013 [cited 2022 Feb 21];28(8):2026–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739215/>
129. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* [Internet] 2008 [cited 2017 May 17];24(3):496–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056774>
130. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* [Internet] 2006 [cited 2019 Jul 18];21(8):2171–4. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/21/8/2171/2938636>
131. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 1999 [cited 2019 Jul 20];180(3 Pt 1):519–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076121>
132. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini L, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril* [Internet] 2015 [cited 2020 May 4];103:1236–43. Available from: <http://fertstertforum.com/ferrerros-recurrent-surgery-unilateral-endometriomas/>
133. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril* [Internet] 2015 [cited 2019 Aug 4];103(5):1236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681854>
134. 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* 2011;96(1):251–4.
135. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101(2):427–34.
 136. Lee D-Y, Young Kim N, Jae Kim M, Yoon B-K, Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):733–6.
 137. Hwu Y-M, Wu FS-Y, Li S-H, Sun F-J, Lin M-H, Lee RK-K. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2011 [cited 2014 Oct 23];9:80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3135531&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 138. Ercan CM, Sakinci M, Duru NK, Alanbay İ, Karasahin KE, Baser I. Antimüllerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol* [Internet] 2010 [cited 2016 Nov 29];26(6):468–72. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513591003632134>
 139. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2016 [cited 2019 Dec 29];215(5):589.e1-589.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816302435>
 140. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, Alabiso G, Barbasetti di Prun A, Gentilini D, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet] 2015 [cited 2019 Jun 12];41(11):1773–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.12830>
 141. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril* 2013;100(2):516-22.e3.
 142. Kovačević VM, Anđelić LM, Mitrović Jovanović A. Changes in serum antimüllerian

- hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery. *Fertil Steril* [Internet] 2018 [cited 2019 Dec 29];110(6):1173–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028218305843>
143. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet] 2019 [cited 2019 Jun 6];25(3):375–91. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/25/3/375/5305629>
 144. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, et al. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26(4):904–10.
 145. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, Xie H, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res* [Internet] 2014 [cited 2017 May 13];7(1):108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424986>
 146. Nieweglowska D, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Banas T, Grabowska O, Juszczak G, et al. Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13(1).
 147. Ozaki R, Kumakiri J, Tinelli A, Grimbizis GF, Kitade M, Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J Ovarian Res* [Internet] 2016 [cited 2017 Mar 20];9(1):37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329142>
 148. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96(3):685–91.
 149. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, Galati G, Di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet] 2018 [cited 2019 Jul 21];110(5):932-940.e1. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316440>

150. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Andreas SIR, Tews G. Anti muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: A case-control study. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590903159615> [Internet] 2009 [cited 2022 Feb 21];25(11):713–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09513590903159615>
151. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* [Internet] 2002 [cited 2017 Apr 5];17(2):432–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821290>
152. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* [Internet] 2002 [cited 2019 Dec 29];77(3):609–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872220>
153. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(2 Pt 1):388–93.
154. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25(6):1428–32.
155. Romualdi D, Franco Zannoni G, Lanzone A, Selvaggi L, Tagliaferri V, Gaetano Vellone V, et al. Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2019 Jul 21];96(2):374–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703608>
156. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101(4):1031–7.
157. Li C-Z, Liu B, Wen Z-Q, Sun Q, Rogers MS, Chang A, et al. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril* 2009;92(4):1428–35.

158. Zaitoun MM, Zaitoun M, El Behery MM. Comparing long term impact on ovarian reserve between laparoscopic ovarian cystectomy and open laprotomy for ovarian endometrioma. *J Ovarian Res* 2013;6(1):76.
159. Roman H, Pura I, Tarta O, Mokdad C, Auber M, Bourdel N, et al. Vaporization of ovarian endometrioma using plasma energy: histologic findings of a pilot study. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2017 May 8];95(5):1853-6.e1-4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028210028402>
160. Tulikangas PK, Smith T, Falcone T, Boparai N, Walters MD. Gross and histologic characteristics of laparoscopic injuries with four different energy sources. [cited 2017 Apr 6]; Available from: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(00\)01785-4/pdf](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(00)01785-4/pdf)
161. Nezhat C, Kho KA, Morozov V. Use of neutral argon plasma in the laparoscopic treatment of endometriosis. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg* [Internet] 2009 [cited 2017 May 10];13(4):479–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202387>
162. Donnez J, Lousse J-C, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94(1):28–32.
163. Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L, Puscasiu L. Antimullerian hormone level and endometrioma ablation using plasma energy. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg* [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 29];18(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392649>
164. Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, et al. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril* [Internet] 2011 [cited 2017 Feb 1];96(6):1396–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019124>
165. Takashima A, Takeshita N, Otaka K, Kinoshita T. Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of *in vitro* fertilization. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet] 2013 [cited 2020 Jan 1];39(7):1246–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.12056>

