

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

*Dr Radomir Aničić*

***UTERUSNO-OVARIJALNA HEMODINAMIKA NAKON  
LAPAROSKOPSKOG LEČENJA INFERTILITETA  
UZROKOVANOG ENDOMETRIOZOM UMERENOG I TEŠKOG  
STEPENA***

*doktorska disertacija*

*Beograd, 2012. god.*

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

*Dr Radomir Aničić*

***UTERO-OVARIAN HEMODYNAMICS AFTER LAPAROSCOPIC  
TREATMENT OF INFERTILITY CAUSED BY MODERATE TO  
SEVERE ENDOMETRIOSIS***

*Doctoral Dissertation*

*Belgrade, 2012.*

**MENTOR: Prof. Dr Milan Đukić**

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

**Članovi komisije:**

**1. Prof. Dr Mladenko Vasiljević**

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

**2. Prof. Dr Snežana Rakić**

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

**3. Prof. Dr Slobodan Runić (u penziji)**

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet**

## **Uterusno-ovarijalna hemodinamika nakon laparoskopskog lečenja infertiliteta uzrokovanog endometriozom umerenog i teškog stepena**

Uterusno-ovarijalni hemodinamski parametri, predstavljeni kroz indekse otpora i pulsatilnosti kod pacijentkinja koje imaju endometriozu umerenog i teškog stepena, odstupaju od normalnih (fizioloških) vrednosti. Osnovni cilj istraživanja bio je da se ispita adekvatnost i efikasnost primene određenog laparoskopskog postupka u lečenju endometrioze. Posebno su uzimani u obzir lokalizacija i stepen oboljenja. Poboljšanje uterusno-ovarijalne hemodinamike praćeno je kroz povećanje prokrvljenosti uterusa, folikularne aktivnosti ovarijuma i mogućnosti spontanih trudnoća. Ispitivani su hemodinamski uslovi koji bi, odgovarajućom terapijom, mogli da pruže adekvatne uslove za ostvarenje implantacije, odnosno lečenje infertiliteta, kao krajnji cilj.

Prospektivnom studijom u periodu od jula 2010. do januara 2011. godine obuhvaćeno je 60 infertilnih žena sa konačnom dijagnozom endometrioze umerenog (35 slučajeva) ili teškog oblika (25 slučajeva) i 45 žena bez endometrioze (bez ikakvog oboljenja koje uzrokuje infertilitet). U dijagnostičkom postupku, osim ultrasonografskog, laparoskopskog nalaza, kao dopunska metoda korišćen je nalaz serumske koncentracije biohemijskog markera CA-125. Svih 60 pacijentkinja bile su podvrgnute nekom vidu laparoskopskog operativnog zahvata u cilju lečenja infertiliteta. Primena ultrasonografskog color Doppler-a doprinela je u dijagnostičkom postupku ali je prvenstvena namena bila u terminima merenja krvnih protoka. Vizuelizacijom karakteristika cirkulacije na nivou arterija uterine i arterije ovarica utvrđivana je hemodinamika kao indikator efekta terapije u lečenju endometrioze. Statistički metod obrade istraživanih podataka obuhvatio je primenu deskriptivne statistike, analizu signifikantnosti razlika parametarskih i neparametarskih obeležja između istraživanih grupa, testiranje značajnosti postavljenih hipoteza, testiranje varijanse, korelacionu, regresionu i ROC analizu. Rezultati su smatrani signifikantnima ukoliko je p-vrednost bila manja od 0.05.

Koncentracije Ca125 veće od 60 U/ml, sa signifikantnom verovatnoćom su zastupljene pri umerenom ili teškom stepenu endometrioze.

Najveća učestalost lokalizacije endometrioze bila je na jajnicima, peritoneumu, sakrouterinoj ligamenti a kod teškog stepena endometrioze bio je signifikantan broj

rektovaginalnih lokalizacija. Lokalizacija lezija endometrioze ima značajan uticaj na performanse krvnih protoka arterija uterusa i ovarijuma.

Značajno su više bile prosečne vrednosti indeksa pulsacije i indeksa otpora, pri oba stepena endometrioze, u odnosu na izmerene veličine kod zdravih žena. Indeks pulsabilnosti a.uterine i a.ovarice u proseku se nije značajno razlikovao u slučajevima sa umerenom endometriozom u odnosu na težak stadijum oboljenja, dok je indeks otpora, na oba merene arterije, imao značajno više prosečne vrednosti u grupi sa teškim stepenom endometrioze.

Nakon primenjenog laparoskopskog zahvata, u cilju otklanjanja lezija umerenog stepena endometrioze, nije došlo do znatnog poboljšanja prosečnih vrednosti hemodinamskih parametara arterije uterine, nakon perioda 3-6 meseci. Proseci hemodinamskih parametara na nivou arterije ovarice su u istom periodu bili značajno bolji, odnosno nisu se razlikovali u odnosu na kontrolnu grupu. Nakon primenjenog laparoskopskog zahvata, u cilju otklanjanja lezija teškog stepena endometrioze, u periodu 3-6 meseci, prosečne vrednosti hemodinamskih parametara obe arterije i dalje su bile značajno više u odnosu na kontrolnu grupu.

Do značajnog poboljšanja merenih indeksa protoka nakon lečenja, u oba stepena endometrioze, došlo je na ovarijalnoj arteriji, dok je na arteriji uterusa samo indeks otpora bio niži, u odnosu na prosečne vrednosti pre laparoskopskog lečenja. Rezistencija krvnom protoku arterija uterusa i ovarijuma senzitivniji je pokazatelj progresije endometrioze.

Nakon 3-6 meseci od laparoskopskog lečenja došlo je do poboljšanja kliničkih manifestacija endometrioze u značajnom broju slučajeva, bez obzira na stadijum endometrioze, a trudnoće su ostvarene u 4% slučajeva teške endometrioze i 11.4% slučajeva umerene endometrioze.

Do znatnog oporavka svih hemodinamskih parametara, na oba merena arterijska nivoa, došlo je jedino u grupi laparoskopski operativno lečenih žena kod kojih je to rezultiralo trudnoćom. Ovo je i neposredni dokaz da uspostavljanje narušene hemodinamike u prisustvu endometrioze, vodi ka konačnom uspehu – trudnoći. Operativna laparoskopaska tehnika je u uslovima uznapredovale endometrioze metod izbora ka tom cilju.

## **Utero-ovarian hemodynamics after laparoscopic treatment of infertility caused by moderate to severe endometriosis**

Utero-ovarian hemodynamic parameters, presented by resistance and pulsatility indexes in patients with moderate to severe endometriosis, deviate from normal (physiological) values. Primary objective of the research was to examine adequacy and efficacy of administering certain laparoscopic procedure in endometriosis treatment. Localisation and disease severity were especially taken into consideration. Improvement of utero-ovarian hemodynamics was monitored through the increase in uteral blood supply, follicular activity of ovaries and the capability for spontaneous pregnancies. Hemodynamic conditions that could, with appropriate treatment, provide adequate conditions for achieving implantation and treating infertility were examined as an ultimate goal.

Prospective trial from July 2010 to 2011 included 60 infertile women with final diagnosis of moderate (35 cases) or severe (25 cases) endometriosis and 45 women free from endometriosis (free from any disease that causes infertility). In the diagnostic procedure, besides ultrasonographic and laparoscopic finding, the finding of serum concentration of biochemical marker CA-125 was used as an additional method. All 60 patients were subjected to some form of laparoscopic surgery for the purpose of treating infertility. Use of ultrasonographic color Doppler contributed in the diagnostic procedure, but it was primarily used in order to measure blood flow. Hemodynamics as an indicator of effect of therapy in treating endometriosis was assessed through visualization of circulation at the level of uterine artery and ovarian artery. Statistical method for processing research data included the use of descriptive statistics, analysis of significance of differences in parametric and non-parametric attributes between research groups, testing the significance of hypotheses, testing variance, correlation, regression and ROC analysis. Results were considered to be significant if the p-value was below 0.05.

Ca125 concentrations over 60 U/mL, with significant probability were present in moderate or severe endometriosis.

Highest frequency of endometriosis localization was on ovaries, peritoneum, sacrouterine ligament, and in severe endometriosis there was a significant number of

rectovaginal localizations. Localization of endometriosis lesions significantly influences the performance of blood flow of uterine and ovarian arteries.

The median values of pulsation index and resistance index, in both endometriosis grades, were significantly higher than values measured in healthy women. Pulsatility index of uterine artery and ovarian artery, on average, did not significantly differ in cases with moderate endometriosis in comparison to the severe disease, while resistance index, at both measured arteries, had significantly higher median values in the group with severe endometriosis.

After performing laparoscopic procedure, for the purpose of removing lesions of moderate endometriosis, there was no significant improvement in the median values of hemodynamic parameters of uterine artery, after the period of 3-6 months. Median values of hemodynamic parameters at the level of ovarian artery were significantly improved in the same time period, and they did not differ from the control group. After performing laparoscopic procedure, for the purpose of removing lesions of severe endometriosis, in the period of 3-6 months, the median values of hemodynamic parameters of both arteries were still significantly higher in comparison to the control group.

Significant improvement in measured flow indexes after treatment, in both endometriosis degrees, occurred in ovarian artery, while only the resistance index was lower for uterine artery in comparison to average values before laparoscopic treatment. Resistance to blood flow in uterine and ovarian arteries is more sensitive indicator of endometriosis progression.

In significant number of cases, improvement in clinical manifestations of endometriosis occurred 3-6 months after laparoscopic treatment, irrespective of the endometriosis degree, and pregnancies were achieved in 4% of cases of severe endometriosis and 11.4% of cases of moderate endometriosis.

Significant improvement in all hemodynamic parameters, on both measured arterial levels, occurred only in the group of women treated with laparoscopic surgery in whom it resulted with pregnancy. This is also a direct evidence that establishing impaired hemodynamics in the presence of endometriosis leads to final success – the pregnancy. Operative laparoscopic technique in the event of advanced endometriosis is a method of choice for this goal.

## Sadržaj:

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>2</b>
1.1.	Vaskularizacija ženskih polnih organa.....	2
1.2.	Endometrioza.....	3
1.2.1.	Epidemiologija.....	4
1.2.2.	Klasifikacija i lokalizacija.....	4
1.2.3.	Ekstrapelvična endometrioza.....	6
1.2.4.	Etiologija.....	6
1.2.5.	Simptomi.....	8
1.2.6.	Endometrioza i infertilitet.....	10
1.2.7.	Dijagnoza.....	11
1.2.8.	Lečenje endometrioze.....	14
<b>2.</b>	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>23</b>
4.1.	Demografski i kliničko-anamnestički parametri.....	23
4.2.	Ca 125 u dijagnostici umerene i teške endometrioze.....	32
4.3.	Lokalizacija umerene i teške endometrioze.....	33
4.4.	Rezultati laparoskopskog lečenja.....	36
4.5.	Uterusno-ovarijalna hemodinamika .....	39
4.5.1.	Uterusno-ovarijalna hemodinamika pre lečenja .....	41
4.5.2.	Uterusno-ovarijalna hemodinamika posle lečenja .....	46
<b>5.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>DISKUSIJA.....</b>	<b>56</b>
6.1.	Endometrioza III i IV stadijuma- terapijski pristup.....	56
6.2.	Kliničko-anamnestičke manifestacije.....	59
6.3.	CA-125 u dijagnostici endometrioze.....	60
6.4.	Lokalizacija endometrioze i ovarijalno-uterusna hemodinamika.....	61
6.5.	Primena laparoskopске operative tehnike i rezultati lečenja.....	65
	<b>L i t e r a t u r a.....</b>	<b>68</b>



# 1. UVOD

## 1.1. Vaskularizacija ženskih polnih organa

Arteria uterina i arterija ovarica su glavne arterije ženskih polnih organa. Arteria uterina je najveći visceralni ogranak koji izlazi od a. iliace interne. U lateralnom parametriju u visini unutrašnjeg ušća a. uterina daje silazni ogranak koji opskrbljuje grlić materice, gornju trećinu uterusa i distalni deo uretera. Nakon toga a. uterina skreće gore i vijugavo se penje uz lateralni rub materice, gde daje kolateralne, vijugave ogranke (rami uterini). Ogranci u materici prolaze paralelno sa uterusom i spajaju se s istoimenim ogranacima kolateralno (aa. arcuatae). Od njih se odvajaju ogranaci za miometrijum (aa. radiales). Kada se približe endometrijumu radijalne arterije granaju se u funkcionalni sloj (aa. spirales), dok u bazalni sloj daju posebne kraće ogranke (aa. basales). Ascendentni deo a. uterine skreće prema lateralno u području roga materice i daje ogranke za jajovod, jajnik, i okrugli ligament (ramus tubarius, ovaricus, i lig. rotundi). Tubarni ogranak anastomozira u mezosalpinksu s istoimenim ogranakom ovarijske arterije, tako da međusobno čine luk (arcus uterinus). Arteria ovarica izlazi iz aorte u visini drugog lumbalnog pršljenja, a zatim se spušta retroperitonealno uzduž m. psoasa, prelazi ureter i kroz lig. suspensorium ovarii dolazi do jajnika. Jedan ogranak ulazi u mezoovarij gde anastomozira s ovarijskim ogranakom a. uterine, a u srži jajnika se gusto grana stvarajući mrežu oko folikula. Tubarni ogranak odvaja se od a. ovarice i ulazi u mezosalpinks, gde se spaja sa istoimenim ogranakom a. uterine praveći luk (arcus tubarius). Spoljne polne organe kao i donju trećinu materice snabdeva a. iliaca interna i a. femoralis pomoću svog ogranaka a. pudendalis externe. Vene uglavnom prate istoimene arterije pri čemu povremeno prave venske spletove. U parametrijama se nalazi gust splet (plexus uterovaginalis) koji je povezan sa vezikopudendalnim i ovarijskim spletom. Krv se iz njega uglavnom odvodi preko v. uterine u v. ilijaku internu, a preko ovarijskih vena u donju šuplju venu. Treći, manji odvodni put čine vene okruglih ligamenata koje su preko vena monsa pubisa povezane sa područjem v. safene. Ovarijski splet se nalazi u mezovarijumu, a krv iz njega se odvodi preko uterovaginalnog spleta i ovarijskih vena desno u šuplju venu, a levo u bubrežnu venu. Vene spoljnih polnih organa ulivaju se preko spoljne pudendalne vene u v. safenu magnu, a preko dorzalne vene klitorisa u vezikopudendalni splet. Iz krakova klitorisa i oba bulbosa izlaze široke vene koje okružuju Bartolinijeve žlezde čineći trouglasti splet u predelu urogenitalne dijafragme odakle krv odvodi v. pudendalis interna.

## 1.2. Endometrioza

Endometrioza je benigno estrogen-zavisno ginekološko oboljenje koje karakteriše prisustvo endometrijalnog tkiva van materične šupljine. Udružena je sa pelvičnim bolom, dismenorejom i infertilitetom (137). Najčešće je zastupljena na pelvičnim organima i peritoneumu. Varira od minimalnih lezija do masivnih ovarijskih cista i adhezija, koje remete tuboovarijalnu anatomiju. Pored ginekoloških, mogu biti zahvaćeni neginekološki organi kao i tkiva i organi van male karlice.

Prevalencija u ženskoj populaciji iznosi oko 5-10 % . Kod žena sa pelvičnim bolom i subfertilitetom prisutna je vrlo visoka prevalenca od 20- 90% (59,74).

Rokitansky je još 1860. god. prvi opisao ovu bolest, ali, uprkos ogromnom napretku u oblasti medicine, ona i dalje ostaje veliki naučni izazov.

Etiologija endometrioze još nije u potpunosti razjašnjena. Prisustvo endometrijalnih ćelija u pelvičnoj duplji usled dokazane retrogradne menstruacije je logično, ali nedovoljno da bi se objasnilo zašto kod nekih žena dolazi do njihove implantacije, dok kod velikog procenta, fiziološki prisutno endometrijalno tkivo u pelvičnoj duplji u vreme menstruacije, podleže apoptozi. Očigledno je da su u proces etiopatogeneze endometrioze uključeni mnogi mehanizmi, uključujući promenjen imuni odgovor, genetsku predispoziciju, faktore sredine.

Simptomatologija i klinička slika su veoma varijabilni, baš kao i lokalizacija, oblici i opsežnost bolesti. Dijagnostički problem, zbog velikog broja ultrasonografski nedetektibilnih promena, je upotrebom laparoskopije, u većoj meri prevaziđen. Međutim, terapijski postupci još nisu zadovoljavajući, s obzirom na relativno visok procenat recidiva. Jedino je sigurno, bar za sada, da operativno lečenje, sa ili bez medikamentozne terapije, može dovesti do izlečenja ili duže remisije bolesti. Laparoskopija predstavlja zlatni standard u dijagnostici i lečenju endometrioze, a asistirane „reproduktivne” tehnike mogućnost prevazilaženja subfertiliteta obolelih žena.

### 1.2.1. Epidemiologija

Endometriozna se predominantno nalazi kod žena u reproduktivnim godinama ili u adolescentnom dobu, ali se može otkriti i kod postmenopauzalnih žena na supstitucijskoj hormonskoj terapiji(125). Prisutna je u svim etničkim i socijalnim grupama. Kod asimptomatskih žena (koje su imale ligiranje jajovoda) procenat varira od 3-43%(59,85,142). Kod žena sa pelvičnim bolom ili infertilitetom prisutna je visoka prevalencija od 20-90% (59,74). Ove velike varijacije se mogu objasniti preciznošću dijagnostičke metode, iskustvom operatora u prepoznavanju različitih oblika endometrioze, kao i prisustvom minimalnih ognjišta, itd.

### 1.2.2. Klasifikacija i lokalizacija

Po važećoj klacifikaciji endometrioze Američkog udruženja za plodnost (8) postoje sledeći stadijumi bolesti: minimalna endometriozna (slučajevi od 1 do 5 bodova), blaga (od 6 do 15), umerena (od 15 do 40) i jaka endometriozna(sa više od 40 bodova). (Slika br.1.)

American Society for Reproductive Medicine  
Revised Classification of Endometriosis

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40 \_\_\_\_\_  
 Stage IV (Severe) - >40 \_\_\_\_\_  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

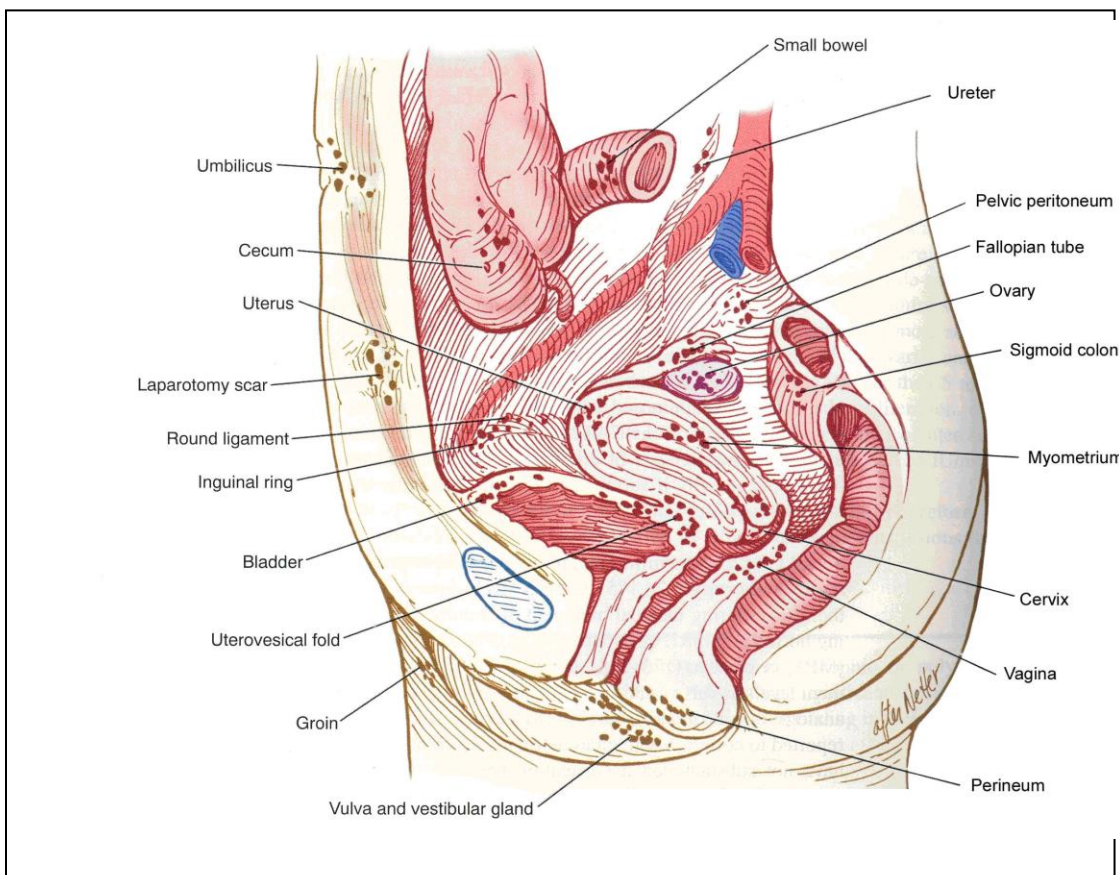
PERTONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CUL-DE-SAC OBLITERATION	Partial	4		Complete
				40
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Slika br.1. Klacifikaciji endometrioze Američkog udruženja za plodnost

Ova klasifikacija se bazira na zahvaćenosti peritoneuma, jajnika i jajovoda endometriozom, gustini priraslica, dubini prodora endometriotičnih lezija i stepenu obliteracije Duglasovog prostora.

Endometrijoza može biti ispoljena u vidu raznolikih peritonealnih lezija: nepigmentisanih, crvenih, crvenoplavih, smeđih, žutih ognjišta, kao i atipičnih (mrlje, polipi, vezikule, adhezije, fibroza, defekti, džepovi, hipervaskularizacija). Na jajniku se manifestuje u obliku, češće, unilateralnih, a redje bilateralnih, tzv. čokoladnih cista. Najčešća lokalizacija endometrioze je na jajnicima, peritoneumu Duglasovog prostora, sakrouterinim ligamentima, bešičnom peritoneumu, lig. rotundumu, peritoneumu ovarijalnih fosa. Može se naći na unutrašnjim i spoljašnjim ginekološkim organima, kao i na tankom crevu, sigmoidnom kolonu, cekumu, ureteru, mokraćnoj bešici, perineumu, preponama, ingvinalnom prstenu, postoperativnom ožiljku, pupku. (Slika 2.)



Slika br.2. Pelvična lokalizacija endometrioze

### **1.2.3. Ekstrapelvična endometrioza**

Ekstrapelvična endometrioza je zastupljena u 1-2% slučajeva, može biti rezultat hematogene ili limfatične diseminacije endometrijalnih ćelija u mnoge ginekološke (vulva, vagina, cerviks) i neginekološke organe uključujući creva (apendiks, rectum, tanko crevo, sigmoidni kolon, kilna kesa), pluća i pleura, koža (epiziotomija, operativni rez, umbilicus), limfne žlezde, nervi, mozak. Ekstrapelvična endometrioza može biti suspektna kada se javi vanpelvični bol ili palpabilna masa čije pojavljivanje koincidira sa menstrualnim krvarenjem.

Endometrioza intestinalnog trakta, najčešće rektuma i kolona, je najčešća lokalizacija ekstrapelvične endometrioze. Može prouzrokovati abdominalni bol, ili bol u krstima, distenziju creva, ciklično rektalno krvarenje, opstipaciju ili opstrukciju. Lokalizacija na urinarnom traktu se ispoljava u vidu cikličnih bolova sa dizuričnim tegobama, sa ili bez pojave hematurije. Pulmonalna endometrioza se manifestuje pneumotoraksom, hemotoraksom, ili hemoptizijama za vreme menstruacije. Umbilikalna endometrioza je suspektna kod postojanja palpabilne mase i cikličnog bola umbilikalne regije(120).

Endometriotični nodusi se mogu, u redjim slučajevima, naći na ožiljku od epiziotomije ili carskog reza, zatim na vulvi, vagini, cerviksu.

### **1.2.4. Etiologija**

Postoji više teorija koje pokušavaju da objasne etiopatogenezu endometrioze i one ne isključuju jedna drugu:

1. Ektopična implantacija endometriotičnog tkiva;
2. Celomska metaplazija;
3. Teorija indukcije;
4. Hematogena i limfogena diseminacija;
5. Genetički faktori;
6. Faktori sredine.
7. Imunološki faktori;

## TRANSPLANTACIONA TEORIJA

Transplantaciona teorija, postavljena od strane Sampsona 1920.god., bazira se na implantaciji endometrijalnih ćelija nakon transtubarne regurgitacije menstrualne krvi(123). Retrogradna menstruacija je prisutna u 70-90% žena (58,83) i češća je kod žena sa endometriozom (83 ).

Prisustvo endometrijalnih ćelija u peritonealnoj tečnosti nadjeno je u 59-79% žena za vreme menstruacije ili rane folikularne faze(72,76) i te ćelije se mogu kultivisati in vitro(76). U skladu s tim, predilekciona mesta za nastanak endometrioze su jajnici, zadnji zid materice i sakrouterini ligamenti, Duglasov prostor, plica vesicouterina.

U prilog ove teorije govori rad gde je endometrioza pronadjena u 50% Rezus majmuna nakon operativne transpozicije cerviksa u intraabdominalni prostor (134). Takodje, kod žena sa opstrukcijama u oticanju menstrualne krvi, postoji veća incidenca endometrioze. Žene sa kraćim intervalima izmedju menstruacija i dužim menstrualnim krvarenjem, imaju veću verovatnoću retrogradne menstruacije i veći rizik od nastanka endometrioze (38).

## TEORIJA METAPLAZIJE

Najranija teorija o nastanku endometrioze je celomska metaplazija osnažena saznanjem da pelvični mezotel i menzenhim imaju potencijalnu sposobnost “sekundarnog Mullerovog aparata”, ali nije poznato sta bi podstaklo transformaciju. Teoriju podkrepljuje činjenica da su kod Rokitansky sindroma, gde ne postoji refluks iz uterusu, opisani slučajevi endometrioma.

## TEORIJA INDUKCIJE

Teorija indukcije je nastavak predhodne teorije. Ona predpostavlja da endogeni (nedefinisani) biohemijski faktor može indukovati peritonealne ćelije da se razviju u endometrijalne. Ova teorija je potvrđjena kod zečeva, ali ne i kod primata.

## HEMATOGENA I LIMFOGENA DISEMINACIJA

Jedna od mogućnosti nastanka ovarijalne endometrioze je limfogeno diseminacija iz uterusu ka jajnicima (38). Ekstrapelvična endometrioza je primer za hematogeno i limfogeno širenje ove bolesti.

## GENETIČKI FAKTORI

Rizik od endometrioze je sedam puta veći ako rođjaci u prvoj liniji srodstva imaju endometriozu (130).

Na osnovu mnogobrojnih istraživanja, došlo se do zaključka, da se, najverovatnije, radi o poligenskom, multifaktorijalnom nasledjivanju ove bolesti. Kada postoji hereditarna veza oboljenje ima tendenciju da u sledećim generacijama bude ispoljena u agresivnijem obliku.

Uprkos velikom angazovanju eminentnih genetičkih timova, tačna lokalizacija gena još nije otkrivena. Kada se svi predisponirajući geni otkriju, biće omogućeno otkrivanje nosioca ovih gena kod mladih devojaka koje imaju jaku porodičnu anamnezu bolesti i to dok se endometriozu još nije ispoljila ili uznapredovala. Uključivanjem kontinuirane kontraceptivne terapije ili drugom medikamentoznom terapijom, ranim radjanjem, uvodjenjem specijalnog dijetetskog režima, mogle bi se sprečiti opsežne posledice koje ova bolest prouzrukuje.

## FAKTORI SREDINE

Mnoga istraživanja ukazuju na moguću vezu između izloženosti dioksinima i razvoja endometrioze. U jednom radu je otkriveno da 79% majmuna izloženih dioksinima razvija endometriozu. Majmuni koji su najviše izloženi agensu razvijaju najekstenzivniju endometriozu (48).

## IMUNOLOŠKI FAKTORI

Uočavanjem promena u imunološkim zbivanjima kod žena obolelih od endometrioze, postavljena je i teorija o imunološkoj prirodi bolesti.

### **1.2.5. Simptomi**

Simptomi endometrioze veoma variraju od pacijenta do pacijenta i u zavisnosti od lokalizacije i opseznosti promena, ali obično uključuju jedan ili više od sledećih:

- menstrualni bol (veći od uobičajenih blagih stomačnih)
- bol u vreme ovulacije

- bol pri seksualnim odnosima
- oštri bolovi za vreme i nakon orgazma
- bolna peristaltika creva
- rektalni bol
- ciklično rektalno krvarenje
- bolna mikcija
- bolovi u sakralnom delu ledja za vreme menstruacije
- bolovi u nogama pre i za vreme menstruacije
- bešični bolovi
- ciklična hematurija
- abdominalna nadutost
- mučnina i povraćanje udruženi sa menstrualnim ciklusom
- ciklična opstipacija i dijareja
- umor
- jako ili iregularno krvarenje za vreme menstruacije
- infertilitet
- bol u ramenu za vreme menstruacije
- iskašljavanje krvi u toku menstruacije(retko)
- krvarenje iz drugih organa za vreme menstruacije (oko, koža itd.)(retko).

Simptomi endometrioze se, najčešće, pogoršavaju u vreme menstruacije. Njihov intenzitet je varijabilan.

Uprkos širokoj paleti simptoma, neke žene nemaju nikakve probleme, već se bolest otkrije ispitivanjem uzroka drugih problema kao što je infertilitet.

U kliničkoj prezentaciji endometrioza se može očekivati kod žena sa subfertilnošću, dismenorejom, dispareunijom ili hroničnim pelvičnim bolom. Asimptomatski slučajevi, takodje nisu retkost. Kod žena koje imaju problem zatrudnjivanja, obično se radi o peritonealnoj ili ovarijalnoj endometriozi, dok pacijentkinje sa hroničnim pevlčnim bolom, dispareunijom, dismenorejom vrlo često imaju noduse u rektovaginalnom septumu.



### 1.2.6. Endometrioza i infertilitet

Veza između endometrioze i infertiliteta je opšte prihvaćena i uočljiva velikim procentom prisustva ovog oboljenja kod žena koje imaju problem zatrudnjivanja. Kada je endometrioza osrednja ili jaka, zahvatajući jajnike sa posledičnim stvaranjem priraslica uz fiksiranje tubo-ovarijalnog kompleksa i otežanim prihvatanjem ovuma, očekivano je postojanje infertiliteta (6). Veza između fertiliteta i minimalne i srednje endometrioze ostaje kontroverzna (6).

Mehanizmi koji se dovode u vezu sa infertilitetom su brojni: ovulatorna disfunkcija, lutealna insuficijencija, sindrom luteinizirajućeg nerupturiranog folikula, ponavljanih pobačaja, promenjenog imuniteta, intraperitonealna inflamacija (126).

Uprkos ekstenzivnim istraživanjima, nije usaglašeno mišljenje o uzrocima infertiliteta (90). Nekoliko studija su proučavale vezu između endometrioze i implantacije na molekularnom nivou. Ove naučne studije sugerišu da endometrioza može imati učešća u deregulaciji određenih gena koji imaju odlučujuću ulogu u procesu implantacije (55,70), dok po drugim autorima je značajno redukovana stopa fertilizacije oocita uzrok subfertiliteta kod endometrioze (26). Broj asimptomatskih žena sa endometriozom koja je otkrivena tokom tubarne sterilizacije pokazuje da učestalost endometrioze nije obavezno veća kod infertilnih nego kod fertilnih žena sa endometriozom(85). Kod fertilnih žena, endometrioza koja je pronađena je minimalna ili blaga u 80% i srednje jaka ili jaka u 20% (59,85,142). Kod babuna sa minimalnom endometriozom fertilitet nije redukovano (45,63).

Zbog nedostatka prospektivnih kontrolisanih studija kod žena, ostaje nepoznato da li prosto prisustvo peritonealne endometrioze direktno korelira sa infertilitetom.

**Spontani pobačaji.** U nekontrolisanim, retrospektivnim studijama, endometrioza je udružena sa povećanjem stope spontanih pobačaja - preko 40% u poredjenju sa normalnom stopom spontanih pobačaja od 15-20%(40,56,103,107,143). U nekim studijama je prikazano da

stopa spontanih pobačaja opada nakon operativnog tretmana (56,91,143), ali nije nadjena korelacija između stepena oboljenja i stope pobačaja.

**Endokrinološki poremećaji.** Endometrioza može biti udružena sa anovulacijom, abnormalnim folikularnim razvojem, premenstrualnim krvarenjem, poremećajem ciklusa, LUF sindromom, galaktorejom sa hiperprolaktinijom.

### **1.2.7. Dijagnoza**

Kod mnogih žena sa endometriozom, promene se mogu detektovati kliničkim pregledom. Vulva, vagina i cerviks su dostupni inspekciji, mada je pojava endometrioze u ovoj regiji retka (npr. ožiljak od epiziotomije). Bimanualnim pregledom se mogu ustanoviti nodularnost sakrouterinih ligamenata, bolna oteklina rektovaginalnog septuma, fiksirana retroverzija uterusa, uni ili bilateralno uvećani, cistično izmenjeni, ograničeno pokretni jajnici, što su znaci mogućeg prisustva endometrioze. Otkrivanje dubljih endometriotičnih infiltrata (dubljih od 5mm ispod peritoneuma) u Duglasovom prostoru i rektovaginalnom septumu je olakšano u toku menstruacije (73,75). Klinički pregled može imati lažno negativne rezultate. Ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca su korisne neinvazivne dijagnostičke metode, ali konačna dijagnostika endometrioze pripada histopatološkoj proverbi biopsija uzetih sa suspektnih promena.

### **ULOGA ULTRA-ZVUKA I HEMODINAMSKIH PARAMETARA U DIJAGNOSTICI ENDOMETRIOZE**

Transvaginalna ultrasonografija je veoma korisna metoda u dijagnostici ovarijalnih endometrioma, pokazujući senzitivnost- 90%, specifičnost- 68%, pozitivnu prediktivnu vrednost- 75%, negativnu prediktivnu vrednost- 86% (19). Cistične strukture, jednostrane ili obostrane, su ispunjene viskoznim, "čokoladnim" sadržajem, nastalim nakupljanjem stare krvi tokom ponavljanih menstrualnih ciklusa. One daju karakterističnu UZ-nu sliku homogenog ehogenog odjeka. Granica između zida ciste i jajničkog tkiva je, u većini slučajeva, dobro vidljiva. Ponekad, endometriom sadrži i pregrade, a izgledom se teško može razlikovati od hemoragične ciste. Razlikuju se na osnovu njihove evolucije ponavljanim ultrazvučnim pregledima. Hemoragična cista, u idućim ciklusima, se spontano smanjuje i, najčešće se resorbuje, dok endometriom ostaje konstantan ili se povećava. Zbog mogućih grešaka i

nepotrebnih operativnih zahvata, potrebno je ultrazvučni pregled ponoviti, uz praćenje tumorskog markera Ca 125.

Za prikaz vaskularizacije primenjuje se obojeni i pulsirajući dopler. Kod endometrioma karakterističan je pericističan položaj krvnih sudova, na nivou hilusa, kao i umereno smanjeni otpor u protoku koji je viši od 0,45. U inicijalnoj fazi intenzivna angiogenetska aktivnost potrebna je za dalji rast implanta endometrioze i daje smanjen otpor protoku ( $R_i = 0,44 \pm 0,06$ ). Kako bolest napreduje, uspostavljaju se viši otpori u protoku, što je produkt nastale fibroze kapsule. Akumulacija čokoladnog sadržaja utiče na povećanje pritiska unutar ciste, što smanjuje prokrvljenost lezija kao i odgovor na endogene hormone i egzogenu terapiju. Mala endometriotična žarišta se ne mogu prikazati ultrazvukom, ali veći lokalizovani oblici, kao što je cistični oblik rektovaginalne endometrioze, može se detektovati transvaginalnim ili transrektalnim pristupom.

#### CA 125

Ca 125 je glikoprotein čija je vrednost povišena u više od 80% nemucinoznih epitelijalnih karcinoma jajnika (104). Povišeni nivoi se mogu naći u prvom trimestru trudnoće, kao i kod karcinoma endometrijuma i jajovoda (105). Kod zdravih žena se uglavnom stvara u endometrijumu i iritiranom peritoneumu. Beleži se blag porast u toku ovulacije, a značajan u vreme menstruacije. Serumski nivoi su značajno viši kod žena sa ovarijalnom endometriozom, kao i kod duboke endometrioze, ali ne i kod blažih oblika bolesti. Mogućnosti Ca-125 u dijagnostici svih stadijuma endometrioze su ograničene, s tim što su kod težih oblika (III / IV stadijuma) veće (17,93).

Ca 125 (antigen epitelnih tumora jajnika) je najčešće korišćen serumski marker u dijagnostici endometrioze. Značajno je povišen kod žena sa izraženijim oblicima bolesti, dok kod blažih oblika bolesti on je često normalan do lako povišen. Nivoi ovog markera veoma variraju: kod žena bez endometrioze, (8-22 U/ml u nemenstrualnoj fazi), kod minimalnih do blagih oblika (14-31U/ml) i kod srednjih do vrlo izrazenih oblika(13-95 U/ml). Iz navedenog vidimo da je marker u dobroj korelaciji sa stepenom oboljenja. Dok je Ca-125 povišen kod opsežnijih oblika bolesti, novija istraživanja ukazuju na to da je serumski IL-6 pouzdan,

neinvazivni marker minimalne i blage endometriozе i uz kliničke podatke predstavlja pomoć u detekciji žena sa ranim oblikom bolesti (94).

Razlog porasta nivoа Ca 125 od srednjih ka opsežnijim oblicima oboljenja, je nepoznat. Pretpostavlja se da endometriotične lezije sadrže veću količinu Ca 125 od normalnog endometrijuma. Oštećenjem ovih lezija usled uvek prisutne inflamacije, dolazi do oslobađanja Ca 125 (12).

U rizičnoj grupi žena (sa suspektном endometrioziem), specifičnost Ca 125 je, u većini studija vrlo visoka, preko 80%, ali nizak nivo specifičnosti u opštoj populaciji (20-50%) predstavlja ograničavajući faktor u kliničkoj primeni ovog testa u dijagnostici endometriozе.

#### LAPAROSKOPIJA

Najpouzdaniji način vizualizacije endometriotičnih lezija sa detaljnim pretraživanjem pelvične i abdominalne duplje uz mogućnost biopsije i histopatološke dijagnostike postiže se laparoskopiskim putem. Pod uveličanjem i adekvatnom osvetljenošću vrši se inspekcija i palpacija tupom sondom pelvičnih i abdominalnih organa: creva, mokraćne bešike, uterusа, jajovoda, jajnika, kao i Duglasovog špaga, ligamenata. Laparoskopiskim putem se mogu videti tipične lezije na seroznoj površini peritoneuma: crni, tamno-braon ili plavičasti nodusi ili male ciste koje sadrže staru krv oivičenu fibrozom različitog stepena. Endometrioza može postojati u drugim oblicima, uključujući crvene implante (petehijalne, vezikularne, polipoidne, hemoragične), čiste vezikule, bele plakove, žuto-braon peritonealnu diskoloraciju, ili subovarijalne adhezije.

Histološka potvrda je neophodna u postavljanju dijagnoze endometriozе (34), jer je u 24% slučajeva histološki nalaz negativan ne samo kod subtilnih već i kod vrlo tipičnih promena (98) koje se vide laparoskopski. Lakše forme duboke endometriozе mogu jedino biti detektovane u palpabilnim masama ispod vizuelno normalnog peritoneuma, najčešće u Duglasovom špagu (75).

Dijagnoza ovarijalne endometrioze je olakšana pažljivom inspekcijom svih strana oba jajnika, što može biti otežano postojanjem priraslica kod bolesti višeg stepena. Endometrioza jajnika može biti površna sa tipičnim lezijama ili u vidu endometriotičnih cista, endometrioma, koje su obično lokalizovane sa prednje strane jajnika. Na jajnicima, najčešće, postoje pigmentacije i adhezije koje ih fiksiraju za peritoneum fossae ovaricae i c. Douglasi. Sadržaj ovih cista je viskozna tamnobraon tečnost sastavljena od hemosiderina od ranijih krvarenja, pa otuda i naziv "čokoladne ciste". Pošto se sličan sadržaj može naći i kod drugih stanja, kao što je hemoragično žuto telo ili neoplazije, neophodna je biopsija i histološka potvrda.

### **1.2.8. Lečenje endometrioze**

Uprkos kliničkom profilu (infertilitet, bol, asimptomatski oblik), tretman endometrioze je opravdan zato što je endometrioza progresivna bolest. Nažalost, operativno i konzervativno lečenje dovodi samo do prolaznog poboljšanja. U tretmanu endometrioze, cilj je eliminisati lezije i tretirati sekvele (bol, infertilitet) koje su često udružene sa ovim oboljenjem.

Uspeh lečenja utvrđuje se smanjenjem proširenosti bolesti, smanjivanjem ili otklanjanjem bola i poboljšanjem reprodukcijjskih mogućnosti. Mogućnost lečenja endometrioze obuhvata sledeće mogućnosti:

#### **MEDIKAMENTOZNO LEČENJE:**

- oralni kontraceptivi
- gestageni
- danazol
- analozni GnRH
- serum, antiangiogenetici, modulatori ekstracelularnog matriksa;

#### **HIRURŠKO LEČENJE (laparoskopija, laparotomija)**

- konzervativno
- definitivno
- denervacijsko;

#### **KOMBINOVANO LEČENJE:**

- preoperativno medikamentozno
- postoperativno medikamentozno.

## OPERATIVNO LEČENJE

Hirurgija je najčešći vid lečenja endometrioze, s obzirom da je medikamentozna terapija sama, nedovoljna u tretmanu ovog oboljenja (68). Endometrioza je bolest koja se javlja u mlađoj životnoj dobi, pa je očuvanje reproduktivne funkcije važan zadatak na koji treba misliti u toku lečenja. Treba izabrati najmanje invazivnu opciju koja donosi najbolje rezultate.

Hirurgija kod endometrioze ima za cilj da ukloni endometriotična ognjišta i ciste, kao i da ukloni postojeće adhezije nastale usled perzistirajućeg inflamatornog procesa u maloj kaprici, ali sama manipulacija tkivom može iskompromitovati rezultat operacije stvaranjem još masivnijih i čvršćih priraslica.

Adhezije su uzrok infertiliteta kod 15-20% žena. One koje okružuju jajnike mogu sprečiti rast folikula ili ih "zarobiti", a peritubarne priraslice mogu uticati na motilitet tube i transport ovuma. Adneksale priraslice, takodje, povećavaju rizik od vanmaterične trudnoće. Studije pokazuju da adhezioliza kod pacijentkinja koje imaju problem infertiliteta usled postojanja priraslica, može rezultirati stopom trudnoće od 38-52% (43).

U prevenciji adhezija najbitnije je izabrati minimalno invazivnu proceduru sa adekvatnom hemostazom u cilju sprečavanja nepotrebnog oštećenja tkiva. Statistički značajno je smanjeno stvaranje prirasliaca kod laparoskopskih operacija u odnosu na laparotomiju (88,89).

Farmakološka terapija se na osnovu više studija, nije pokazala uspešnom. Ispitivano je delovanje kortikosteroida, lokalno i sistemski, antibiotika, heparina, streptokinaze. Jedino je dokazano da korišćenje 4% izotoničnog rastvora icodextrina redukuje stvaranje priraslica nakon laparoskopske operacije aproksimativno 30% u poredjenju sa Ringerovim rastvorom (21).

Operativno lečenje endometrioze može se obaviti putem laparotomije i laparoskopije.

## OPERATIVNO LEČENJE PUTEM LAPAROSKOPIJE

Laparoskopska hirurgija je takva hirurška tehnika gde se uz pomoć videomonitoringa uvodeći specifične, mikrohirurške instrumente u trbušnu šupljinu kroz nekoliko malih otvora na trbušnom zidu, može izvesti većina operacija u ginekologiji.

Zbog bliskih odnosa endometrioma sa korteksom i stromom jajnika, postoje teškiće u određivanju disekcione površine. U cilju što preciznijeg delovanja, dizajnirani su specifični instrumenti, kako za manipulaciju, tako i za sečenje i koagulaciju. Endometriotične lezije se mogu koagulisati uz pomoć bipolarne koagulacije, CO2 lasera, argon lasera ili kalijum-titanijum-fosfatnog lasera. CO2 laser ima preimućstvo nad ostalim zbog najmanjeg termičkog oštećenja tkiva.

Korišćenje mehaničkih makaza za eksciziju endometrioma je praćeno krvarenjem, što prednost daje instrumentima koji istovremeno sa sećenjem dovode do hemostaze. To se može postići upotrebom elektrićne, laserske i ultrazvućne energije.

Elektrohirurški instrumenti postižu visoku frekvencu strujnog protoka i time izazivaju zagrevanje tkiva, pa se uz disekciju postiže i hemostaza manjih krvnih sudova. Podešavanjem jaćine mogu vršiti sećenje, koagulaciju ili kauterizaciju. Neželjena dejstva mogu nastupiti kod protoka struje kroz okolna i udaljena tkiva što dovodi do njihovog termičkog oštećenja. Pri korišćenju ovih instrumenata se mora misliti o dubini termičkog delovanja.

Uredjaji koji koriste lasersku energiju mogu vršiti funkciju sećenja, vaporizacije i koagulacije. Najćešće je u upotrebi CO2 laser, kod kojeg se mogu koristiti različite talasne dućine svetlosnog zraka, ćime se određuje snaga i razlićit termićki efekat na tkiva.

Ultrazvućni noć radi na principu vibracija ultrasoniće frekvencije što dovodi do brze denaturacije proteina i separacije tkiva sa minimalnim generalizovanim efektom zagrevanja. Zbog tih karakteristika se prilićno bezbedno moće koristiti u tretmanu endometrioze.

Laparoskopska hirurgija je postala zlatni standard za terapiju ovarijalne endometrioze (27). Laparoskopiju moćemo primeniti kod većine žena, a nju karakterišu relativno niski: cena,

morbiditet i mogućnost postoperativnog stvaranja priraslica. Laparoscopska hirurgija u odnosu na klasičnu ima niz prednosti, kako za operatore, tako i za pacijente. Omogućava precizniju vizualizaciju i manipulaciju zbog uveličanja slike kao i uglova posmatranja, bolju hemostazu, manje gnječenje tkiva i isušivanja sluznice, ne iziskuje tamponadu creva. Oporavak je manje bolan i brži, ožiljci na koži su manji, manje je postoperativno stvaranje priraslica. Zbog brže mobilizacije pacijenata, smanjuje se rizik od tromboembolijskih komplikacija. Usled bržeg oporavka i kraćeg odsustvovanja sa posla, manji su i troškovi zdravstvenih fondova.

Laparoskopija ima veoma široku primenu u dijagnostici i u lečenju endometrioze. Cilj operativnog tretmana je ekscizija ili koagulacija svih vidljivih endometriotičnih lezija, uključujući i adhezije i povratiti normalnu anatomiju. Dodatni hirurški procesi koji se koriste kod uklanjanja pelvičnog bola su laparoscopska ablacija nerava materice (LUNA), koja se sastoji od presecanja senzitivnih vlakana koji napuštaju matericu kroz sakrouterine ligamente.

U toku operativnog tretmana treba: razoriti ili otkloniti endometriotične implante i noduse, koagulisati ili ekscidirati kapsulu endometrioma i otkloniti priraslice.