166. Litta P, D'Agostino G, Conte L, Saccardi C, Cela V, Angioni S, et al. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(5).
167. La Torre R, Montanino-Oliva M, Marchiani E, Boninfante M, Montanino G, Cosmi E V. Ovarian blood flow before and after conservative laparoscopic treatment for endometrioma. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet] 1998 [cited 2017 May 16];25(1–2):12–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743870>
168. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis †. *Hum Reprod* [Internet] 2014 [cited 2020 Jan 1];29(3):400–12. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/29/3/400/707776>
169. Kim M-L, Kim JM, Seong SJ, Lee SY, Han M, Cho YJ. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 29];210(3):216.e1-216.e6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215855>
170. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* [Internet] 2010 [cited 2019 Jul 7];94(7):2824–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538269>
171. Fraise T, Ibecheole V, Streuli I, Bischof P, de Ziegler D. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertil Steril* [Internet] 2008 [cited 2019 Jul 10];89(3):723.e9-723.e11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17562340>
172. Augusto J, Scheffer B, Scheffer B, Scheffer R, Florencio F, Grynberg M, et al. Are age and anti-Müllerian hormone good predictors of ovarian reserve and response in women undergoing IVF? *JBRA Assist Reprod* [Internet] 2018 [cited 2019 Jul 14];22(3):215–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106624/pdf/jbra-22-03-0215.pdf>
173. Toner JP. Ovarian reserve, female age and the chance for successful pregnancy. *Minerva Ginecol* [Internet] 2003 [cited 2019 Jul 11];55(5):399–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581882>

174. TREMELLEN KP, KOLO M, GILMORE A, LEKAMGE DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve*. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol [Internet] 2005 [cited 2017 Apr 9];45(1):20–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15730360>
175. Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Sugawara K, Ito M, Horikawa T, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on fecundity of infertility patients with ovarian endometrioma. J Obstet Gynaecol Res [Internet] 2007 [cited 2017 May 14];33(5):671–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2007.00630.x>
176. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil Steril [Internet] 2005 [cited 2017 May 17];84(6):1574–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359945>

BIOGRAFIJA

Vera M. Kovačević je rođena 02.09.1973. godine u Subotici. Pohađala je osnovnu školu „Kizur Ištvan“ u Subotici. Završila je Gimnaziju „Svetozar Marković“ u Subotici, kulturno-smer. Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu upisala je 1992/93 godine. Medicinski fakultet je završila 2000. godine sa prosečnom ocenom 8.56 (osam pedeset šest). Stručni ispit odbranila je 2001. godine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. U periodu od 2001. godine do 2006. godine radila je kao lekar opšte medicine u DZ u Subotici. Specijalizaciju Ginekologije i akušerstva upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2006 godine. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva je završila u julu 2010 sa ocenom 5 (odličan).

Od jula 2010. godine nalazi se u stalnom radnom odnosu na mestu specijaliste ginekologije i akušerstva u Dispanzeru za Zdravstvenu zaštitu žena u Subotici. Specijalističke akademske studije smer Humana Reprodukција upisala sam školske 2008/09. godine. a dana 15.12.2011. završila je Specijalističke Akademske studije drugog stepena, na studijskom programu Medicinsko usmerenje, obima 60 (šezdeset) bodova ESPB sa prosečnom ocenom 9,00 (devet i 0/100). Na osnovu toga je stekla zvanje Specijalista doktor medicine. Završni specijalistički akademski rad odbranila je pod nazivom „Savremeni aspekti farmakoterapije endometrioze“.

Na osnovu člana 95. i 96. Statuta Medicinskog fakulteta, a a vezi sa članom 85. Stav 5. Statuta Univerziteta u Beogradu, na sednici Dekanskog kolegijuma održanoj 18.06.2012. godine doneta je odluka da se imenovanoj odobrava upis na II godinu doktorskih studija iz Humane reprodukcije, perinatologije i neonatologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u školskoj 2012/13. godini.

Na sednici održanoj 30.11.2021. Veće naučnih oblasti medicinskih nauka daje saglasnost na predlog teme doktorske disertacije: „Uticaj laparoskopske cistektomije endometrioma na rezervu jajnika“.

Posедуje aktivno znanje engleskog jezika.

Bazični kurs citologije ,Beograd,2009. Ljubićeva škola Ultrazvuka, Beograd, 2010. Škola kolposkopije ,Beograd,2010. V Međunarodna IAN DONALD škola medicinskog ultrazvuka u ginekologiji i akušerstvu, Beograd, 2014. Napredni kurs citologije, Beograd, 2013.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора ВЕРА КОВАЧЕВИЋ

Број индекса HPN-09/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"УТИЦАЈ ЛАПАРОСКОПСКЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ ЕНДОМЕТРИОМА НА РЕЗЕРВУ ЈАЈНИКА"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 26.05.2022.

Милош Стево

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ВЕРА КОВАЧЕВИЋ

Број индекса HPN-09/12

Студијски програм ХУМАНА РЕПРОДУКЦИЈА

Наслов рада "УТИЦАЈ ЛАПАРОСКОПСКЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ ЕНДОМЕТРИОМА НА РЕЗЕРВУ ЈАЈНИКА"

Ментор ПРОФ. др АНА МИТРОВИЋ ЈОВАНОВИЋ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 26.05.2022.

Ковачевић Вера

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"УТИЦАЈ ЛАПАРОСКОПСКЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ ЕНДОМЕТРИОМА НА РЕЗЕРВУ ЈАЈНИКА"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 26.05.2022.

Ковачевић Ана