Različiti autori navode različite protokole tokom operativne laparoskopije endometrioma. Po Nezhatu operativna procedura počinje adheziolizom između creva i pelvičnih organa radi bolje vizualizacije. Zatim se jajnici oslobadjaju od Duglasovog špaga i bočnog zida karlice, i izvrši inspekcija peritoneuma male karlice. Nakon toga se jajovodi oslobadjaju od priraslica i izvodi hromopertubacija. Na kraju se vaporizuju i resekiraju endometriotični implantati i endometriomi.

Prema nekim autorima (Canis M.) adekvatan laparoscopski tretman se sprovodi u tri koraka. Prvo se načini dijagnostička laparoskopija i uzme uzorak peritonealne tečnosti radi citološke dijagnoze i biopsija implanata ili peritoneuma radi patohistološke analize. Drugi korak je laparoscopska evaluacija ekstenzivnosti oboljenja i gradacija po rAFS sistemu. U trećem koraku sprovodi se drenaža endometrioma, tretman peritonealnih implanata i cista, ovarioliza, hemostaza i peritonealna lavaža.



Po drugim autorima, manje endometriome (< 3 cm) treba aspirirati, isprati, a potom izvršiti inspekciju (cistoskopija) intracističnih lezija, a potom vaporizovati zid ciste (20). Kod većih endometriotičnih cista (>3 cm) treba načiniti inciziju, odvojiti zid ciste od korteksa jajnika i odstraniti ga u potpunosti. Da bi se sprečili recidivi, zid endometrioma se mora ukloniti, uz što bolje očuvanje jajničkog tkiva. Manje od desetine jajnika je dovoljno da bi se očuvala funkcija jajnika i fertilitet (62). Površne lezije jajnika mogu biti vaporizovane ili ekscidirane.

Uklanjanje priraslica se mora vrlo pažljivo izvesti uz maksimalno čuvanje tkiva i organa. Adhezije mogu biti debele, vaskularizovane i vrlo adherentne. Mogu se ukloniti laserom, bipolarom ili UZ-nim nožem. Avaskularne, tanje priraslice se mogu tretirati oštro makazama ili tupo. Hidrodisekcija je korisna za identifikaciju i formiranje prostora što omogućava bezbedniju disekciju. Za hemostazu se koriste laser, UZ-ni ili elektrohirurški instrumenti, a kod povrede većih krvnih sudova laparoskopski klipsovi.

Peritonealni implantanti manji od 2mm se tretiraju ekscizijom, vaporizacijom ili koagulacijom. Ako je implant veći od 3 mm neophodna je ekscizija ili vaporizacija, a kod lezija većih od 5 mm, najsigurnije je uraditi eksciziju. Ekscizija se može izvesti upotrebom lasera, bipolarne ili monopolarne stuje, UZ-nim nožem, makazama. Ekscizija duboke endometrioze može biti veoma komplikovana hirurška intervencija koja zahteva veliko iskustvo operatora.

Kod pacijentkinja sa težim oblikom bolesti, predloženo je da se 3 meseca pre operativnog zahvata sprovede medikamentozna terapija da bi se redukovala vaskularizacija i smanjila veličina nodusa (75). Mada po nekim autorima, preoperativna hormonska terapija može biti faktor rizika za otklanjanje normalnog tkiva jajnika u toku laparoskopske operacije endometrioma (102), kao i faktor rizika za navraćanje endometrioma nakon cistektomije (85).

Najčešće se sprovode konzervativne procedure, jer se pretežno radi o ženama u reproduktivnom dobu, a radikalniji zavati, kao što su ooforektomija, ili totalna histerektomija, su rezervisani za vrlo teške slučajeve ili kod žena sa završenom reprodukcijom preko 40-te godine života. Radikalne procedure se, uglavnom, sprovode putem laparotomije.

Postoje tri hirurške metode u operativnom tretmanu endometriotičnih cista: cistektomija, ili ekscizija kapsule, cistotomija, ili fenestracija sa koagulacijom kapsule ciste i “three-stage procedure”- procedura u tri akta.

Definitivno, kompletna ekscizija kapsule je prihvatljivija metoda u odnosu na cistitomiju, u smislu potpunog odstranjenja endometrioze i sprečavanja recidiva bolesti, ali se mogu koristiti obe, u zavisnosti od toka operacije. Ako se cistektomija lako odvija, treba je uraditi, ali ako se ne može lako ući u klivaž, ili se ima utisak uklanjanja ovarijalnog tkiva ili laceracije jajnika, treba pristupiti cistotomiji sa termokauterizacijom endometriotičnog tkiva.

Procedura u tri koraka podrazumeva da se u toku prve laparoskopije načini cistotomija i drenaža endometrioma. Nakon toga se pacijentkinja podvrgava medikamentoznoj terapiji izvestan period, da bi se prilikom sekundarne laparoskopije načinila ekscizija kapsule ciste. U nekim radovima uočeno je veće očuvanje funkcionalnog tkiva jajnika (broj antralnih folikula) kod pacijentkinja tretiranih ovom metodom u odnosu na one gde je uradjena cistektomija u prvom aktu (109).

Rektovaginalne noduse, obavezno treba ukloniti. Operativni zahvat je efikasan kako u lečenju infertilitetea tako i u otklanjanju bola.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Po pretpostavci istraživanja očekuje se da će vrednosti uterusno-ovarijalnih hemodinamskih parametara, predstavljeni kroz indekse otpora i pulsabilnosti kod pacijentkinja koje imaju endometriozu umerenog i teškog stepena, odstupati od normalnih (fizioloških) vrednosti.

Očekuje se da će nakon primene laparoscopske operacije u lečenju umerene i teške endometrioze uterusno-ovarijalna hemodinamika biti značajno bolja u odnosu na početnu, da će se povećati prokrvljenost uterusa kao i folikularna aktivnost ovarijuma.

Posledica poboljšanja uterusno-ovarijalne hemodinamike biće povećanje mogućnosti spontanih trudnoća .

Osnovni cilj istraživanja je da se ispita adekvatnost i efikasnost primene određenog laparoscopskog postupka u lečenju endometrioze. U tom smislu posebno će se uzimati u obzir lokalizacija i stepen oboljenja.

Uterusno-ovarijalna hemodinamika kod endometrioze biće predmet posebne analize, kao indikator fizioloških funkcija koje su u alteraciji sa prisustvom bolesti, ali i kao pokazatelj uspešnosti u lečenju.

### 3. MATERIJAL I METODE

U periodu od jula 2010. do januara 2011. godine dobijeni su ultrasonografski kolor Doppler nalazi 60 infertilnih žena sa konačnom dijagnozom endometrioze umerenog (35 slučajeva) ili teškog oblika (25 slučajeva)\* i 45 žena bez endometrioze (bez ikakvog oboljenja koje uzrokuje infertilitet).

Svih 60 pacijentkinja imalo je po ultrazvučnom nalazu znake endometrioze pa je u ispitivanom periodu bilo podvrgnuto laparoskopiji, u cilju konačnog dijagnostičkog postupka. Nakon toga, pacijentkinje iz ove grupe bile su podvrgnute nekom vidu laparoskopskog operativnog zahvata u cilju lečenja infertiliteta.

Pacijentkinje su podvrgnute konvencionalnom transvaginalnom i kolor Doppler pregledu pomoću ultrasonografskog uređaja Voluson Expert proV GE, korišćenjem 5 MHz transvaginalnog transdusera.

Primena ultrasonografskog color Doppler-a doprinela je u dijagnostičkom postupku ali je prvenstvena namena bila u terminima merenja krvnih protoka. Vizuelizacijom karakteristika cirkulacije na nivou arterija uterine i arterije ovarica utvrđivana je hemodinamika kao indikator efekta terapije u lečenju endometrioze.

Pregled je obavljan u proliferativnoj ili ovulatornoj fazi menstrualnog ciklusa (11-14. dana), pri istovetnom položaju pacijentkinja, u približno istom periodu dana i od strane iste osobe, čime su stvoreni uslovi za objektivnost nalaza i međusobnu uporedivost. Ovulatorni termin merenja hemodinamskih karakteristika odabran je u nameri da se u tom periodu odredi kolika je, posredno izražena, implataciona moć, odnosno fertilna sposobnost – što je i bio krajnji cilj. Pregled je trajao u proseku 10 min, maksimalno 15 min.

Korišćen je kolor Doppler mod za prikaz slike krvnih protoka. Prikaz arterije uterine utvrđen je na stani cerviksa dok su signali protoka ovarijuma dobijeni iz hilarnog regiona i intraovarijalnih signala arterijskog protoka ovarijalnog perinheza. Filter (50-100Hz) korišćen je

u cilju eliminacije "smetnji" , odnosno nisko-frekventnih signala. Nakon dobijanja kontinualne slike talasne forme protoka, određivan je prosek od 3-5 kardialnih ciklusa za elektronsko izračunavanje PI i RI iz Dopplerovog spektra, korišćenjem sledećih relacija:

$RI = \text{pik sistolne frekvencije} - \text{end diastolna frekvencija} / \text{pik sistolne frekvencije}$

$PI = \text{pik sistolne frekvencije} - \text{end diastolna frekvencija} / \text{prosek sistolne frekvencije}$

U dijagnostičkom postupku kao dopunska metoda korišćen je nalaz serumske koncentracije biohemijskog markera CA-125. Indikator prisustva endometrioze bazirao se na koncentracijama koje su prelazile 35 IU/ml. Međutim, u toku istraživanja utvrđivana je prava dijagnostička vrednost ovog markera, pogotovu kada je u pitanju stepen oboljenja.

Laparoskopska operativna tehnika koja je primenjivana u svim slučajevima umereno teškog i teškog stepena endometrioze obuhvatala je različite varijante i kombinacije u zavisnosti od konkretnog slučaja: resekcija, ekscizija inplantanata endometrioze, elektro-kauterizacija, resekcija i aspiracija endometrioma.

Statistička analiza je primenjena uz korišćenje SPSS softverskog paketa verzija 13.0. Statistički metod obrade istraživanih podataka obuhvatio je primenu deskriptivne statistike, analizu signifikantnosti razlika parametarskih i neparametarskih obeležja, testiranje značajnosti postavljenih hipoteza, testiranje varijanse, korelaciju, regresiju i ROC analizu.

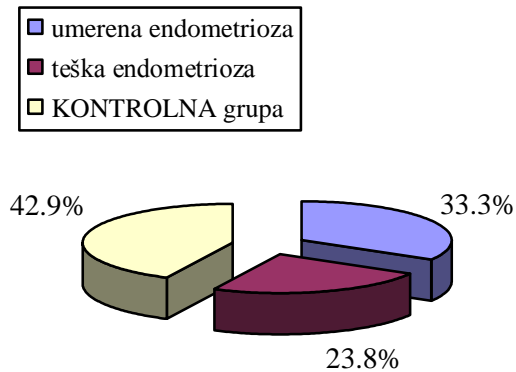
Statistička signifikantnost između ispitivanih grupa je ocenjivana preko Fisher-ovog exact testa, Chi- kvadrat, Studentovog t-testa, Mann –Whitney U testa. Međusobna veza između varijabli je određivana pomoću Pearsonove korelacije. Rezultati su smatrani signifikantnima ukoliko je p-vrednost bila manja od 0.05.

\*po revidiranoj klasifikaciji Američkog udruženja za sterilitet - III i IV stepen (1996.)  
(*moderate / severe stage of endometriosis*)

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Demografski i kliničko-anamnestički parametri

U ispitivanom uzorku od 105 pacijentkinja bilo je 35 (33.3%) sa umerenim i 25 (23.8%) sa teškim stepenom endometrioze, dok je kontrolnu grupu činilo 45 (42.9%) zdravih žena bez endometrioze. (Grafik 1.).



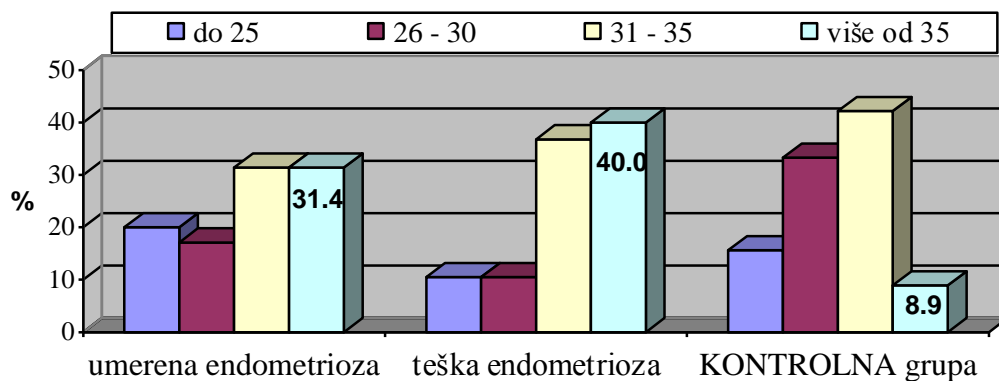
Grafik 1. Raspodela po grupama istraživanog uzorka

Raspodele pacijentkinja po intervalima starosne dobi, što je prikazano na Tabeli 1. i Grafiku 2. razlikuju se između ispitivanih grupa. ( $p=0.031<0.05, \chi^2=6.971$ , Kruskal Wallis Test).

Znatno je veća zastupljenost pacijentkinja sa umerenim (31.4%) i teškim (40.0%) stepenom endometriozom, sa preko 35 godina starosti, u odnosu na kontrolnu grupu (8.9%).

Tabela 1. Raspodela po starosnoj dobi

Godine starosti	Stepen endometrioze				KONTROLNA GRUPA	
	umerena		teška		N	%
	N	%	N	%		
do 25	7	20.0	3	10.5	7	15.6
26 - 30	6	17.1	3	10.5	15	33.3
31 - 35	11	31.4	9	36.8	19	42.2
više od 35	11	<b>31.4</b>	10	<b>40.0</b>	4	8.9
UKUPNO	35	100.0	25	100.0	45	100.0



Grafik 2. Raspodela grupa po starosnoj dobi

Upoređenjem prosečne starosne dobi po ispitivanim grupama (Tabela 2.) utvrđuje se da je najviša starosna dob pacijentkinja sa teškim oblikom endometrioze  $34.4 \pm 4.96$  godina, što je statistički značajno više u odnosu na grupu sa umerenim stepenom endometrioze  $31.2 \pm 5.92$  ( $t=2.033$ ,  $p=0.047$ ) i u odnosu na kontrolnu grupu  $30.8 \pm 4.28$  ( $p=0.005$ ,  $t=2.948$ , Student t-test)

Tabela 2. Prosečna starosna dob i ekstremi starosne dobi po grupama

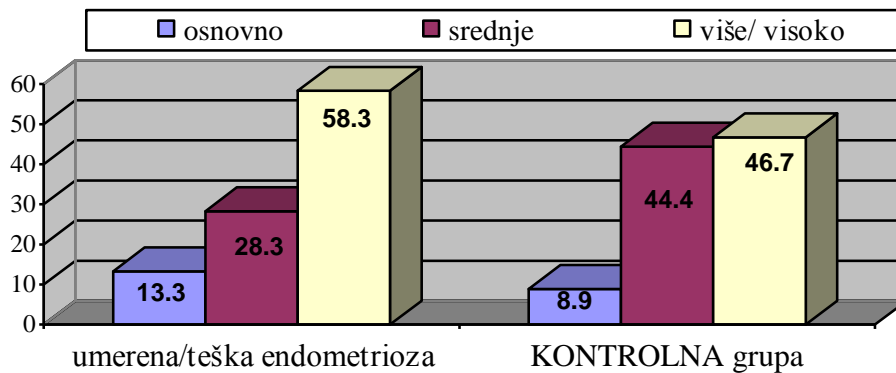
GRUPA	Godine starosti				
	N	Minimum	Maximum	prosek	st. dev
umerena endometrioza	35	20	40	31.2	5.92
teška endometrioza	25	24	39	<b>34.4</b>	4.96
KONTROLNA	45	20	37	30.8	4.28

Raspodela stepena obrazovanja prikazana je u grupi pacijentkinja sa endometriozom, bez obzira na stepen, i u kontrolnoj grupi. (Tabela 3., Grafik 3.).

Testiranjem značajnosti razlika u raspodelama se dobija da razlika nije značajna. ( $p=0.529$ , Mann-Whitney U test). Na sličan način, veća je zastupljenost pacijentkinja sa endometriozom sa višim i visokim (oko 47-58%) a zatim srednjim obrazovanjem (oko 28-44%) kao i u kontrolnoj grupi. Žene iz ispitivanog uzorka su značajno ređe bile osnovnog obrazovanja (oko 9-13%), bez obzira na prisustvo endometrioze.

Tabela 3. Raspodela stepena obrazovanja

obrazovanje	grupa			
	umerena/teška endometriozia		KONTROLNA	
	N	%	N	%
osnovno	8	13.3	4	8.9
srednje	17	<b>28.3</b>	20	<b>44.4</b>
više/ visoko	35	<b>58.3</b>	21	<b>46.7</b>
UKUPNO	60	100.0	45	100.0



Grafik 3. Raspodela stepena obrazovanja po grupama

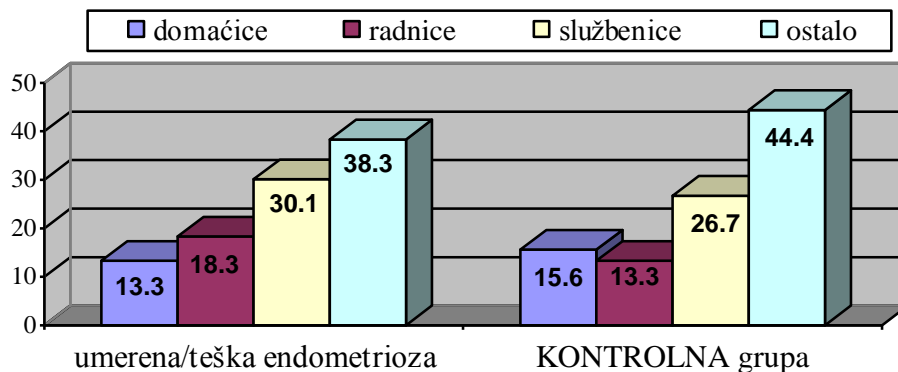
Sličnost u raspodelama po zanimanju takođe je dokazana. (Tabela 4., Grafik 4.  $p=0.540$ , Mann-Whitney U test=1134.5).

U oko 60-70% slučajeva ispitanice su bile po zanimanju službenice ili nekog drugog zanimanja (nastavnici, rukovodioci), koje je odgovaralo višem ili visokom obrazovanju u odnosu na manji broj zastupljenih radnica ili domaćica (13-18%), nezavisno od prisustva endometrioze.

Tabela 4. Raspodela zanimanja

zanimanje	grupa			
	umerena/teška endometriozia		KONTROLNA	
	N	%	N	%
domaćice	8	13.3	7	15.6
radnice	11	18.3	6	13.3
službenice	18	<b>30.1</b>	12	<b>26.7</b>
ostalo	23	<b>38.3</b>	20	<b>44.4</b>
UKUPNO	60	100.0	45	100.0





Grafik 4. Raspodela zanimanja po grupama

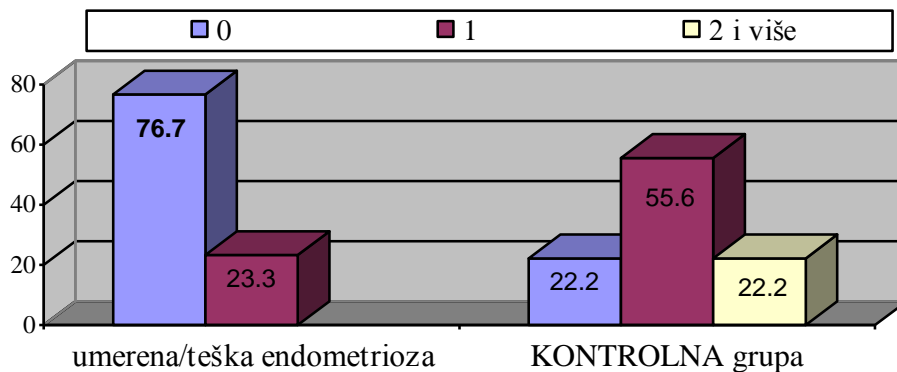
Na Tabeli 5. i Grafiku 5. prikazana je raspodela po paritetu, bez obzira na stepen endometrijoze i u kontrolnoj grupi.

Žene sa endometriozom, bilo umerenog ili teškog stepena, najčešće su nulipare, odnosno bez rođene dece, u 76.7% slučajeva, što je signifikantno u odnosu na žene sa jednim detetom, 23.3% ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ -test=14.519). U ovoj grupi ispitanica paritet od 2 ili više izuzetno je retka pojava i u ovom uzorku takav slučaj se nije desio.

U kontrolnoj grupi žene su bile najčešće sa jednim detetom (55.6% slučajeva) a bila je jednaka zastupljenost nulipara i slučajeva pariteta 2 ili više (22.2%).

Tabela 5. Paritet u ispitivanom uzorku

paritet	grupa			
	umerena/teška endometrijoza		KONTROLNA	
	N	%	N	%
0	46	<b>76.7</b>	10	22.2
1	14	23.3	25	55.6
2 i više	-	-	10	22.2
UKUPNO	60	100.0	45	100.0



Grafik 5. Paritet u ispitivanom uzorku

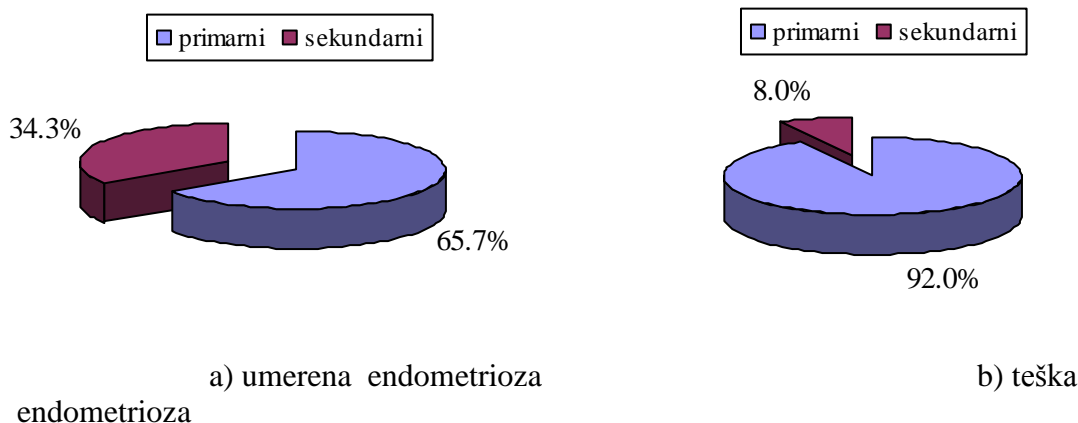
Značajnost razlika u raspodelama pariteta kod žena sa endometriozom, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih žena, je očigledna: žene sa endometriozom umerenog i teškog stepena su najčešće nulipare, odnosno primarnog su infertiliteta.

Kada se raspodela vrste infertiliteta uporede po stepenu endometrioze, što se vidi na Tabeli 6. i Grafiku 6., utvrđuje se da je primarni infertilitet signifikantna pojava kod teškog stepena endometrioze (92.0% slučajeva).

U grupi sa umerenim stepenom endometrioze respektna je učestalost od 34.3% slučajeva sa sekundarnim infertilitetom i ona nije značajno manja, na usvojenom nivou pouzdanosti  $p < 0.05$ , u odnosu na veću učestalost nulipara od 65.7%. ( $p = 0.063 > 0.05$ ,  $\chi^2$  – test = 3.457).

Tabela 6. Paritet u ispitivanom uzorku

Vrsta infertiliteta	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
primarni	23	65.7	23	<b>92.0</b>
sekundarni	12	34.3	2	8.0
UKUPNO	35	100.0	25	100.0

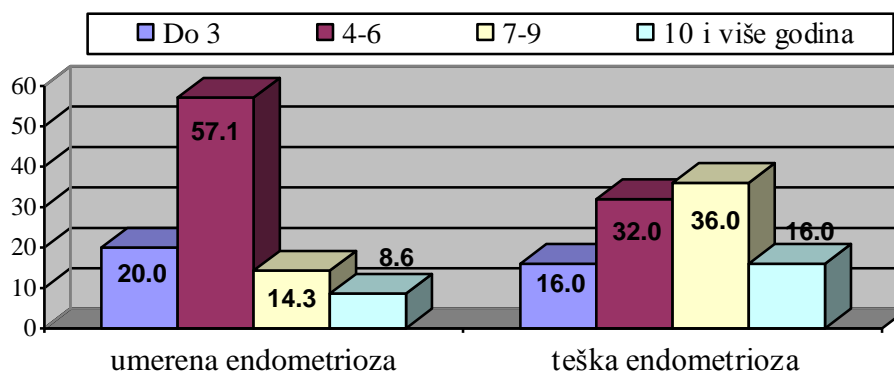


Grafik 6. Vrsta infertiliteta po stadijumu endometrijoze

Dužina infertiliteta je sledeći anamnestički parametar od značaja u proceni uticaja prisustva endometrijoze i stepena težine oboljenja. Kao što pokazuje raspodela pacijentkinja po ovom obeležju, na Tabeli 7. i Grafiku 7., postoji razlika između umerenog i teškog stepena, na taj način da je kod teškog oblika endometrijoze veća zastupljenost dužeg trajanja infertiliteta (7-9 i 10 i više godina). U oko 80% slučajeva pacijentkinje sa umerenim stepenom endometrijoze infertilne su u trajanju od 4-6 godina ili do 3 godine. Testiranjem se dokazuje da je ova razlika i statistički značajna. ( $p=0.020$ , Mann-Whitney U test=273.4).

Tabela 7. Dužina infertiliteta po stepenu endometrijoze

Dužina infertiliteta (godine)	Stepen endometrijoze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
Do 3	7	20.0	4	16.0
4 - 6	20	57.1	8	32.0
7 - 9	5	14.3	9	<b>36.0</b>
10 i više	3	8.6	4	<b>16.0</b>
UKUPNO	35	100.0	25	100.0



Grafik 7. Dužina infertiliteta po stepenu endometrijoze

Prosečna dužina trajanja infertiliteta u skladu je sa prethodno razmatranom raspodelom po intervalima godina trajanja infertiliteta. Kod težeg oblika endometrijoze trajanje infertiliteta je u proseku  $7.11 \pm 2.98$  godina, što je signifikantno više, na usvojenom nivou pouzdanosti  $p < 0.05$ , u odnosu na grupu pacijentkinja sa umerenim stepenom endometrijoze  $5.40 \pm 2.90$  godina. ( $p = 0.046 < 0.05$ ,  $t\text{-test} = 2.032$ , Tabela 8.).

Zaključuje se da je dužina infertiliteta u pozitivnoj korelaciji sa stepenom endometrijoze.

Tabela 8.

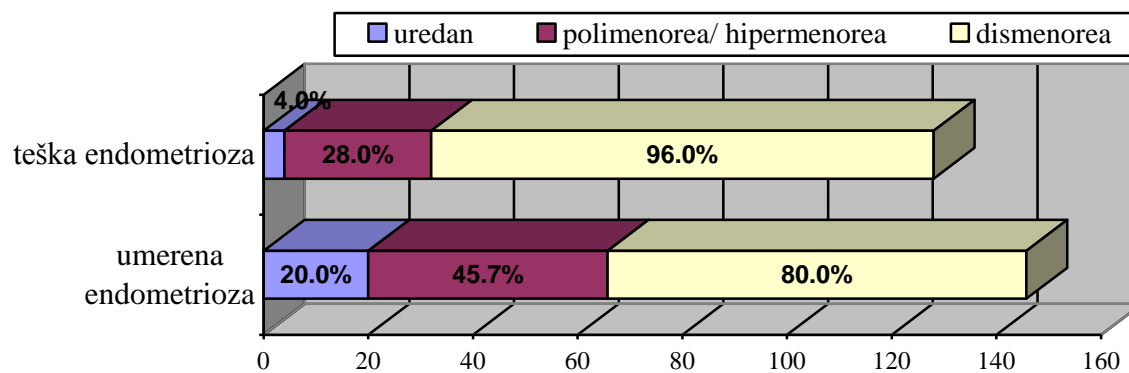
GRUPA	Trajanje infertiliteta				
	N	Minimum	Maximum	prosek	st. dev
umerena endometrijoza	35	2	12	5.40	2.902
teška endometrijoza	19	2	12	<b>7.11</b>	2.979

Pacijentkinje sa umerenom ili teškom endometrijozom, sa značajnom učestalošću, pate od nekog oblika poremećaja menstrualnog ciklusa. Statistički je značajno veća verovatnoća da kod umerenog u odnosu na težak stepen endometrijoze, menstrualni ciklus bude uredan (20% prema 4.0%), odnosno, uredan menstrualni ciklus kod teških oblika endometrijoze izuzetno je retka pojava. Pojava je očigledna pa je nije potrebno statistički dokazivati.

Najčešći poremećaj menstrualnog ciklusa ispoljen je u vidu dismenoreje i to sa statistički visokom verovatnoćom (80%-96%) koja ne zavisi od stepena endometrioze, bilo umerenog ili teškog. (Tabela 9., Grafik 8.)

Tabela 9. Karakteristike menstrualnog ciklusa

menstrualni ciklus	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
uredan	7	<b>20.0</b>	1	4.0
polimenorea/ hipermenorea	16	45.7	7	28.0
dismenorea	28	80.0	24	96.0



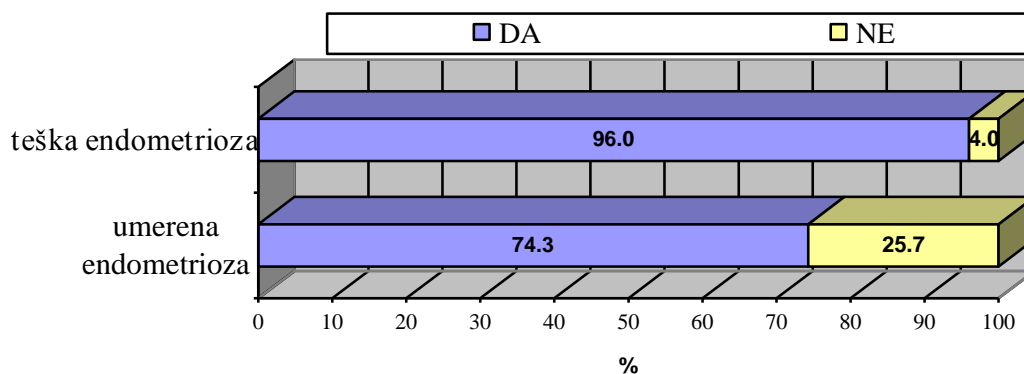
Grafik 8. Karakteristike menstrualnog ciklusa

Pelvični bol je značajna karakteristika pri umerenom stepenu endometrioze ( $p=0.004$ ,  $\chi^2$ -test), a u slučaju teške endometrioze, vrlo je retka pojava da pelvičan bol nije prisutan. (Tabela 10. Grafik 9.).

Može se zaključiti da je pelvičan bol prisutan kod umerenog i teškog stepena endometrioze sa signifikantnom, visokom učestalošću (od 74%-96%) i da nema statističke razlike u verovatnoći ove pojave u zavisnosti od stepena endometrioze: umerenog ili teškog.

Tabela 10. Prisustvo pelvičnog bola i stepen endometrioze

Pelvični bol	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
DA	26	<b>74.3</b>	24	<b>96.0</b>
NE	9	25.7	1	4.0
UKUPNO	35	100.0	25	100.0

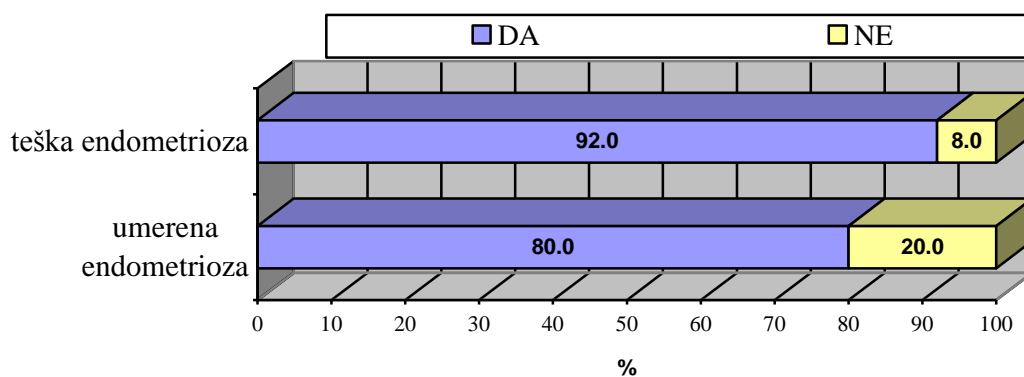


Grafik 9. Prisustvo pelvičnog bola

Dismenorea je simptom koji se javlja sa značajnom učestalošću (80%-92%) kod pacijentkinja sa endometriozom, bilo umerenog ili teškog stepena. (Tabela 11., Grafik 10.).

Tabela 11. Dismenorea i stepen endometrijoze

Dismenorea	Stepen endometrijoze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
DA	28	<b>80.0</b>	23	<b>92.0</b>
NE	7	20.0	2	8.0
UKUPNO	35	100.0	25	100.0

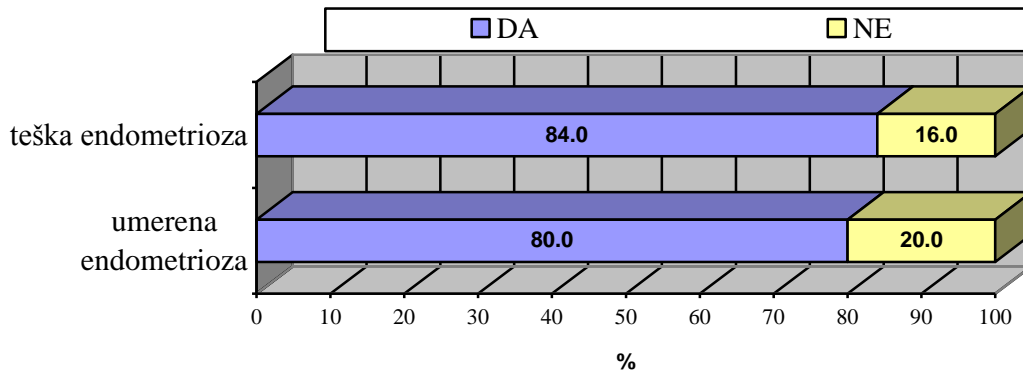


Grafik 10. Dismenorea i stepen endometrijoze

Dispareunia je sledeći simptom koji je zastupljen u značajno velikom broju slučajeva, od 80%-84%, nezavisno od razmatranog stepena endometrioze. Signifikantnost ove pojave je očigledna. (Tabela 12. Grafik 11.).

Tabela 12. Dispareunia i stepen endometrioze

dispareunia	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
DA	28	<b>80.0</b>	21	<b>84.0</b>
NE	7	20.0	4	16.0
UKUPNO	35	100.0	25	100.0



Grafik 11. Dispareunia i stepen endometrioze

#### 4.2. Ca 125 u dijagnostici umerene i teške endometrioze

Serumske koncentracije tumor markera ili biomarkera CA 125 razmatrane su u odnosu na stepen endometrioze: umeren ili težak. Cilj je bio da se utvrdi da li je moguće da prosečna koncentracija ovog markera bude jedan od dodatnih ili alternativnih dijagnostičkih pokazatelja, u proceni stepena endometrioze.

Na Tabeli 13. prikazane su statističke karakteristike ovog parametra prema stepenu endometrioze. Upoređenjem sa normalnim koncentracijama CA 125, za koje je utvrđeno da su manje od 35 U/ml, prosečne koncentracije pri umerenoj i teškoj endometriozu su oko 2 i više puta veće.

Dokazano je da se koncentracije CA 125 nalaze u pozitivnoj korelaciji sa porastom stepena endometrioze. (Pearsonov koeficijent korelacije 0.84).

Primena ROC analize imala je za cilj da se odrede potencijalne granične vrednosti (cut off) koncentracija ovog markera pri kojima je moguće odrediti stepen endometrioze. Na osnovu raspoloživih podataka u uzorku ovog istraživanja, nije bilo moguće na osnovu koncentracija CA 125, sa signifikantnom verovatnoćom, precizirati da li je u pitanju umeren ili težak stepen endometrioze. Međutim, sa statistički dokazanom značajnošću, može se tvrditi da se pri koncentracijama **CA 125 većim od 60 U/ml**, radi o umerenom ili višem stepenu endometrioze (AUC-*Area Under the Curve*=0.833,  $p < 0.001$ ). Senzitivnost primene ove granične vrednosti parametra CA 125, u proceni stepena endometrioze je 83.3% a specifičnost 80%.

Tabela 13. Koncentracije CA 125 i stepen endometrioze

GRUPA	ca 125				
	N	Minimum	Maximum	prosek	st. dev
umerena endometrioza	35	55.0	93.0	71.543	11.660
teška endometrioza	19	73.0	108.0	90.632	15.229

### 4.3. Lokalizacija umerene i teške endometrioze

Najveća učestalost lokalizacije umerene endometrioze je na jajnicima (74.3%), peritoneumu(57.1%), sakrouterinoj ligamenti(40.6%). Oko jedne trećine ispitanica (28.6-37.1%) imalo je lokalizaciju umerene endometrioze na crevima i rektovaginalno. Znatno su ređe bile lokalizacije na jajovodima i ostale(14.3%).

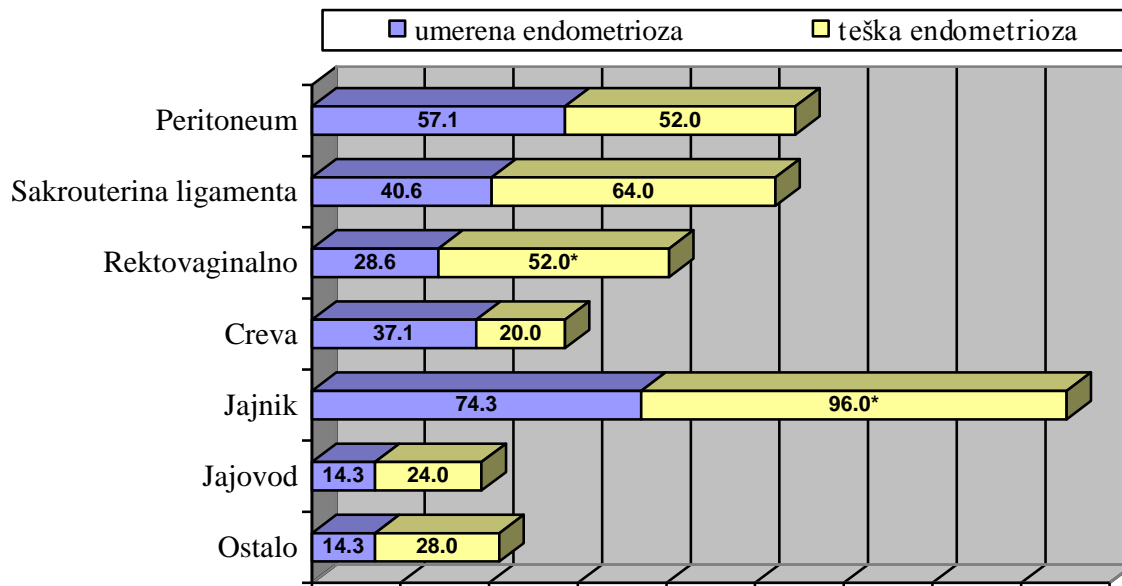
Kod teške endometrioze lokalizacija na jajnicima je najverovatnija, što je signifikantno više nego kod umerene endometrioze(96% prema 74.3%,  $\chi^2_{\text{test}}=8.509$ ,  $p=0.033$ ). Sledeće po učestalosti su lokalizacije na sakrouterinoj ligamenti i peritoneumu (64% i 52%), što je slično raspodeli kod umerene endometrioze i po učestalosti se značajno ne razlikuje. Teži stepen endometrioze, u signifikantno većem broju u odnosu na umerenu formu oboljenja, lokalizovan je rektovaginalno (52% prema 28.6%,  $\chi^2_{\text{test}}=11.456$ ,  $p=0.013$ ). Ostale lokalizacije, na



jajovodima i crevima, kod težeg oblika endometrioze javile su se u 20%-28% slučajeva. (Tabela 14. Grafik 12.).

Tabela 14. Lokalizacija pri umerenom i teškom stepenu endometrioze

Lokalizacija	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
Peritoneum	20	57.1	13	52.0
Sakrouterina ligamenta	17	40.6	16	64.0
Rektovaginalno	10	28.6	13	<b>52.0</b>
Creva	13	37.1	5	20.0
Jajnik	26	74.3	24	<b>96.0</b>
Jajovod	5	14.3	6	24.0
Ostalo	5	14.3	7	28.0



Grafik 12. Lokalizacija(%) pri umerenom i teškom stepenu endometrioze

Pravu sliku o raspodeli fokusa endometrioze po lokalizacijama, predstavlja Tabela 15. i Grafik 13., gde se vidi da je izolovana pojava umerene i teške endometrioze na jednoj lokalizaciji, retka pojava.

Multifokalnost endometrioze umerenog i teškog stepena je evidentna.

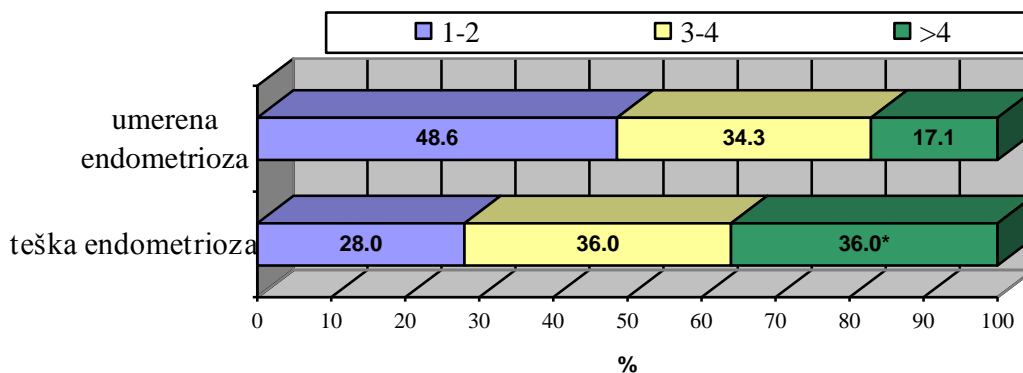
Naročito se to odnosi na teži stepen ovog oboljenja, gde se 3-4 lokalizacije i preko 4 javljaju u 36% slučajeva. Drugim rečima, u oko dve trećine slučajeva (72%) težak stepen endometrioze rasprostranjen je, u značajnom broju slučajeva, na najmanje tri lokalizacije ( $\chi^2$ test,  $p < 0.001$ ).

Kod umerene endometrioze postoji statistički jednaka verovatnoća da su žarišta lokalizovana na jednoj ili dve (48.6%) ili više lokalizacija (51.4%). U odnosu na težak stepen endometrioze, znatno je ređa pojava više od četiri udružene lokalizacije (17.1% prema 36.0%.  $\chi^2$ test=9.743,  $p=0.023$ ).

Bez obzira na stepen endometrioze, najčešća je pojava onih udruženih lokalizacija koje su, prethodno razmatrane, kao najučestalije. Tako se kod umerene endometrioze pojavljuju najčešće kombinacije lokalizacija na jajnicima, peritoneumu, sakrouterinoj ligamenti i crevima. Kod težeg oblika oboljenja najčešća lokalizacija žarišta na jajnicima i sakrouterinoj ligamenti, često je udružena sa proširenjima na jajovod, peritoneum i rektovaginalno.

Tabela 15. Broj udruženih lokalizacija umerene i teške endometrioze

Broj udruženih lokalizacija	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
1-2	17	48.6	7	28.0
3-4	12	34.3	9	36.0
>4	6	17.1	9	<b>36.0</b>
UKUPNO	35	100.0	25	100.0



Grafik 13. Broj udruženih lokalizacija umerene i teške endometrioze

#### 4.4. Rezultati laparoskopskog lečenja

Rezultati laparoskopskog lečenja su na Tabeli 16. i Grafiku 14. predstavljeni kliničkim karakteristikama koje su na početku studije analizirani pre primene laparoskopске procedure u poređenju sa periodom nakon lečenja i to po stepenu endometrioze.

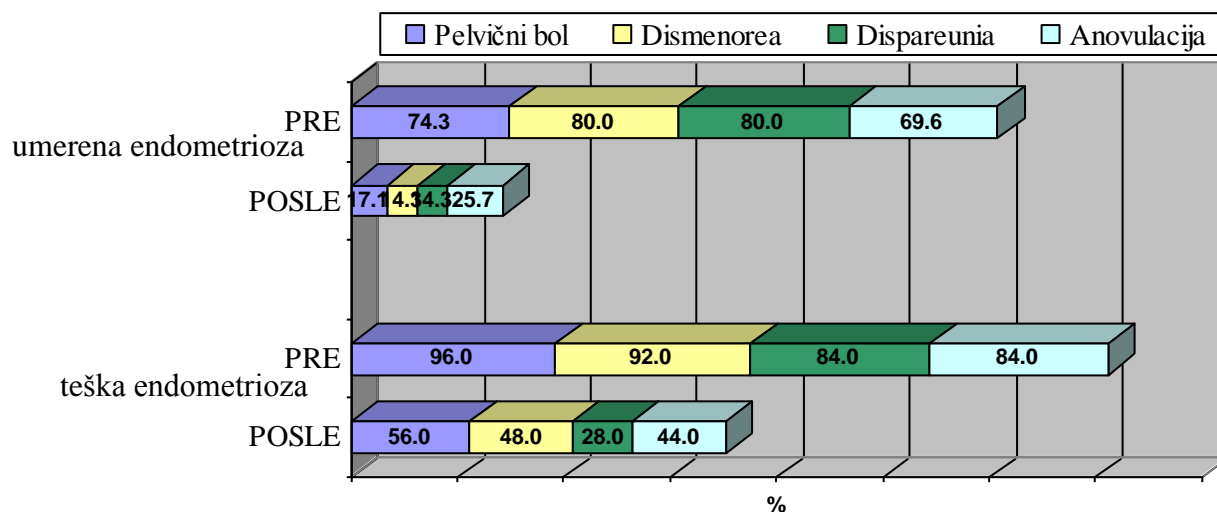
Kod umerene endometrioze i prisutnih kliničkih manifestacija navedenih u Tabeli 16., pre lečenja (u 70-80% slučajeva), poboljšanje, u smislu nestanka simptoma, nastalo je u signifikantnom broju slučajeva u kontrolnim terminima 3-6 meseci nakon laparoskopskog lečenja. Tako da su određene kliničke manifestacije, nakon ovog perioda, zabeležene samo u oko 14-26% slučajeva. Signifikantnost ovakvog poboljšanja je očigledna pa je nije potrebno statistički dokazivati.

Poboljšanje kliničkih karakteristika nakon lečenja usledilo je i u grupi sa teškom endometriozom. Od prisutnih 84%-96% slučajeva sa simptomima prisustva endometrioze, nakon laparoskopskog lečenja, prisustvo neželjenih simptoma smanjilo se na 28-56% slučajeva, u posmatranom periodu.

Primetno je da je pelvični bol ostao prisutan u respektnom broju u ovoj grupi ispitanica (56%) ali i to je značajno poboljšanje u odnosu na početnih 96% slučajeva. I ostale karakteristike ostale su zastupljene sa većom verovatnoćom u odnosu na umerenu endometriozu.

Tabela 16. Kliničko-anamnestičke karakteristike pre i nakon laparoskopskog lečenja endometrioze

Kliničko-anamnestičke karakteristike	Stepen endometrioze							
	umerena				teška			
	PRE		POSLE		PRE		POSLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pelvični bol	26	74.3	6	17.1	24	96.0	14	56.0
Dismenorea	28	80.0	5	14.3	23	92.0	12	48.0
Dispareunia	28	80.0	5	14.3	21	84.0	7	28.0
Anovulacija	24	69.6	9	25.7	21	84.0	11	44.0



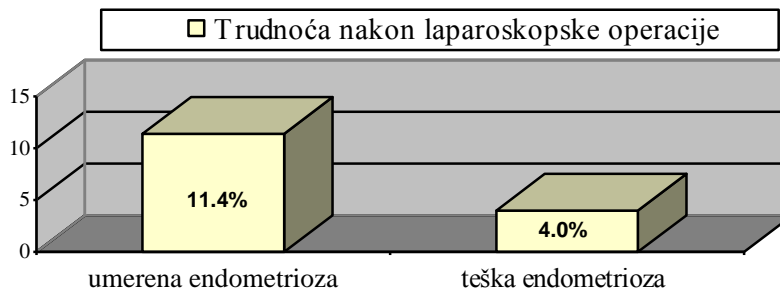
Grafik 14. Kliničko-anamnestičke karakteristike pre i nakon laparorskopskog lečenja endometrioze

Incidenca trudnoće posle laparorskopskog lečenja infertiliteta u ispitivanim grupama, pokazuje pravi efekat primene ovog terapeutskog postupka.

Na Tabeli 17. i Grafiku 15. se vidi da je do trudnoće došlo u 4 slučaja (11.4%) pacijentkinja sa umerenom endometriozaom, u periodu 3-6 meseci nakon tretmana. Kada je u pitanju laparorskopsko lečenje lezija teške endometrioze, do trudnoće je došlo nakon 6 meseci lečenja u jednom slučaju (4% ).

Tabela 17. Ishod lečenja infertiliteta nakon laparorskopskog lečenja endometrioze

Ishod lečenja	Stepen endometrioze			
	umerena		teška	
	N	%	N	%
Trudnoća	4	11.4	1	4.0
Period (od operacije do trudnoće)	3-6 meseci u proseku 4.5		6 meseci	



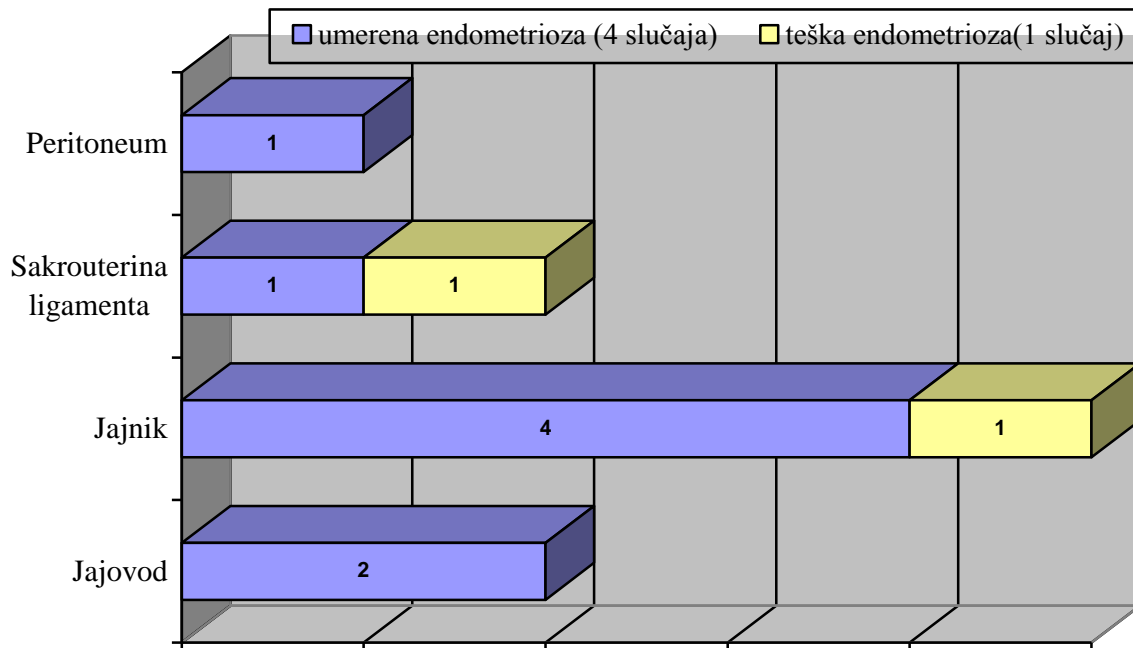
Grafik 15. Ishod lečenja infertiliteta nakon laparorskopskog lečenja endometrioze

Lokalizacija endometrioze kod pacijentkinja koje su ostale trudne nakon laparoskopskog lečenja, u slučaju umerene endometrioze, obuhvatala je i najčešće lokalizacije: jajnik i jajovod, zatim sakrouterina ligamenta i peritoneum. Kombinacija lokaliteta lezija endometrioze obuhvatala je kombinaciju lezija ovih najzastupljenijih, ali nije prelazila četiri istovremeno.

U jednom slučaju teške endometrioze, koja je rezultirala trudnoćom nakon lečenja, lokalizacija lezija bila je isključivo na jajnicima i sakrouterinoj ligamenti. (Tabela 18., Grafik 16.).

Tabela 18. Lokalizacija laparoskopski lečene endometrioze u grupi trudnica

Lokalizacija (preoperativno)	Stepen endometrioze - trudnice postoperativno			
	umerena (N=4)		Teška (N=1)	
	N	%	N	%
Peritoneum	1	25.0	-	-
Sakrouterina ligamenta	1	25.0	1	100.0
Jajnik	4	100.0	1	100.0
Jajovod	2	50.0	-	-

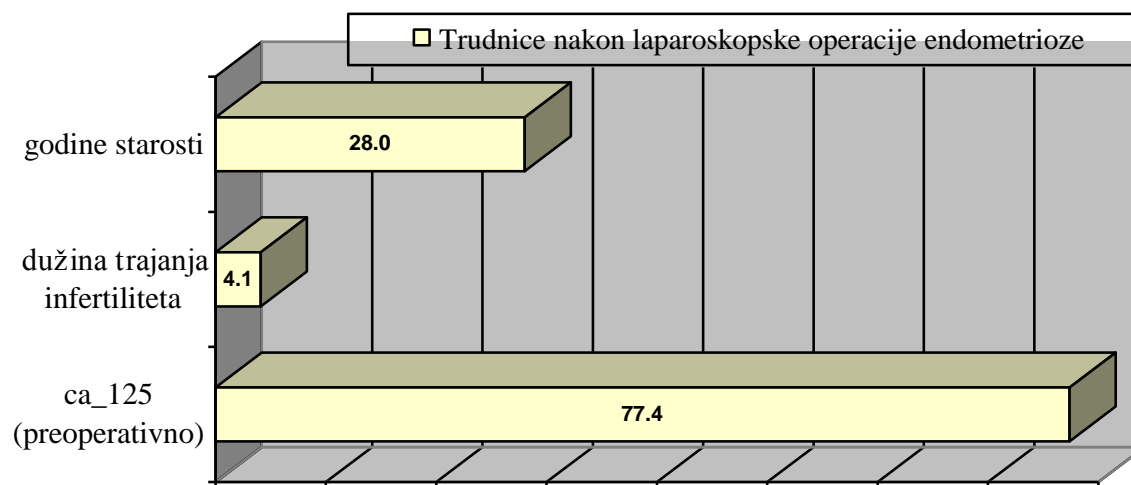


Grafik 16. Broj lokalizacija laparoskopski lečene endometrioze u grupi trudnica

Ostale karakteristike žena koje su ostale trudne nakon laparoskopskog lečenja (Tabela 19., Grafik 17.) pokazuje da su u proseku imale 28 godina, sa trajanjem infertiliteta oko četiri godine. Prosečna preoperativna koncentracija Ca<sub>125</sub> u ovoj grupi bila je 77.4.

Tabela 19. Ostale karakteristike u grupi trudnica (N=5) posle laparoskopskog lečenja infertiliteta

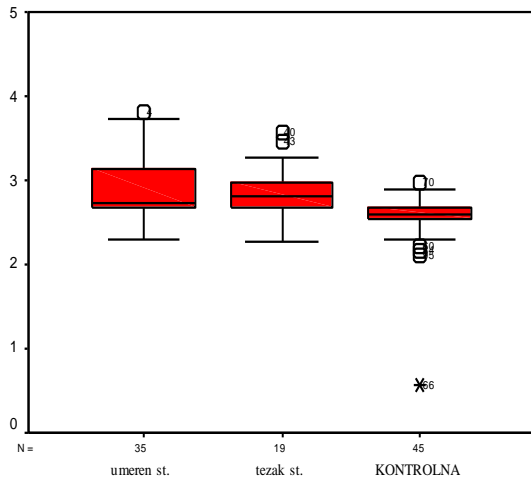
parametar	Minimum	Maximum	prosek	st. dev
godine starosti	24.0	32.0	28.0	3.74
dužina trajanja infertiliteta	2.0	8.0	4.1	2.44
ca <sub>125</sub> (preoperativno)	60.0	93.1	77.4	16.62



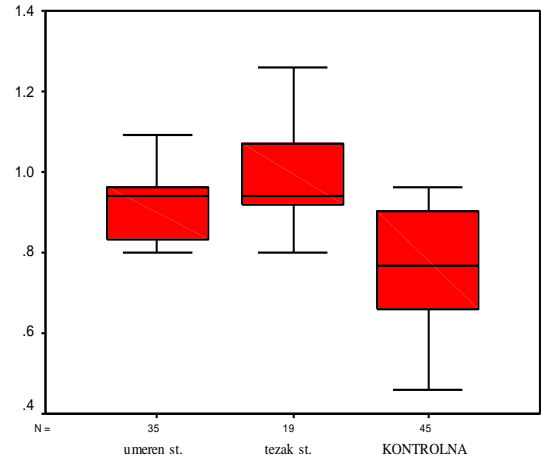
Grafik 17. Karakteristike u grupi trudnica (N=5) posle laparoskopskog lečenja infertiliteta

#### 4.5. Uterusno-ovarijalna hemodinamika

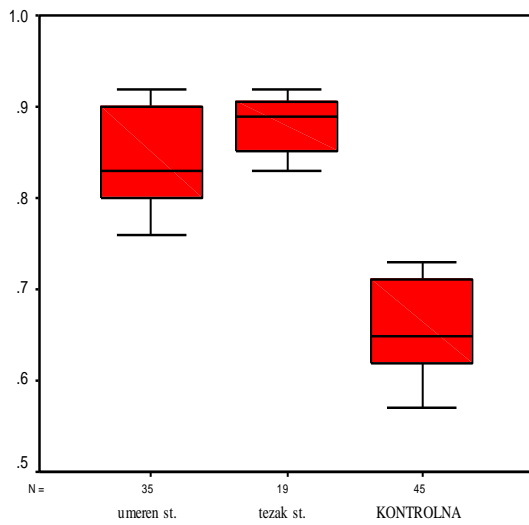
U proceduri dijagnostičkog postupka, određivani su hemodinamski parametri, kod svih ispitanica obuhvaćenih istraživanjem. Grafička prezentacija ovih veličina (median, percentili, ekstremne vrednosti) pokazuje da je primena neparametarske statistike bila odgovarajući izbor, zbog karakteristika ovih parametara koje odstupaju od normalne raspodele. (Grafik 18.)



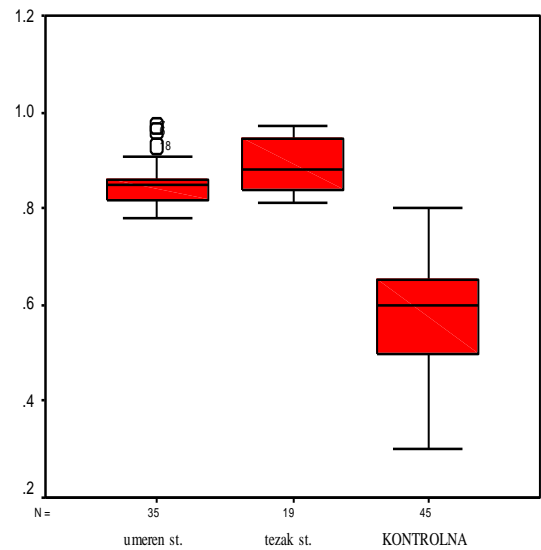
ispitivane grupe



ispitivane grupe



ispitivane grupe



ispitivane grupe

Grafik 18. Hemodinamski parametri (median, percentili, ekstremne vrednosti) u ispitivanim grupama pre laparoskopskog lečenja endometrioze

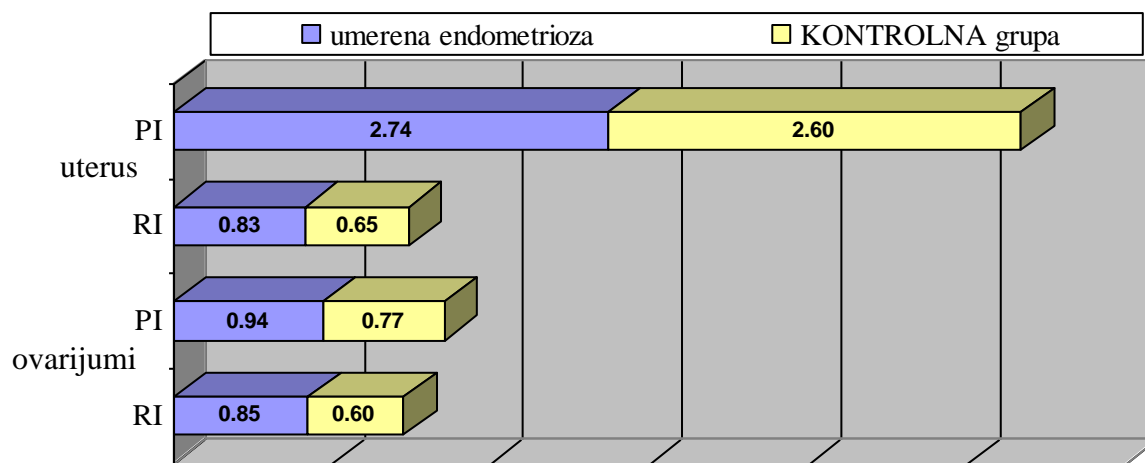
#### 4.5.1. Uterusno-ovarijalna hemodinamika pre lečenja

Prosečne veličine merenih hemodinamskih parametara, opseg pojave i rezultati testiranja statističke značajnosti razlika, razmatrani su u nastavku analize.

Na Tabeli 20. i Grafiku 19. upoređenje ovih veličina vršeno je između grupe sa umerenom endometriozom i kontrolne grupe. Sa visokom statističkom značajnošću median svih parametara, na nivou obe posmatrane arterije, razlikuje se u odnosu na kontrolnu grupu. (Mann W-test,  $p < 0.001$ ).

Tabela 20. Hemodinamski parametri pre lečenja umerene endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		umerena endometrijoza		KONTROLNA		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	<b>2.74</b>	2.31-3.80	2.60	1.56-2.97	<b>0.001*</b>
	RI	<b>0.83</b>	0.76-0.92	0.65	0.57-0.73	<b>&lt;0.001*</b>
ovarijum	PI	<b>0.94</b>	0.80-1.09	0.77	0.46-0.96	<b>&lt;0.001*</b>
	RI	<b>0.85</b>	0.78-0.97	0.60	0.30-0.81	<b>&lt;0.001*</b>



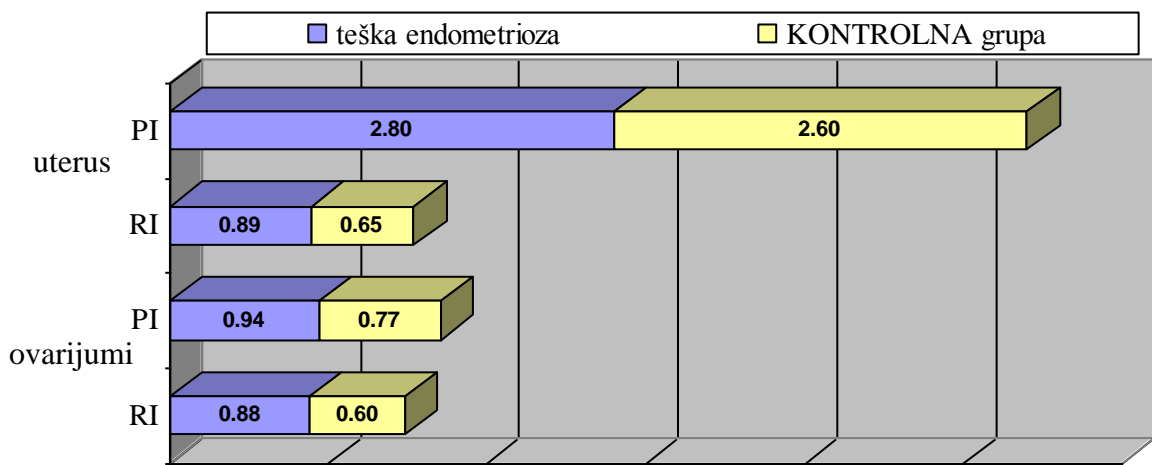
Grafik 19. Hemodinamski parametri pre lečenja umerene endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom



Slično prethodnom rezultatu, u grupi sa teškim oblikom endometrioze, medijan svih razmatranih parametra, na obe arterije, signifikantno su veće veličine u odnosu na kontrolnu grupu. (Tabela 21., Grafik 20., Mann W ,  $p < 0.001$ ).

Tabela 21. Hemodinamski parametri pre lečenja teške endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		teška endometriozna		KONTROLNA		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	<b>2.80</b>	2.26-3.58	2.60	1.56-2.97	<b>&lt;0.001*</b>
	RI	<b>0.89</b>	0.83-0.92	0.65	0.57-0.73	<b>&lt;0.001*</b>
ovarijum	PI	<b>0.94</b>	0.80-1.26	0.77	0.46-0.96	<b>&lt;0.001*</b>
	RI	<b>0.88</b>	0.81-0.97	0.60	0.30-0.81	<b>&lt;0.001*</b>



Grafik 20. Hemodinamski parametri pre lečenja teške endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

Sledeće upoređenje, kao što je prikazano na Tabeli 22. i Grafiku 21., izvršeno je između ispitivanih grupa sa određenim stepenom endometrioze.

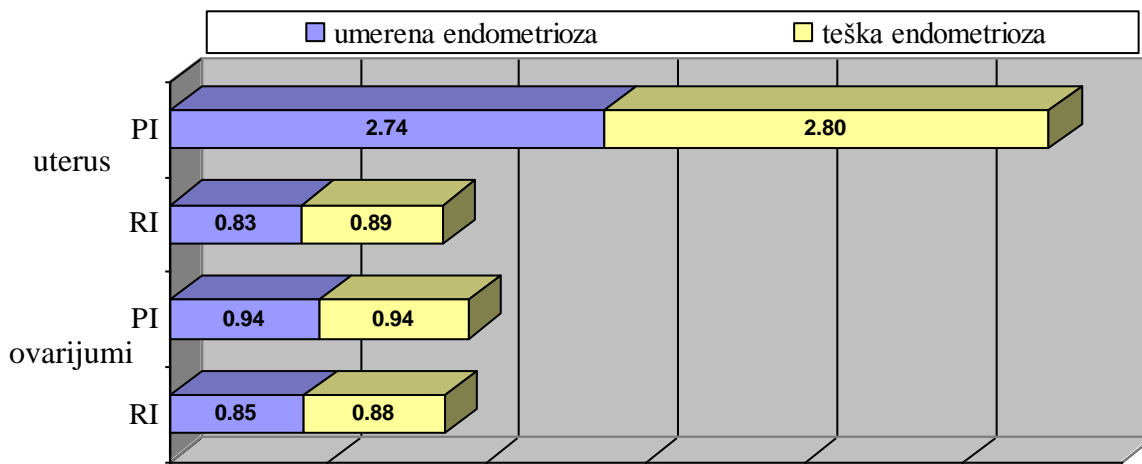
Indeks pulsatilnosti a.uterine i a.ovarice, je veličina koja se u proseku nije signifikantno razlikovala u slučajevima sa umerenom endometriozom, u poređenju sa teškim stepenom ovog oboljenja (2.74 prema 2.80 i 0.94 u obe grupe).

Međutim, indeks otpora na oba merene arterije, ima značajno više vrednosti kada su u pitanju slučajevi sa težim stepenom ovog oboljenja. (0.89 prema 0.83 i 0.88 prema 0.85).

Može se zaključiti da je indeks pulsabilnosti 'inertnija' veličina kada je u pitanju progresija stepena oboljenja i da indeks rezistencije krvnom protoku bolje reprezentuje stepen pogoršanja bolesti.

Tabela 22. Upoređenje hemodinamskih parametara umerene i teške endometrioze pre laparoskopskog lečenja

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		umerena endometrioza		teška endometrioza		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	2.74	2.31-3.80	2.80	2.26-3.58	0.814
	RI	0.83	0.76-0.92	<b>0.89</b>	0.83-0.92	<b>0.016*</b>
ovarijum	PI	0.94	0.80-1.09	0.94	0.80-1.26	0.079
	RI	0.85	0.78-0.97	<b>0.88</b>	0.81-0.97	<b>0.011*</b>



Grafik 21. Upoređenje hemodinamskih parametara umerene i teške endometrioze pre laparoskopskog lečenja

Po pretpostavci istraživanja, lokalizacija endometrioze ima uticaja na veličine hemodinamskih parametara okolnih arterija. U ovom slučaju blisko okruženje a.uterine i a. ovarice, mesto je i najčešćih lokalizacija endometrioze: ovarijumi i sakrouterina ligamenta. Zbog toga je broj slučajeva 'pripadnosti' lezija endometrioze na ovim lokalizacijama bio

značajno veći u odnosu na ostale lokalizacije. Preliminarna analiza je pokazala da u tim slučajevima podela na određene lokalizacije ne obezbeđuje pouzdan broj podataka, ako se uzme u obzir i podela na stepen endometrioze, pa se analiza hemodinamskih parametara po lokalizaciji vršila bez obzira na stepen endometrioze.

Da bi se potvrdila postavljena hipoteza, u postupku statističke analize, odvojeni su svi slučajevi kod kojih je dominantna lokalizacija fokusa endometrioze gravitirala ka arteriji na kojoj su mereni krvni protoci. Svi ostali slučajevi su, za posmatranu arteriju, tretirani kao grupa ostalih lokalizacija.

Na Tabeli 23. i Grafiku 22. prikazane su statističke veličine hemodinamskih parametara na arteriji uterini kao tački merenja pri lokalizaciji endometrioze koja bi mogla da bude od uticaja na pogoršanje performansi protoka ove arterije (sakrouterina ligamenta), kao i pri ostalim lokalizacijama. Upoređenje mediana ovih veličina vršeno je sa kontrolnom grupom.

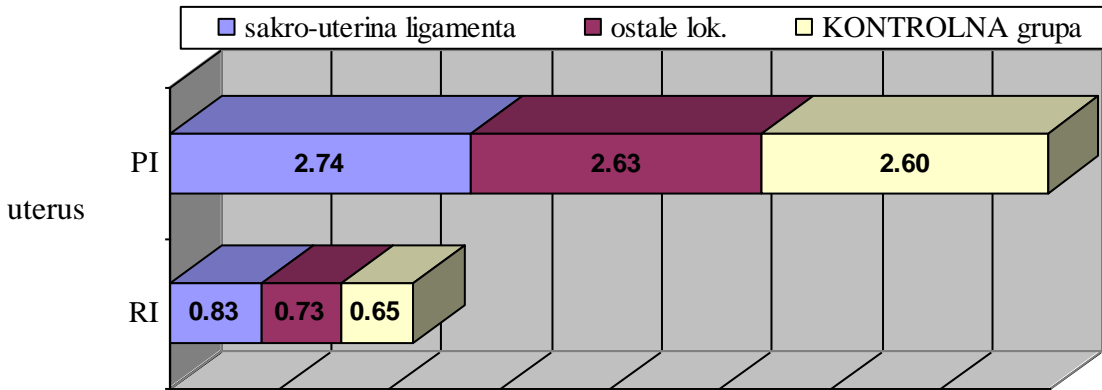
Kao što se vidi sa pomenute tabele prosečan pulsatilni indeks uterine arterije ima signifikantno više vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu (2.74 prema 2.60,  $p < 0.001$ ), kada su lezije umerene i teške endometrioze uglavnom lokalizovane na sakrouterinoj ligamenti. Na ostalim lokalizacijama, koje uglavnom ne konvergiraju ka a.uterini, vrednosti indeksa pulsabilnosti ne razlikuju se značajno u odnosu na kontrolnu grupu (2.63 prema 2.60,  $p = 282$ ).

Međutim, otpor krvnom protoku arterije uterine, veličina je koja kod pacijentkinja sa umerenom i teškom endometriozom dominantno lokalizovanom na sakrouterinoj ligamenti, ali i na ostalim lokalizacijama, ima signifikantno više vrednosti nego u kontrolnoj grupi (0.83 i 0.73 prema 0.65,  $p < 0.001$ ).

Može se zaključiti da je prosečni indeks otpora na nivou arterije uterine, kod umerene i teške endometrioze, faktor koji pokazuje pogoršanje performansi, bez obzira na lokalizaciju lezija endometrioze.

Tabela 23. Hemodinamika a.uterine u odnosu na dominantnu i ostale lokalizacije lezija umerene/teške endometrioze - signifikantnost razlika u odnosu na kontrolnu grupu

Tačka merenja (arterija)	par.	Lokalizacija endometrioze				KONTROLNA grupa <sup>3</sup>		P <sub>13</sub>	P <sub>23</sub>
		Sakro-uterina ligamenta <sup>1</sup>		Ostale <sup>2</sup>		Median	opseg		
		Median	opseg	Median	opseg				
uterus	PI	2.74	2.31-3.80	2.63	2.31-2.80	2.60	1.56-2.97	<0.001*	0.282
	RI	0.83	0.76-0.92	0.73	0.57-0.83	0.65	0.57-0.73	<0.001*	<0.001*



Grafik 22. Hemodinamika a.uterine u odnosu na dominantnu i ostale lokalizacije lezija umerene/teške endometrioze - signifikantnost razlika u odnosu na kontrolnu grupu

Primenjujući isti postupak upoređenja, u nastavku analize, posmatrani su hemodinamski parametri a.ovarice u slučajevima gde je dominantna lokalizacija lezija endometrioze bila na ovarijumu, u poređenju sa ostalim lokalitetima.

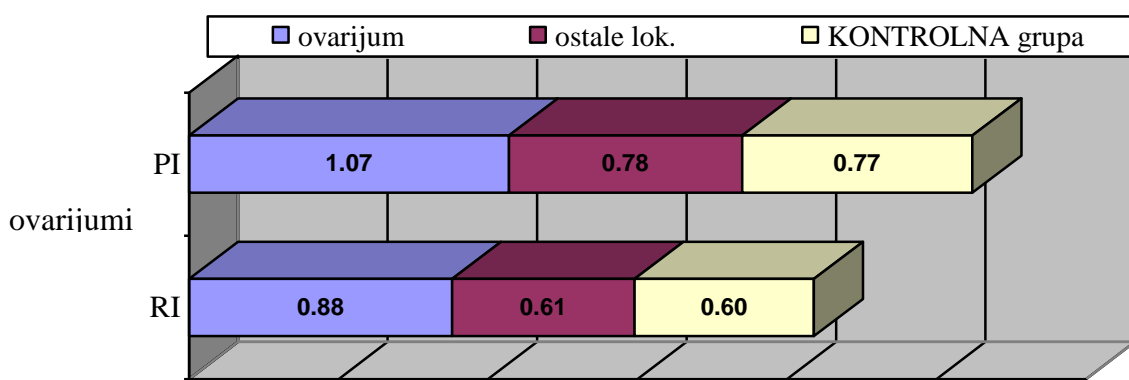
Kada je dominantna lokalizacija endometrioze na ovarijumima, tada je pogoršanje performansi krvnog protoka pripadajuće arterije izražene preko oba ispitivana parametra: indeks pulsabilnosti (Pi=1.07 prema 0.77 u kontrolnoj grupi, p<0.001) i indeks otpora (Ri=0.88 prema 0.60 u kontrolnoj grupi, p<0.001).

Istovremeno, pri ostalim lokalizacijama endometrioze, prosečne vrednosti oba hemodinamska parametra na nivou arterije ovarike, u odnosu na kontrolnu grupu, ne razlikuju se značajno. (Pi=0.78

prema 0.77 u kontrolnoj grupi,  $p=0.748$  i  $Ri=0.61$  prema 0.60 u kontrolnoj grupi,  $p=0.051$ , Tabela 24., Grafik 23.).

Tabela 24. Hemodinamika a.ovarica u odnosu na dominantnu i ostale lokalizacije lezija umerene/teške endometriozе - signifikantnost razlika u odnosu na kontrolnu grupu

Tačka merenja (arterija)	par.	Lokalizacija endometriozе				KONTROLNA grupa <sup>3</sup>		$P_{13}$	$P_{23}$
		ovarijum <sup>1</sup>		Ostale <sup>2</sup>					
		Median	opseg	Median	opseg	Median	opseg		
ovarijum	PI	1.07	0.94-1.10	0.78	0.66-0.83	0.77	0.46-0.96	<0.001*	0.748
	RI	0.88	0.85-0.97	0.61	0.49-0.83	0.60	0.30-0.81	<0.001*	0.051



Grafik 23. Hemodinamika a.ovarica u odnosu na dominantnu i ostale lokalizacije lezija umerene/teške endometriozе - signifikantnost razlika u odnosu na kontrolnu grupu

#### 4.5.2. Uterusno-ovarijalna hemodinamika posle lečenja

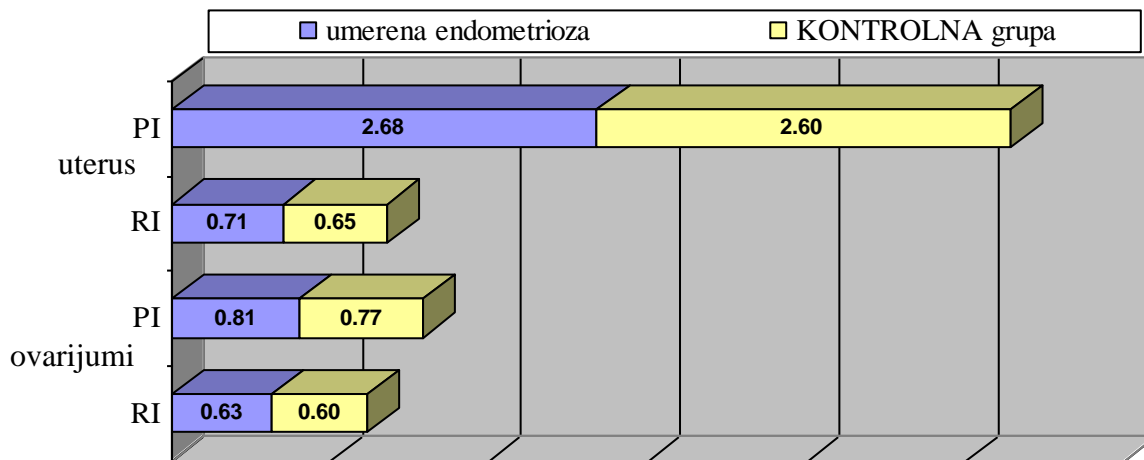
U kontrolnim ultrasonografskim merenjima, koja su izvršena u postoperativnom periodu od tri meseca, izmereni su isti hemodinamski parametri u svim ispitivanim grupama.

Nakon primenjenog laparoskopskog zahvata, u cilju otklanjanja lezija umerenog stepena endometriozе, prosečne vrednosti hemodinamskih parametara arterije uterine i dalje su bile signifikantno više, na usvojenom nivou pouzdanosti, u poređenju sa kontrolnom grupom ( $Pi=2.68$  prema 2.60 u kontrolnoj grupi,  $p<0.001$  i  $Ri=0.71$  prema 0.65 u kontrolnoj grupi,  $p<0.001$ ).

Stvarno poboljšanje karakteristika krvne perfuzije, dokazuje se na nivou a.ovarijuma, gde se oba hemodinamska parametra, u postoperativnom periodu, ne razlikuju značajno od kontrolne grupe. ( $P_i=0.81$  prema  $0.77$  u kontrolnoj grupi,  $p=0.091$  i  $R_i=0.63$  prema  $0.60$  u kontrolnoj grupi,  $p=0.109$ , Tabela 25. i Grafik 24).

Tabela 25. Hemodinamski parametri posle lečenja umerene endometriozе u poređenju sa kontrolnom grupom

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		umerena endometriozа		KONTROLNA		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	<b>2.68</b>	2.25-3.74	2.60	1.56-2.97	< <b>0.001*</b>
	RI	<b>0.71</b>	0.64-0.80	0.65	0.57-0.73	< <b>0.001*</b>
ovarijum	PI	0.81	0.51-0.97	0.77	0.46-0.96	0.091
	RI	0.63	0.32-0.78	0.60	0.30-0.81	0.109

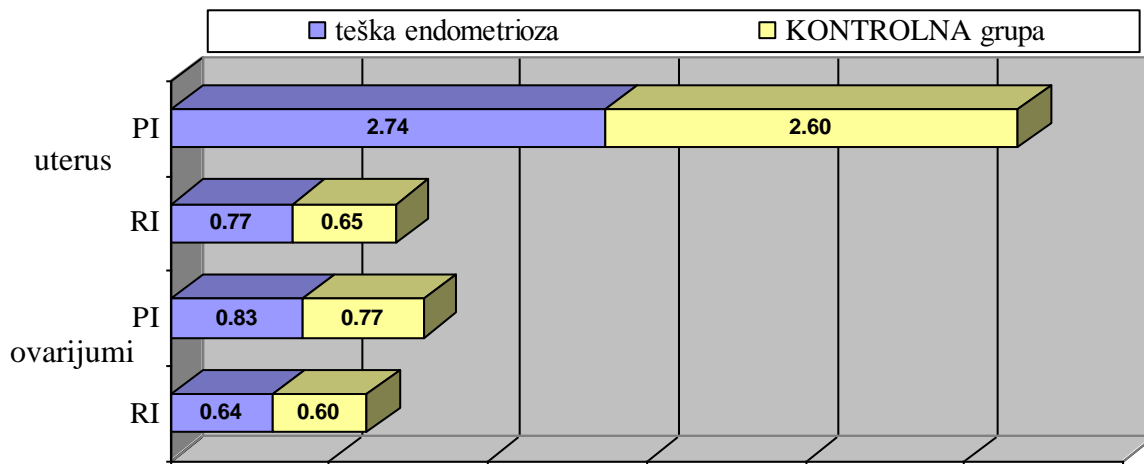


Grafik 24. Hemodinamski parametri posle lečenja umerene endometriozе u poređenju sa kontrolnom grupom

Kada je u pitanju teška endometriozа, konstatuje se da se prosečne vrednosti parametra krvnog protoka, na oba nivoa merenja i dalje signifikantno razlikuju od kontrolne grupe, u periodu nakon lečenja, odnosno nakon laparoscopske intervencije. ( $P_i=2.74$  prema  $2.60$  u kontrolnoj grupi,  $p=0.011$  i  $R_i=0.77$  prema  $0.65$  u kontrolnoj grupi,  $p<0.001$  a. uterine,  $P_i=0.83$  prema  $0.77$  u kontrolnoj grupi,  $p<0.001$ , i  $R_i=0.64$  prema  $0.60$  u kontrolnoj grupi,  $p=0.001$ ). Tabela 26. i Grafik 25.

Tabela 26. Hemodinamski parametri posle lečenja teške endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		teška endometriozia		KONTROLNA		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	<b>2.74</b>	2.20-3.52	2.60	1.56-2.97	<b>0.011*</b>
	RI	<b>0.77</b>	0.71-0.80	0.65	0.57-0.73	<b>&lt;0.001*</b>
ovarijum	PI	<b>0.83</b>	0.68-1.14	0.77	0.46-0.96	<b>&lt;0.001*</b>
	RI	<b>0.64</b>	0.49-0.95	0.60	0.30-0.81	<b>0.001*</b>



Grafik 25. Hemodinamski parametri posle lečenja teške endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

U nastavku analize izvršena su upoređenja prosečnih hemodinamskih parametara slučajeva sa određenim stepenom endometrioze, pre i posle laparoskopskog lečenja, odnosno primene laparoskopske intervencije na lezijama endometrioze.

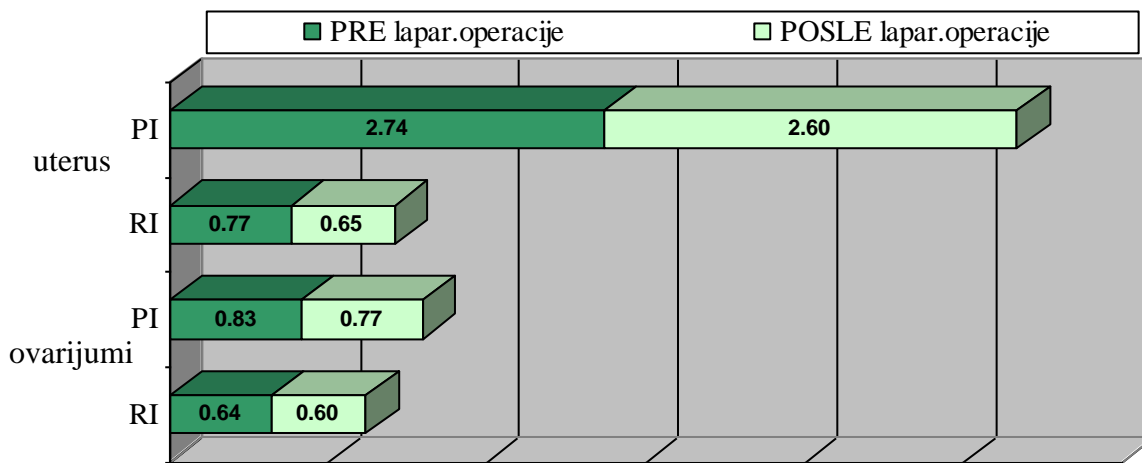
Na Tabeli 27. i grafiku 26. se vidi da je do signifikantnog poboljšanja merenih indeksa protoka (Pi i Ri) u oba slučaja došlo na ovarijalnoj arteriji (Pi=0.94 pre i 0.81 posle i Ri=0.85 pre i 0.63 posle, p<0.001). Kao što je prethodna analiza pokazala, ovo poboljšanje je takvo da se ove prosečne vrednosti više nisu značajno razlikovale od kontrolne grupe.

Kod hemodinamike uteruse arterije, nakon laparoskopskog lečenja umerene endometriozе, značajno je smanjena prosečna vrednost indeksа otpora ove arterije u odnosu na prosek pre tretmana ( $R_i=0.71$  prema 0.83,  $p<0.001$ ).

Na istom nivou merenja, prosečan indeks pulsatilnost, i pored zabeleženog pada (sa 2.74 na 2.68) u posmatranom periodu nakon intervencije, nije i statistički značajan. ( $p<0.240$ ).

Tabela 27. Upoređenje hemodinamskih parametara umerene endometriozе pre i posle laparoskopskog lečenja

Tačka merenja (arterija)	parametar	umerena endometriozа				p
		PRE lapar.operacije		POSLE lapar.operacije		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	2.74	2.31-3.80	2.68	2.25-3.74	0.240
	RI	0.83	0.76-0.92	0.71	0.64-0.80	<0.001*
ovarijum	PI	0.94	0.80-1.09	0.81	0.51-0.97	<0.001*
	RI	0.85	0.78-0.97	0.63	0.32-0.78	<0.001*



Grafik 26. Upoređenje hemodinamskih parametara UMERENE endometriozе pre i posle laparoskopskog lečenja

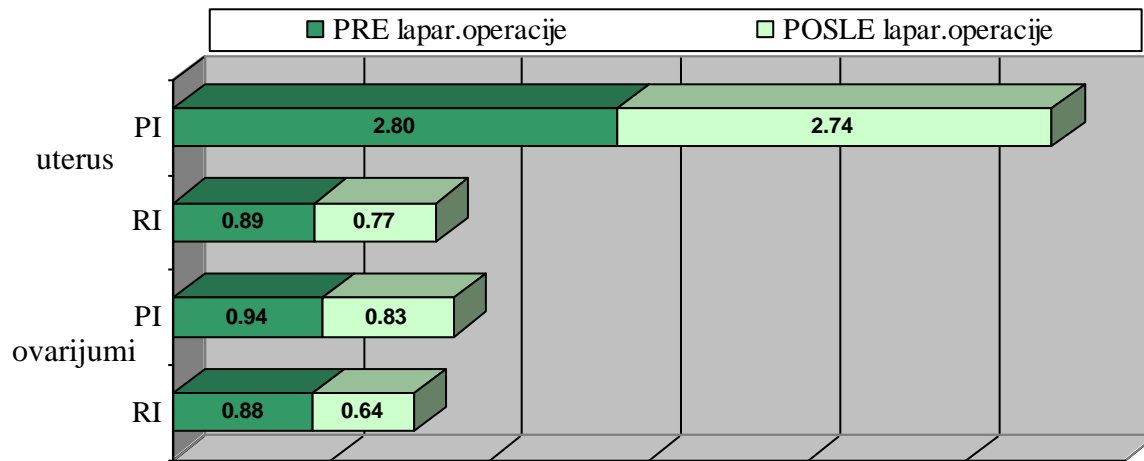
Na Tabeli 28. i Grafiku 27. dat je prikaz primene iste analize u grupi sa teškim stepenom endometriozе. Efekat primene laparoskopskog lečenja, sličan je kao u prethodno razmatranoj grupi, sa umerenim stepenom endometriozе.



Do poboljšanja hemodinamike, smanjivanja mediana parametara, došlo je na oba merna nivoa, po svim parametrima: (Pi=0.94 prema 0.83, p=0.040 i Ri=0.88 prema 0.64, p<0.001 arterije ovarijuma, i Ri=0.89 prema 0.77, p<0.001, arterije uterusa). Slično prethodno razmatranom stepenu endometrioze, u slučaju teške endometrioze, jedino poboljšanje krvnog protoka izraženo kroz prosečan indeks pulsatilnosti, nije signifikantno u posmatranom periodu merenja. (Pi=2.80 prema 2.74, p=0.418>0.05).

Tabela 28. Upoređenje hemodinamskih parametara teške endometrioze pre i posle laparoskopskog lečenja

Tačka merenja (arterija)	parametar	teška endometriozna				p
		PRE lapar.operacije		POSLE lapar.operacije		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	2.80	2.26-3.58	2.74	2.20-3.52	0.418
	RI	0.89	0.83-0.92	0.77	0.71-0.80	<0.001*
ovarijum	PI	0.94	0.80-1.26	0.83	0.68-1.14	0.040*
	RI	0.88	0.81-0.97	0.64	0.49-0.95	<0.001*



Grafik 27. Upoređenje hemodinamskih parametara TEŠKE endometrioze pre i posle laparoskopskog lečenja

Od posebnog interesa je bilo da se utvrde prosečne vrednosti hemodinamskih parametara u grupi pacijentkinja kod kojih je došlo do trudnoće, nakon laparoskopskog lečenja infertiliteta. Na Tabeli 29. prikazani su ovi rezultati u poređenju sa kontrolnom grupom a na Grafiku 28. upoređivane su raspodele ovih parametara između svih istraživanih grupa.

Hemodinamski parametri ovarijalne arterije u grupi trudnica nakon laparoskopskog lečenja infertiliteta uzrokovanog umerenom i teškom endometriozom, ne razlikuju se značajno u odnosu na kontrolnu grupu. ( $P_i=0.78$  i  $R_i=0.59$ , u grupi trudnica prema  $P_i=0.77$  i  $R_i=0.60$ , u kontrolnoj grupi,  $p=0.826$  i  $p=0.925$ ).

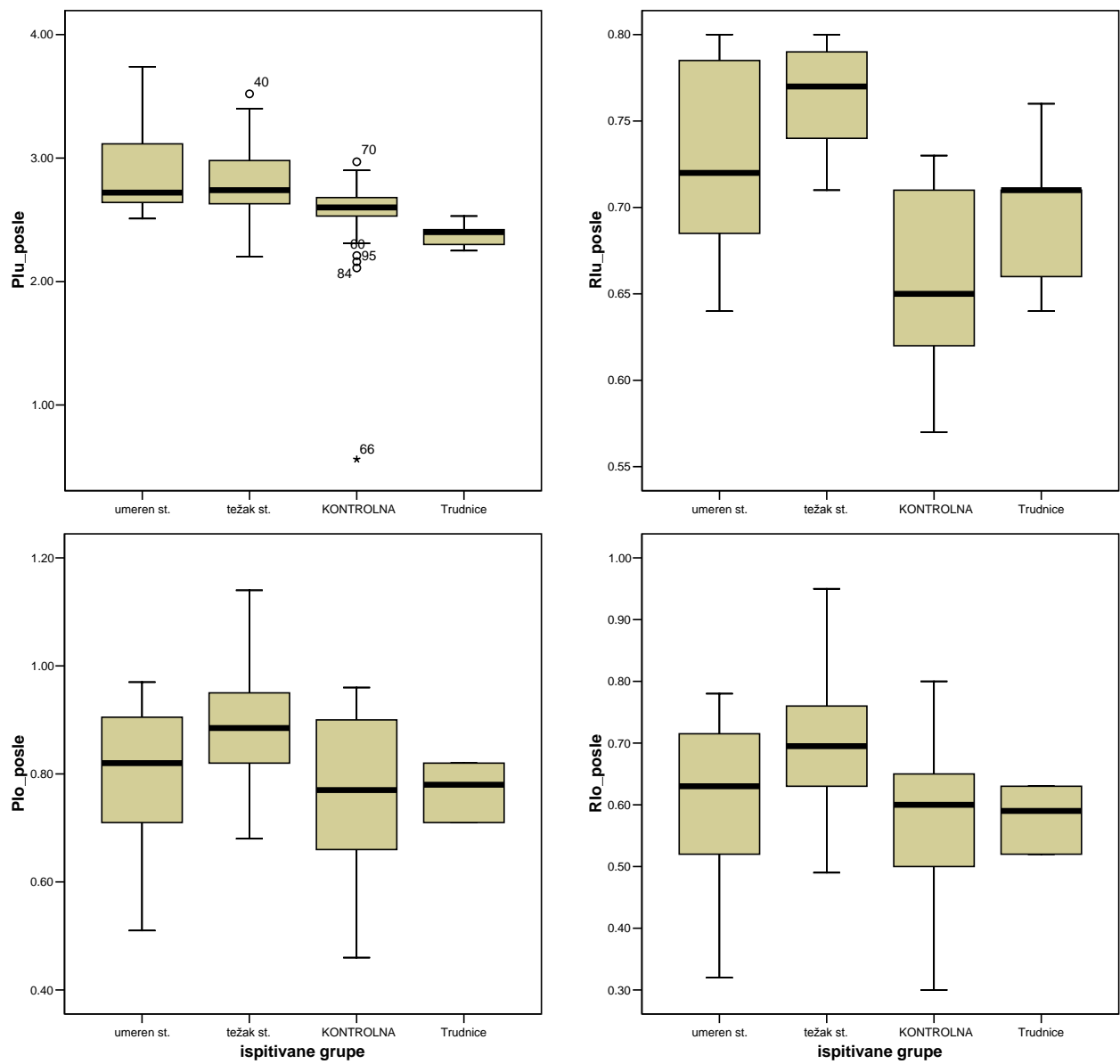
Prosečan indeks rezistencije krvnom protoku arterije uterine u grupi trudnica takođe se signifikantno ne razlikuje od kontrolne grupe (0.71 prema 0.65), dok je median pulsatilnog indeksa ove arterije kod trudnica signifikantno niži i od kontrolne grupe.

Zaključuje se da je hemodinamika obeju posmatranih arterija signifikantno poboljšana po svim merenim parametrima u grupi trudnica, nakon laparoskopskog lečenja umerene i teške endometrioze.

Tabela 29. Hemodinamski parametri u grupi trudnica nakon lečenja endometrioze u poređenju sa kontrolnom grupom

Tačka merenja (arterija)	parametar	grupa				p
		Trudnice (N=5)		KONTROLNA		
		Median	opseg	Median	opseg	
uterus	PI	2.40	2.25-2.58	<b>2.60</b>	1.56-2.97	<b>0.007*</b>
	RI	0.71	0.64-0.75	0.65	0.57-0.73	0.170
ovarijum	PI	0.78	0.71-0.85	0.77	0.46-0.96	0.826
	RI	0.59	0.52-0.65	0.60	0.30-0.81	0.925

Exact-test



Grafik 28. Hemodinamski parametri u grupi trudnica nakon lečenja endometrioze u poređenju sa ostalim ispitivanim grupama

## 5. ZAKLJUČCI

- Pacijentkinje sa teškim stepenom endometrioze u proseku su starije, sa dužim periodom trajanja infertiliteta i nižeg pariteta, u odnosu na lakše forme oboljenja.
- Pelvični bol, dismenoreja i dispareunija su najčešći simptomi kod endometrioze umerenog ili teškog stepena.
- Koncentracije Ca125 veće od 60 U/ml, sa značajnom verovatnoćom su zastupljene pri umerenom ili teškom stepenu endometrioze.
- Najveća učestalost lokalizacije endometrioze je na jajnicima, peritoneumu, sakrouterinoj ligamenti a kod teškog stepena endometrioze značajan je broj rektovaginalnih lokalizacija.
- Udruženost više lokalizacija česta je pojava kod endometrioze, u teškim formama oboljenja obuhvaćeno je najčešće preko tri lokalizacije.
- Nakon 3-6 meseci od laparoskopskog lečenja došlo je do poboljšanja kliničkih manifestacija endometrioze u značajnom broju slučajeva, bez obzira na stadijum endometrioze.
- Nakon laparoskopskog lečenja, u periodu 3-6 meseci, ostvarene su trudnoće u 4% slučajeva teške endometrioze i 11.4% slučajeva umerene endometrioze.
- Kod pacijentkinja koje su ostale trudne nakon laparoskopskog lečenja, lokalizacija endometrioze bila je najčešće na jajniku i jajovodu, zatim na sakrouterinoj ligamenti i peritoneumu.
- Žena koje su ostale trudne nakon laparoskopskog lečenja imale su u proseku 28 godina, sa trajanjem infertiliteta oko četiri godine.

- Hemodinamski parametri obe ispitivane grupe sa endometriozom, na nivou ovarijuma i uterusa, imaju znatno više prosečne vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu.
- Indeks pulsabilnosti a.uterine i a.ovarice u proseku se nije signifikantno razlikovao u slučajevima sa umerenom endometriozom u odnosu na težak stadijum oboljenja.
- Indeks otpora, na oba merene arterije, ima značajno više prosečne vrednosti u grupi sa teškim stepenom endometrioze u odnosu na umereni stepen oboljenja.
- Indeks otpora a.uterine i a.ovarice je hemodinamski parametar koji ima veću senzitivnost kao pokazatelj progresije oboljenja.
- Lokalizacija lezija endometrioze ima značajan uticaj na performanse krvnih protoka arterija uterusa i ovarijuma.
- Nakon primenjenog laparoskopskog zahvata, u cilju otklanjanja lezija umerenog stepena endometrioze, prosečne vrednosti hemodinamskih parametara arterije uterine i dalje su bile signifikantno više, dok se proseci na nivou arterije ovarice nisu značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu grupu.
- Nakon primenjenog laparoskopskog zahvata, u cilju otklanjanja lezija teškog stepena endometrioze, u periodu 3-6 meseci, prosečne vrednosti hemodinamskih parametara obe arterije i dalje su bile signifikantno više u odnosu na kontrolnu grupu.
- Do signifikantnog poboljšanja merenih indeksa protoka nakon lečenja, u oba stepena endometrioze, došlo je na ovarijalnoj arteriji, dok je na arteriji uterusa

samo indeks otpora bio niži, u odnosu na prosečne vrednosti pre laparoskopskog lečenja.

- Hemodinamika obeju posmatranih arterija signifikantno je poboljšana, po svim merenim parametrima, u grupi trudnica nakon laparoskopskog lečenja umerene i teške endometrioze.

## 6. DISKUSIJA

### 6.1. Endometrioza III i IV stadijuma- terapijski pristup

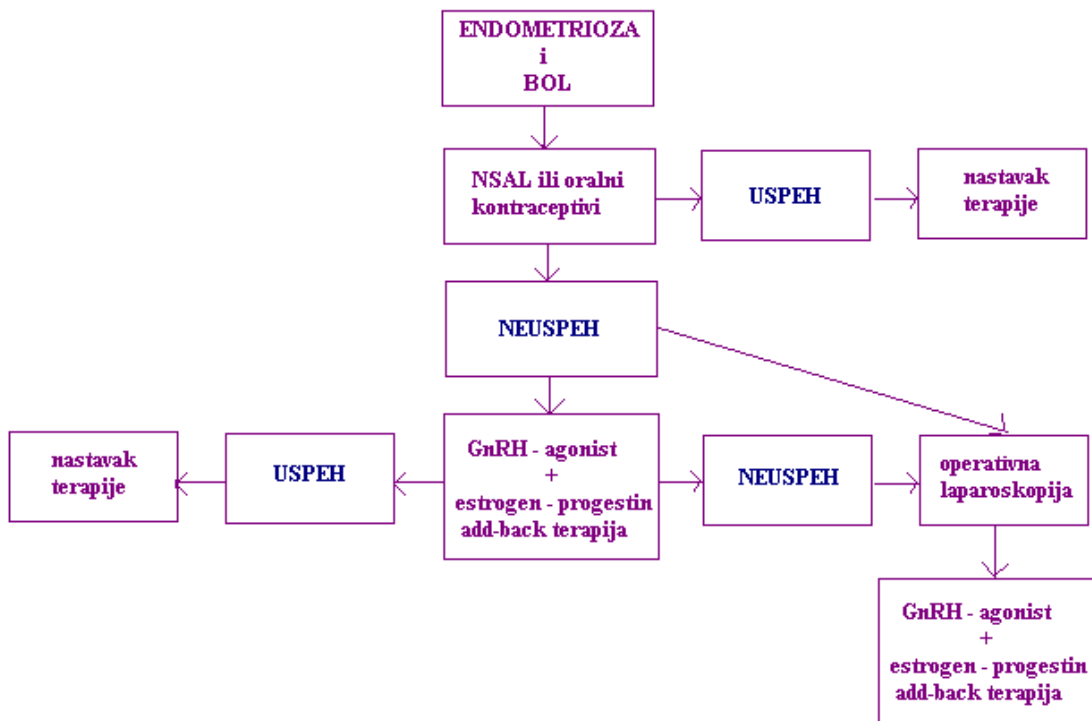
Predmet istraživanja ove disertacije su III i IV stadijumi endometrioze posmatrani iz aspekta hemodinamike arterija uterusa i ovarijuma. Postoje najmanje tri razloga koja su bila odlučujuća za odabir pacijentkinja sa ovim stadijumom endometrioze:

- 1) najčešće prisustvo infertiliteta i jakih, povremenih ili stalnih bolova u maloj karlici, kao i ostalih nepoželjnih simptoma,
- 2) duboka infiltriranost i proširenost žarišta endometrioze, što se odražavalo na prokrvljenost zahvaćenih tkivnih struktura i hemodinamiku glavnih arterija,
- 3) primenljivost laserske operativne tehnike kao metode izbora u cilju lečenja.

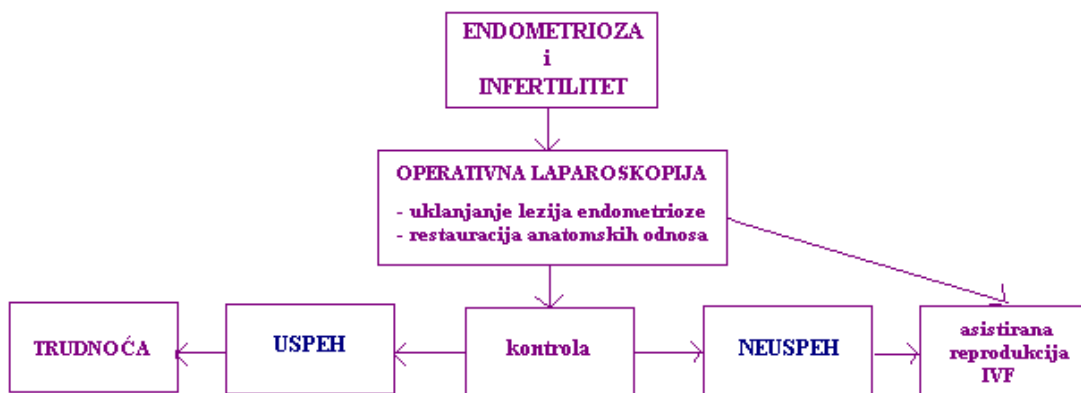
Endometrioza umerenog i teškog stadijuma bila je predmet više publikovanih studija. Razmatrani su različiti terapijski pristupci, bilo zbog toga što je određena simptomatologija bila izražena, ili zbog infertiliteta koji je učestala pojava. (24,100).

Usaglašeni su stavovi o primeni terapijskih postupaka koji su primenljivi i u našim uslovima. Uobičajeni tretman endometrioze praćene bolom je primena medikamentozne terapije i supresija ovulacije, kao i operativna laparoskopija (69,114,119). Tretman infertiliteta uzrokovanog endometriozom najčešće je primena laparoskopske operativne tehnike u cilju uklanjanja endometrioznog tkiva i lezija kao i asistiranje reproduktivne tehnologije. Po ovom pitanju usaglašen je stav većine istraživača. (44,47,51,70,115).

Šematski prikaz mogućih rešenja u odnosu na preduzete korake u lečenju, prihvaćen je i u našim uslovima. Na Slici 1. šematizovani prikaz terapijskog postupka odnosi se na endometriozu praćenu bolom a na Slici 2. šematizovano su predstavljeni koraci u slučajevima endometrioze i infertiliteta.



Slika 1. Terapeutski postupci u slučajevima endometrioze praćene bolom



Slika 2. Terapeutski postupci u slučajevima endometrioze sa infertilitetom



U odabiru pacijentkinja iz ovog istraživanja primenjena je izmenjena klasifikacija Američkog društva za plodnost koja u obzir uzima zahvaćenost trbušne maramice, jajnika i jajovoda endometriozom, gustoću priraslica, dubinu prodora žarišta endometrioze, kao i zapušenost Douglasovog prostora.

Iskustvo u praktičnoj primeni ove klasifikacije je dovelo do različitih polemika i tumačenja, tako da postoji više predloga za njeno proširenje i poboljšanje. Neki autori se zalažu da je potreban i dodatni stadijum u definisanju endometrioze koji bi obuhvatio i najteži stepen endometrioze - inoperabilnu endometriozu koja je toliko proširena da se ne može hirurški rešiti. Postoje i alternativni pristupi u klasifikovanju stadijuma, na primer oni koji se baziraju primarno na prisustvu i intenzitetu pelvičnog bola. Osnovni nedostatak svih klasifikacija je, više ili manje izražena, subjektivnost ili pristrasnost procenitelja (32,42,124).

Opređenje terapijskog postupka, lečenja pacijentkinja iz ove studije, baziralo se na ultrazvučnoj i laserskoj dijagnostici. Laparoskopija se smatra zlatnim standardom u dijagnostikovanju endometrioze. Postoje brojne činjenice o značaju primene naprednih metoda laparoskopije, nasuprot dogmatskih stavova o tome da jedino biopsija daje istinitu potvrdu bolesti. Neosporna je prednost primene ovih metoda koje omogućavaju da se u vizuelizaciji abdomena i karlice, prepoznavanjem lezija endometrioze, po potrebi i neposredno, primeni i odgovarajući tretman (9,29,42).

Pojedini autori veruju da je dijagnoza endometrioze na osnovu ultrasonografije prihvatljiva metoda. Uprkos uvažavanja laparoskopije i laparotomije kao zlatnog standarda, nagoveštava se da su minorne ili nešto veće komplikacije uvek moguće. Zato je od razumljivog interesa primena neinvazivnih tehnika, uključujući ultrasonografiju, CT, MRI i tumor markera u detekciji endometrioze. (19,29,112).

## 6.2. Kliničko-anamnestičke manifestacije

Bol i infertilitet su primarne manifestacije prisustva endometrioze, a u slučajevima klasifikovanim III i IV stepenom ovog oboljenja, one su dominantne. Ima autora koji tvrde da intenzitet bola, kao i pojava infertiliteta, nisu isključivo vezani za stadijum endometrioze, nego da zavise od mnogih drugih faktora. Na primer, dubina infiltriranih lezija, njihova lokalizacija i prisustvo u površinama široke inervacije od presudnog su uticaja na pojavu bola. Infertilitet može rezultirati kao posledica poremećenih anatomskih odnosa u karlici, prouzrokovanih fibroznim ili adhezivnim formacijama kod endometrioze. (4,5,77,112,140).

Istraživanjem simptoma endometrioze u ovoj studiji dokazano je da su bol i infertilitet visoko korelisani sa stadijumom endometrioze. U slučajevima umerenog i teškog stadijuma ovog oboljenja bol, dismenoreja i dispareunija, zastupljeni su sa visoko signifikantnom učestalošću. Bol je izražen kod skoro svih pacijentkinja sa teškom endometriozom. Pojava bola često ne korelira sa veličinom zahvaćene površine nego veći efekat na pojavu bola i ostalih simptoma ima lokalizacija i dubina endometrijalnih implantanata. Bol može biti u korelaciji i sa stepenom peritonealne inflamacije, prisustvom adhezija, pre nego sa samom veličinom implantanata. Do sličnog zaključka došlo je više autora. (4,6,16,18,75,76).

Reproduktivna funkcija žene, kod uznapredovale endometrioze, ometena je na svim nivoima. Veze između endometrioze i neplodnosti usmerene su na činjenicu da endometrioza može dovesti do upale organa i peritoneuma male karlice.

Negativan efekat prisustva endometrioze pokazuje se kroz anamnestičke pokazatelje iz ove studije, posebno u slučajevima teške endometrioze. Pacijentkinje sa ovim stepenom oboljenja u proseku su starije, sa dužim periodom trajanja infertiliteta i nižeg pariteta. Sličan rezultat dobili su italijanski autori na svojoj populaciji ispitanica sa III i IV stadijumom endometrioze. (24,116).

Prosečna starost u oba stadijuma endometrioze bila je slična prosečnoj starosti pacijentkinja sa umerenom endometriozom (oko 31. godine), dok su sa teškom endometriozom u našoj populaciji bile, u proseku, znatno starije (oko 34 godine). Za endometriozu bi se moglo reći da je relativno često oboljenje u reproduktivnom dobu žene (između 25 i 49 godine života).

Povećanje prosečne starosti žena sa teškim stadijumom endometrioze govori o mogućoj progresiji ovog oboljenja. Većina istraživača se slaže da je ovo progresivno oboljenje, ali stepen progresije i priroda lezije variraju od pacijenta do pacijenta. Smatra se da je razvoj adhezija rezultat inflamatornog procesa u dugom trajanju endometrioze (7,39,71).

Zastupljenost nulipara, bila je skoro identično visoka sa drugim ispitivanim populacijama, pri umerenim i teškim oblicima endometrioze (oko 80%).(108,144).

U našim uslovima dužina trajanja infertiliteta u korelaciji je sa težinom endometrioze, odnosno godinama starosti pacijentkinja. Na osnovu ovih rezultata nameće se zaključak o značaju blagovremene primene adekvatnog lečenja endometrioze u lakšoj i umerenoj formi. Multicentrična istraživanja grupe autora iz 1997. godine, pokazala su da i u slučajevima I i II stadijuma endometrioze, laparoskopska resekcija ili ablacija povećavaju šanse za oplodnju kod infertilnih pacijentkinja.(93). Nasuprot ovih istraživanja, postoje brojne studije koje osporavaju pouzdanost ovakvog zaključivanja. Tretman ranih stadijuma endometrioze (I i II), zbog toga ostaje i dalje aktuelna tema za istraživanje. Većina autora se slaže u tome da odluku o načinu preduzimanja koraka u lečenju endometrioze, u svakom slučaju, treba biti rukovođen sa dve najznačajnije činjenice: prisustvom bola i infertiliteta. (44,114,115,122).

### **6.3. CA-125 u dijagnostici endometrioze**

Biohemijski tumor marker CA-125 određivan kao dopunska dijagnostička komponenta, u ovoj studiji statistički je analiziran u korelaciji sa stadijumima endometrioze. Nasuprot nekim autorima, u ovoj studiji je dobijen visok koeficijent korelacije između koncentracija CA-125 i stadijuma endometrioze. (44,71).

Dosadašnja istraživanja o dijagnostičkoj vrednosti ovog antigena, u različitim stadijumima endometrioze, po nekim pitanjima su kontraverzna. Postoje zaključci po kojima se njegova dijagnostička vrednost osporava, sem kao pokazatelj progresije bolesti kod individualnih pacijenata. Ipak, nedvosmisleno je potvrđeno od većine istraživača, da u slučaju umerene i teške endometrioze koncentracije ovog antigena rastu. Pri tome treba imati u vidu da

njegova relativna nespecifičnost može da bude izražena a koncentracija povećana i u drugim slučajevima ili oboljenjima: ovarijalni karcinom, kancer debelog creva, bolesti jetre, pelvične inflamatorne bolest, i čak za vreme menstruacije bez prisutnog oboljenja.(95,124).

Kod minimalne ili blage forme endometrioze, u većini slučajeva, koncentracije ovog markera mogu biti u granicama normale, odnosno niže od 35U/mL. U ovoj studiji je dokazano, što su potvrdila i druga istraživanja, da se prava dijagnostička vrednost ovog antigena u detekciji endometrioze, dokazuje pri višim stadijumima – III i IV.

Pokušaj da se odredi, primenom statističkog postupka, granična vrednost koncentracije antigena CA-125, između umerene i teške endometrioze nije dao zadovoljavajuće rezultate. Međutim, određena je granična (cut off) vrednost od 60 U/ml iznad koje se sa signifikantnom verovatnoćom može tvrditi da je endometrioza u uznapredovaloj formi, najmanje umerenog ili višeg stadijuma. Pri ovome se moraju isključiti ostala oboljenja, kao što je napred napomenuto, koja mogu dati lažno pozitivne rezultate. (104,105).

#### **6.4. Lokalizacija endometrioze i ovarijalno-uterusna hemodinamika**

Saglasno sa već dokumentovano karakterističnom lokalizacijom, u ovom istraživanju takođe je bila najzastupljenija ovarijalna endometrioza. I kao površni implantat na ovoj lokalizaciji, dešavalo se često prskanje, dolazilo je do daljeg širenja bolesti, krvarenja, fibrozne reakcije okolnih tkiva i stvaranja priraslica.(31,66,141). Razvojem u dubini jajnika nastavljalno se postepeno nakupljanje krvi i stvaranje cista ispunjenih tečnošću čokoladnog ili katran izgleda. Pri prskanju ovih cista, izliveni sadržaj slepljivao je okolne organe tako da su se kod uznapredovale endometrioze mogli stvariti i konglomerat tumori.

Zbog toga su pacijentkinje sa ovim stadijumom endometrioze u velikom broju imale adhezije, duboko invazivne lezije i endometriome. Povezano sa time bile su i strukturalne abnormalnosti i oštećenja falopijevih tuba. U najtežim stadijumima adhezije su obuhvatale uterus, ovarijume i niži kolon (blizu rektuma).

Lokalizacija lezija endometriozе na sakrouterinoj ligamenti tipična je za progresiju ovog oboljenja, tako da su lezije duboke infiltriranosti često bile upravo ove lokalizacije. Pored ovarijuma, cul-de-sac-a, u teškim formama bolesti invazija žarišta obuhvatala je i rektovaginalno područje a najčešće je bilo uključeno preko tri lokalizacije. Ovakav put širenja i lokalizacija endometriozе vrlo je sličan i već potvrđen dosadašnjim istraživanjima. U njima se dokumentuje da je lokalizacija duboko infiltriranih lezija endometriozе, kao specifičnog entiteta, najodgovornija za prisustvo bola. (1,11,13,77,86,131).

Veze između endometriozе i neplodnosti usmerene su na činjenicu da endometriozа može dovesti do upale organa i peritoneuma male karlice.

Poremećene anatomske relacije unutar male karlice uslovljene su prisustvom adhezivnih i fibroznih formacija a ugrožena fertilna sposobnost dopunjena je povećanim nivoom medijatora zapaljenja kao što su prostaglandini, citokini i drugi embriotoksični faktori. (140). Posledice ovakvih anatomske-funkcionalnih neusklađenosti su i neadekvatni hemodinamski parametri, kao pokazatelji krvnih protoka na nivou ovarijuma i uterusа. U višim stadijumima bolesti, posledice narušene dinamike krvne perfuzije, pre svega a.uterine i a.ovarice i njihovih arteriola, posledica su preovlađujuće lokalizacije implantanata endometriozе Kao što je utvrđeno ovim istraživanjem, najčešće lokalizacije lezija ovih stadijuma endometriozе, u neposrednoj su blizini ovih krvnih tokova.

Dokazano je da se odstranjivanjem mesta stagnacije krvnih protoka u okviru male karlice unapređuje fertilna moć žene. Kako endometriozа pripada kategoriji bolesti sa pelvičnim stagnacijama u protoku krvi, to metod njenog operativnog zbrinjavanja dobija na značaju.

Istraživanje je pokazalo da je preovlađujuća lokalizacija sa visokom verovatnoćom jajnik i njegovo okruženje, naročito u teškoj formi bolesti, gde je ova lokalizacija i neizbežna. Sledeća po učestalosti pojave endometrijalnih lezija, koje su najčešće duboko infiltrirane, proširene i neretko inflamirane, je sakrouterina ligamenta i njeno okruženje. Pri tome su, u najtežim formama bolesti, proširenja na okolne lokalizacije vrlo verovatna. (24,28,86). U ovakvom rasporedu destruktivnih tkiva, ugroženost korespondirajućih cirkulatornih krvnih protoka arteriola i arterija, pre svega najbližih "magistrala" - a.uterine i a.ovarice, je logična.

Mnogobrojna istraživanja hemodinamike baziraju se na merenju protoka malih krvnih sudova, arteriola krvnih sudova uterusa i jajnika. Smatra se da je vizuelizacija i merenje protoka glavnih arterija otežano zbog nepovoljnog ugla insonancije i zbog toga manje precizno. Osim toga, na protok glavnih arterija mogu uticati mnogi sistemski faktori, a ne samo lokalni produkti. (78)

Uvažavajući sve faktore mogućih uticaja na kvalitet merenja krvnih protoka, opredeljenje autora u istraživačkoj fazi studije, bilo je selektivno. Prema karakteristikama dobijenih rezultata, u svakom konkretnom slučaju, određivana je tačka merenja, kontrolno upoređivana na oba krvna suda i pripisivana glavnoj arteriji.

U dijagnostičnom postupku sprovedenom u ovom istraživanju, primenom ultrasonografskog merenja u terminu ovulacije i merenjem protoka na dva nivoa, postignut je dvostruki efekat:

- utvrđena je stvarna fertilna moć, određivanjem prisustva ili odsustva ovulacije, debljinom endometrijuma i morfološkim karakteristikama,
- merenjem hemodinamskih parametara utvrđena je karakteristika krvnih protoka glavnih arterija u cilju kompletiranja slike o fertilnoj moći a određeni parametri pokazivali su relevantno oštećenje hemodinamske funkcije.

Prognostički značaj hemodinamske procene protoka glavnih utero-ovarijalnih arterija je i u tome što je ona bila faktor odluke za primenu adekvatne laserske operativne tehnike. Nakon operacije procena krvne perfuzije poslužila je kao pokazatelj uspešnosti primene operativnog postupka.

U slučajevima upornih rezistencija pri primeni bilo kog terapijskog postupka za uspostavljanje fertilnosti, kao i pri pojavi recidiva, dobijeni rezultati hemodinamskih merenja poslužili su u planiranju primene IVF metoda za rešavanje neplodnosti. Slična merenja su vršena u mnogobrojnim studijama kao procena za adekvatnost primene IVF-a, pogotovu kod prisutne endometrioze. (1,15,18,33,53,152).

Disfunkcionalnost ovarijuma, izražena preko hemodinamskih parametara, dobro je dokumentovana u slučajevima PCO sindroma, o čemu svedoče mnogobrojna istraživanja. Kvalitet ovarijalno-uterusne krvne perfuzije višestruko je analiziran, prvenstveno kao pokazatelj hemodinamike glavnih arterija u postupku vantelesne oplodnje, koja je takođe jedan od načina za rešavanje neplodnosti u ovim slučajevima. Posledično, razmatrana je i intraendometrijalna i subendometrijalna vaskularizacija, kao bitni faktori u implatacionoj receptivnosti pri proceni uspešnosti IVF procedure. (33,35,52,139,146).

Upoređenjem prosečnih ovarijalno-uterusnih hemodinamskih veličina, može se primetiti sličnost u uslovima poremećene hemodinamike, bilo da je ona posledica postojanja PCO, endometrioze ili drugih morfološko-funkcionalnih smetnji na ovarijumima ili uterusu.

U kontrolnoj grupi zdravih žena iz ovog istraživanja prosečne vrednosti parametara krvne perfuzije arterija ovarijuma i uterusa odgovaraju onima koje, prema dosadašnjim istraživanjima, obezbeđuju povoljne uslove za koncepciju. Basir *et al.* su pronašli da u IVF ciklusima stopa graviditeta signifikantno opada sa kada su uterusni pulsatilni indeks veći od 2.7 a indeks rezistencije veći od 0.9, što je potvrđeno i u ovoj studiji.(14,15,78,79,82).

U slučajevima umerene i teške endometrioze prosečan PI i RI, kako na nivou uterusa tako i ovarijuma, imaju signifikantno više vrednosti, čime su mogućnosti oplodjenja i implantacije znatno redukovane.

Kada se upoređenje hemodinamskih parametara izvrši između grupa sa umerenim i teškim stadijumom endometrioze, dobija se rezultat po kome je jedino rezistencija krvnom protoku kroz arterije uterusa i ovarijuma znatno viša (lošija) kod teške endometrioze, na oba posmatrana nivoa. Vrednosti pulsatilnog indeksa su u oba slučaja slični u grupama sa endometriozom. Time se indeks otpora izdvaja kao parametar koji ima veću senzitivnost u predikciji pogoršanja hemodinamike uslovljene povećanjem stadijuma endometrioze.

## **6.5. Primena laparoskopske operative tehnike i rezultati lečenja**

Kao što je prethodno naglašeno, opšte je prihvaćeno pravilo da se lečenje endometrioze temelji na glavnim načelima: otklanjanju bola i uspostavljanju plodnosti, kao i smanjenju proširenja bolesti. (11,25,30,77,133).

Postoje kontraverzna mišljenja o potrebi i načinu lečenja najlakših oblika, minimalne ili blage endometrioze. Ima autora koji su dokazali da se umanjena plodnost u I. i II. stadijumu bolesti, ne može znatno popraviti, isključivo primenom lekova. Naprotiv, dokazan je pozitivan efekat elektro i laserskog otklanjanja lezija endometrioze. (47,64,67,122).

U III. i IV. stadijumu za poboljšanje fertilne moći efikasne su samo hirurške metode, pre svega primena laparoskopske tehnike, u čemu se slaže većina autora. Ipak, pažnju istraživača izaziva činjenica da ovakav pristup nije visoko efikasan u prevenciji rekurentnosti bolesti. Jedan od načina rešavanja je primena post-operativnih tretmana, kao što je primena GnRH analoga. Ukoliko su problemi zatrudnjivanja teški i dugotrajni, poduzimaju se metode potpomognute oplodnje koje uključuju vantelesnu oplodnju, prenos gameta u jajovod, inseminaciju uz kontrolisanu superovulaciju. (25,115,119).

U ovom istraživanju laparoskopska operativna tehnika odnosila se na pelvičnu adheziolizu, i/ili intraperitonealnu cistektomiju sa resekcijom duboko infiltriranih endometrijalnih lezija, zatim ablaciju ili resekciju uterosakralnog nerva.

Saglasno većini istraživanja, znatno poboljšanje kliničkih simptoma usledilo je u oba stadijuma endometrioze, nakon primene laparoskopske operative tehnike, naročito kao eliminacija bola. (140,141).

Rezultat lečenja sagledavan je kroz broj spontanih trudnoća, u kontrolnom terminu, ne uzimajući u obzir slučajeve koji su bili planirani za vantelesnu oplodnju, na osnovu daljih procena fertilne moći.



Uzimajući u obzir težinu endometrioze i kratak vremenski period u kome je potvrđena trudnoća, nakon primene laparoscopske hirurške metode(3-6 meseci), incidenca od oko 15% trudnoća je ohrabrujući rezultat. Više stope trudnoća zabeležene su u drugim istraživanjima, međutim uporedivost nije moguća s obzirom na različite težine endometrioze koje su bile tretirane i različite dužine perioda praćenja nakon operacije. (7,42,50,51).

Neosporna je činjenica da je i u našem istraživanju bolji rezultat, u kraćem periodu, ostvaren kod slučajeva umerene endometrioze u odnosu na težak stepen oboljenja (u odnosu 4:1).

Inertnost u poboljšanju narušenih hemodinamskih performansi glavnih arterija, nakon laparoscopskog hirurškog zahvata, je evidentna i kroz njihove proseke. Signifikantno poboljšanje hemodinamike je na nivou ovarijuma. U prvim kontrolnim pregledima, na nivou arterije uterusa je došlo do poboljšanja ali, u proseku, još uvek ne značajnom. Razloge za ovo treba tražiti u činjenici da su lezije duboke infiltracije preovladavale na sakrouterinoj ligamenti i bile široko rasprostranjene u njenom okruženju. Većina slučajeva sa ostvarenom trudnoćom, nastala je nakon ekscizije lezija endometrioze na jajnicima i jajovodu.

Do znatnog oporavka svih hemodinamskih parametara, na oba merena arterijska nivoa, došlo je jedino u grupi operativno lečenih žena kod kojih je to rezultiralo trudnoćom. Ovo je i neposredni dokaz da uspostavljanje narušene hemodinamike u prisustvu endometrioze, vodi ka konačnom uspehu – trudnoći. Operativna laparascopska tehnika je u uslovima uznapredovale endometrioze metod izbora ka tom cilju.

\* \* \*

Perfuzija utero-ovarijalnih arterija pokazuje različite karakteristike koje odstupaju od normalnih vrednosti, u uslovima endometrioze različite lokalizacije i stepena. Zbog toga je istraživanju ovog aspekta oboljenja posvećena najveća pažnja. Posebno je bilo značajno da se ispituju hemodinamski uslovi koji bi, odgovarajućom terapijom, mogli da pruže adekvatne uslove za ostvarenje implantacije, odnosno lečenje infertiliteta, kao krajnji cilj

## L I T E R A T U R A:

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, AI-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):371–75.
2. Alan H. DeCherney, MD Endometriosis - View related content in the Merck Manual Home Health Handbook Last full review/revision May 2007.
3. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME et al. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril.* 2004;82(6), 1633-7.
4. Alcázar JL, García-Manero M. Ovarian endometrioma vascularization in women with pelvic pain. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1271-6.
5. Alcázar JL. Transvaginal colour Doppler in patients with ovarian endometriomas and pelvic pain. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2672-5.
6. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril.* 1985;43:351-2.
7. American Society for Reproductive Medicine "Endometriosis and Infertility: Can Surgery Help?". 2008. Retrieved 2010.
8. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
9. Angioni S, Peiretti M, Palomba M, Mais V, Gomel V, Melis GB. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum. Reprod.* 2006;21(6), 1629-34.
10. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril.* 2006;85(5):1307–18.
11. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. "Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain". *Fertil Steril.* 2010; 94(1):20–7.
12. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Schaetzi E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of Ca 125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril.* 1986;45:630-4.

13. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77(6), 1148-55.
14. Basir GS, Lam TP, Chau MT, Ng EH, O WS, Ho PC. Colour Doppler analysis of peri-implantation utero-ovarian haemodynamics in women with excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2114-7.
15. Basir GS, Lam TP, O W, Chau MT, Ng EH, Ho PC. Cycle-to-cycle variation in utero-ovarian hemodynamic indices in ovarian stimulation and natural cycles of the same women and its effect on the outcome of assisted reproduction treatment. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1055-60.
16. Bazot M, Dara E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(2), 178-85.
17. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta.* 2004;340(1-2):41-56.
18. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):174-80.
19. Brazert J, Pietryga M, Szabvovski W, Biczysko R. Diagnostic value of transvaginal ultrasound in the detection of ovarian endometriosis. *Ginecol Pol.* 2001;72(5):358-63.
20. Brosens IA, Puttemans PJ. Double-optic laparoscopy. Salpingoscopy, ovarian cystoscopy, and endovarian surgery with the argon laser. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1989;3:595-608.
21. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZega GS. Adept(icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhaesiolysis: a double blind, randomized, controlled study, *Fertil Steril.* 2007;88(5):1413-26.
22. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A."Endometriosis and infertility". *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010;27 (8):441–7.
23. Burns WN,Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis associated infertility .*Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:586-610.
24. Busacca M., Somigliana E., Bianchi S., Marinis S. De, Calia C., Candiani M. and Vignali M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III–IV: a randomized controlled trial, *Human Rep.* 2001;116(11):2399-402.
25. Buyalos RP, Agarwal SK, Endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12:377-81.

26. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1):56-66.
27. Canis M, Mege G, Wattiez A, Pouly JL, Bruhat MA. The ovarian endometrioma: why is it poorly managed? Laparoscopic treatment of large ovarian endometrioma: why such a long learning curve? *Hum Reprod*. 2003;2:5-7.
28. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, et al. . "Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006;1069:263–7.
29. Carbognin G, Girardi V, Pinali L, Raffaelli R, Bergamini V, Pozzi Mucelli R. Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings. *Radiol Med*. 2006;111(5):687-701.
30. Carlo Bulletti, Maria Elisabetta Coccia, Silvia Battistoni, and Andrea Borini. Endometriosis and infertility *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(8):441–7.
31. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1839-45.
32. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, Vacher-Lavenu MC, Dubuisson JB. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod*. 2003;18(1):157-61.
33. Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2004;23(5):496–500.
34. Clement PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu*. 1990;245-95.
35. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility Surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):54–9.
36. Colette S, Donnez J. "Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment?". *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):917–31.
37. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil. Steril*. 1990;53(6), 978-83.
38. Cramer DW, Wilson E, Stilman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking et exercise. *JAMA* 1986;355:1904-8.

39. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2), 179-89.
40. Damewood MD. The association of endometriosis and repetitive early spontaneous abortions. *Semin Reprod Endocrinol*. 1989;7:155-60.
41. Dara E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(4), 308-13.
42. Darai E, Marpeau O, Thomassin I, Dubernard G, Barraner E, Bazot M. Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results. *Fertil. Steril*. 2005; 84(4):945-50.
43. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhaesions:a timely update, a great challenge for the future. *J Min Inv Surg*. 2007;14(1):15-22.
44. David L. Olive, M.D., and Elizabeth A. Pritts, M.D. Treatment of Endometriosis. *N Engl J Med*. 2001;345:266-75.
45. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin. Reprod Med*. 2003;21(2), 243-54.
46. Dilek U, Pata O, Tataroglu C, Aban M, Dilek S. Excision of endometriotic cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2006;85(3), 758-60.
47. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod*. 2006;21(5), 1243-7.
48. Endometriosis in rhesus monkeys following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenso-p-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1993;21:433-41,.
49. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Flower, Andrew. ed. "Chinese herbal medicine for endometriosis". *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3).
50. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG*. 2004;111(4), 353-6
51. Fuchs F, Raynal P, Salama S et al. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis in an infertile population. *Eur J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007;36(4), 354-9.
52. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*. 2004;81(5), 1194-7.

53. 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.
54. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remohi J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8(1), 95-103.
55. Gludice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Ann N Y Acad Sci.* 2002,955:252-64.
56. Groll M. Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 1984;44:933-5.
57. Guerriero, Stefano 1; Ajossa, Silvia; Gerada, Marta; Virgilio, Bruna; Angioni, Stefano; Melis, Gian Benedetto. Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Human Reproduction.* 2008;23(11):2452-7.
58. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151-4.
59. Haney AF. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis.* New York: AR Liss, 1987;23-51.
60. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. "Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial". *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583–8.
61. Hart R, Hickey M, Maouris P et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod.* 2005;20(11), 3000-7.
62. Heaps JM, Berek JS, Nieberg RK. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1990;57:1023-8.
63. Hooghe TM, Bambra CS, Reaymeakers BM, Riday AM, Suleiman MA, Koninckx PR. A prospective controlled study over 2 years shows a normal monthly rate (MFR) in baboons with stage I endometriosis and a decreased MFR in primates with stages II-IV disease. *Fertil Steril.* 1994;5:1-113.
64. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J.* 2008;31(5):431–40.
65. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow D, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3):CD000155.

66. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove PL. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane review). In: The Cochrane library, issue 1. Oxford, England: Update 2000.
67. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow DH, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis (Cochrane Review) Cochrane Database Syst Rev. 2010;20(1):CD001398.
68. Jones KD and Sutton CJ. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12:309-15.
69. Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Bartley J, Mechsner S.. "The influence of peritoneal endometriotic lesions on the generation of endometriosis-related pain and pain reduction after surgical excision". *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(3):369–73.
70. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*, 2003;144:2870-81.
71. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10), 2698-704.
72. Koninckx PR, De Moor P, Brosens A. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:929-34.
73. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril.* 1992;58:924-8.
74. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991;55:759-65.
75. Koninckx PR, Oostreynck D, Hooghe TM, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Am NY Acad Sci.* 1994;734:333-41.
76. Kruitwagen RFP, Poels LG, Willemsen WNP, de Ronde IJY, Jap PHK, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril.* 1991;55:297-303.
77. Krzysztof Szram, Andrzej Malinowski, Renata Banach, Honorata Derbich, Jan Biesiada. Pain and localization of disease in the endometriosis primary treated with laparoscopic methods. *Prz Menopauz.* 2005;2:44–7.



78. Kutlesić R, Milosavljević M, Vukomanović P, Stefanović M. Color Doppler imaging and measurements of intraovarian and intrauterine vascularization on basal ultrasound examination in spontaneous ovulatory and anovulatory cycles. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(10):743-50.
79. La Torre R, Montanino-Oliva M, Marchiani E, Boninfante M, Montanino G, Cosmi EV. Ovarian blood flow before and after conservative laparoscopic treatment for endometrioma. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25(1-2):12-4.
80. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. "Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle". *Hum Reprod.* 2011;17(5):628–36.
81. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1-10.
82. Lilić Vekoslav, Tubić-Pavlović Aleksandra, Lilić Goran. Change dynamics of dominant and nondominant uterine artery and ovarian artery in stimulated cycles in infertile women. *Medicine and Biology,* 2006;13(3):1199-23.
83. Lin DTY, Hitchcock A. Endometriosis: association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol.* 1986;93:859- 62.
84. 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.* 2005;84(6):1574-8.
85. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in woman with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1411-20.
86. Loubeyre P, Petignat P, Jacob S, Egger JF, Dubuisson JB, Wenger JM. Anatomic distribution of posterior deeply infiltrating endometriosis on MRI after vaginal and rectal gel opacification. *Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1625-31.
87. Lu, D; Song, H, Li, Y, Clarke, J, Shi, G. "Pentoxifylline for endometriosis.". 2012 Jan; *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 1.
88. Luciano AA, Maier DB, Nulsen JC, Withman GF, Koch EL: A comparative study postoperative adhesion formation following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol.* 1989;74:220-24.
89. Luciano AA, Montanino-Oliva M. Comparison of postoperative adhesion formation laparoscopy versus laparotomy. *Infertil Reprod Med Clinics N Amer.* 1994;5(3):437-44.
90. Mahutte NG, Arici A. Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13:275-9.

91. Malinak LR, Wheeler JM. Association of endometriosis with spontaneous abortion, prognosis for pregnancy and risk for recurrence. *Semin Reprod Endocrinol*. 1986;3:361-6.
92. Manetta LA, de Paula Martins W, Rosa e Silva JC, de Sá Rosa e Silva AC, Nogueira AA, Ferriani RA. Uterine ultrasonographic changes during endometriosis treatment: a comparison between levonorgestrel-releasing intrauterine devices and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(12):1914-8.
93. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis *N Engl J Med*. 1997;337(4):217-22.
94. Martinez S, Garrido N, Coperias J.L., Pardo F, Desco J, Garcia-Velasco J.A, Simon C, Pellicer A. Serum interleukin-6 levels are elevated in woman with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(3):836-42.
95. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM "Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review". *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651-74.
96. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM . "Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers". *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):637-53.
97. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. "Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement". *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):311-26.
98. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71:337-42.
99. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: meta analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8.
100. Monti B, Varisco E, Cortese M, Calienno C, Ieda N. Fertility after surgery for rAFS stage III and IV endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2007;59(1):27-34.
101. Muzii L, Bianchi A, Bellati F et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*. 2007;87(2), 362-6.
102. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril*. 2002;77:609-14.
103. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-12.

104. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, et al. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol.* 1984;64:703.
105. Niloff JM, Kugl TL, Schaetzl E, et al. 1984 Elevation of serum CA 125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:1057.
106. Nothnick WB . "The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment". *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:87.
107. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med.* 1982;27:333-6.
108. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med.* 2001;345:266-75.
109. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athantos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2009;24:586-92.
110. Painter JN et al.. "Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis". *Nature Genetics* 2010;43(1):51–4.
111. Panel P, Chis C, Gaudin S et al. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet. Fertil.* 2006;34(7-8), 583-92.
112. Parisa Hajjialioghlo , Fatemeh Ghatresamani , Nariman Nezami and Narges Sobhani. Color Doppler Ultrasound Indices in Endometriotic Cysts. *American Journal of Applied Sciences,* 2009;6(10):1776-80.
113. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, et al. Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2001;943:122-30.
114. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S18–S27.
115. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Endometriosis and Infertility. *Fertil Steril.* 2006;14:S156–60.
116. Preciado Ruiz R, Torres Calleja J, Zúñiga Montiel JA, Martínez Chéquer JC, Manterola Alvarez D, García Luna A. Incidence of endometriosis in infertile women: clinical and laparoscopic characteristics. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73(9):471-6.
117. Radosa MP, Bernardi TS, Georgiev I, Diebolder H, Camara O, Runnebaum IB "Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):195–8.

- 118.Ragni G, Somigliana E, Benedetti F et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(6), 1908-14.
- 119.Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Fortig P, Kienle E, Schindler AE. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15:202-9.
- 120.Rock JA, Markham SM. Extra pelvic endometriosis. In:Willson EA,ed. *Endometriosis.* New York:AR Liss, 1987;185-206.
- 121.Roman JD. Surgical treatment of endometriosis in private practice: cohort study with mean follow-up of 3 years. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(1):42-6.
- 122.Rossmannith WG. Minimal endometriosis: a therapeutic dilemma? *Gynecol Endocrinol.* 2009 ;25(11):762-4.
- 123.Sampson JA.Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity.*Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422- 69.
- 124.Sanaz Memarzadeh, MD, Kenneth N. Muse, Jr., MD, & Michael D. Fox, MD (September 21 2006). "Endometriosis".*Differential Diagnosis and Treatment of endometriosis.. Armenian Health Network, Health.am.* Retrieved 2006-12-9.
- 125.Sanfilippo JS, Williams RS, Yussman MA, Cook CL, Bissonnette F. Substante P in peritoneal fluid.*Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:155-9.
- 126.Schenken RS , Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1984;41:122-30.
- 127.Schenken RS , Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1984;41:122-30.
- 128.Seeber, Beata; Sammel, Mary D.; Fan, Xuejun; et al. Markers Can Accurately Predict Endometriosis in a Subset of Patients. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2008; 63(11):709-10.
- 129.Serdar E. Bulun, M.D. Endometriosis *N Engl J Med.* 2009; 360:268-79.
- 130.Simpson JL,Elias S, Malinak LR,Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:327-31.

131. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, Stratton P. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-6.
132. Stephansson Olof; Kieler Helle; Granath Fredrik; Falconer Henrik. Endometriosis, Assisted Reproduction Technology, and Risk of Adverse Pregnancy Outcome. *Human Reproduction*. 2009;24(9):2341-7.
133. Stratton P, Berkley KJ. "Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications". *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327-46.
134. TeLinde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;60:1147-73.
135. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. Human Fertilization and Embryology Authority, London, UK. *Lancet* , 1996;348(9039), 1402-6.
136. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from uterus. *Am J Obstet and Gynecol*. 1991;165:201-9.
137. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investing* , 2006;13:467-76.
138. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. . "Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis". *Hum Reprod Update*. 2011;17 (2):159-70.
139. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod*. 2006;21(10): 2679-85.
140. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*. 2009;24(2):254-69.
141. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 1996;65(2):299-304.
142. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;48:135-9.
143. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1983;39:656-60.
144. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med*. 1989;34:41-6.

145. Wright VC, Chang J, Jeng G, Chen M, Macaluso. Assisted reproductive technology surveillance - United States,. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Surveill. Summ.* 2004;56(6):1-22.
146. Xavier P, Beires J, Barros H, Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84(1):52-9.

## BIOGRAFIJA

Radomir Aničić, rođen je 1974. godine u Beogradu. Studirao na Premedical College Columbia University u Njujorku. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1999. god. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva završio je 2004. godine sa odličnim uspehom. Magistrirao je 2007. god. Pohađao je Evropsku školu za onkologiju 2004. godine, a Nacionalnu školu za patologiju cerviksa i kolposkopiju 2005. god. Ima završen kurs ginekološke endoskopije u okviru Američkog društva za ginekološku laparoskopiju 2008.god. Učestvovao je u radu škole za savremenu histeroskopiju 2009. god. Aktivno se bavi laparoskopskim lečenjem endometrioze. Zaposlen je u GAK „Narodni Front“. Govori engleski i francuski jezik.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Dr Radomir Aničić

број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

Uterusno-ovarijalna hemodinamika nakon laparoskopskog  
lečenja infertiliteta uzrokovanog endometriozom umerenog i teškog stepena

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

Потпис докторанда

У Београду, 15.09.2012.god

  
\_\_\_\_\_



Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Dr Rađomir Aničić

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм Uterusno-ovarijalna hemodinamika nakon lečenja infertil

Наслов рада -iteta uzrokovanog endometriozom umerenog i teškog stepena

Ментор Prof Dr Milan Djukić

Потписани Dr Rađomir Aničić

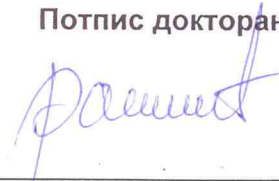
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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.

У Београду, 15.09.2012. год.

Потпис докторанда



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

Uterusno-ovarijalna hemodinamika nakon laparoskopskog lečenja infertiliteta uzrokovanog endometriozom umerenog i teškog stepena

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 15.09.2012. год.

Потпис докторанда

