

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Aneta Korzeniowska

**OCENA PRZESZŁOŚCI POŁOŻNICZEJ PACJENTEK LECZONYCH
Z POWODU ENDOMETRIOZY**

Rozprawa doktorska

Promotor : dr hab. med. Marek Klimek

Praca wykonana w Klinice Ginekologii i Niepłodności Katedry Ginekologii
i Położnictwa

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med. Antoni Basta

Kraków 2005 r.

SPIS TREŚCI

I. Wstęp.....	3
1. Definicja.....	3
2. Etiopatogeneza.....	3
2.1. Endometrioza otrzewnowa.....	8
2.2. Endometrioza jajnikowa.....	14
2.3. Grudki adenomiotyczne.....	18
3. Parametry kliniczne.....	21
4. Przeszłość położnicza.....	22
4.1. Endometrioza i poronienia samoistne.....	22
4.2. Endometrioza i niepłodność.....	27
4.2.1. Zaburzona folikulogeneza.....	29
4.2.2. Zaburzony proces zapłodnienia.....	32
4.2.3. Czynniki zapalne w płynie otrzewnowym.....	33
4.2.4. Zaburzona implantacja.....	34
4.3. Endometrioza i wyniki położnicze.....	36
II. Cel pracy.....	38
III. Materiał i metodyka.....	39
IV. Wyniki.....	48
4.1. Przeszłość położnicza pacjentek leczonych z powodu endometriozy.....	48
4.1.1. Niepłodność.....	48
4.1.2. Nieródki.....	50
4.1.3. Poronienia samoistne.....	52
4.1.4. Cięża ekotopowe.....	53
4.1.5. Porody.....	54

4.1.5.1. Porody drogami i siłami natury.....	55
4.1.5.2. Cięcia cesarskie.....	56
4.2. Ocena ciąż przebytych u kobiet z rozpoznaną endometriozą.....	57
4.2.1. Przebieg ciąż.....	57
4.2.2. Czas trwania ciąż.....	58
4.2.3. Sposób ukończenia ciąży.....	58
4.2.4. Wskazania do ewentualnego operacyjnego zakończenia ciąży.....	58
V. Analiza wyników.....	60
VI. Wnioski.....	66
VII. Streszczenie.....	69
VIII. Piśmiennictwo.....	78

I. WSTĘP

1. Definicja

Endometrioza to obecność endometrium w miejscach ektopowych z wykładnikami aktywności komórkowej i progresji, co objawia się formowaniem się zrostów i/lub zaburzeniem normalnych fizjologicznych procesów. Dotyczy ok. 10% (6 – 44%) kobiet w okresie reprodukcyjnym (Gruppo Italiano 1994). Dane statystyczne wskazują, że endometrioza jest najczęstszym schorzeniem chirurgicznym, główną przyczyną bólu w obrębie miednicy mniejszej oraz niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym. Wykrywano ją u pacjentek w przedziale wieku od 10,5 do 76 roku życia. Rozwój metod laparoskopowych, który wystąpił w ostatnich latach znacznie zwiększył dokładność stawianych rozpoznań i wykrywalność procesu chorobowego. Mimo postępów w diagnostyce i leczeniu stanowi nadal trudny problem kliniczny.

2. Etiopatogeneza

Przyczyny rozwoju endometriozy oraz mechanizmy warunkujące ograniczenie płodności dotkniętych nią kobiet są do dnia dzisiejszego niejasne. Kilka teorii odnoszących się do patofizjologii endometriozy zostało zaproponowanych od czasu pierwszego szczegółowego opisu przez von Rokitansky'ego w 1860 roku (von Rokitansky 1860). Ostatnie badania sugerują, że patomechanizm rozwoju endometriozy jest wieloczynnikowy włączając czynniki genetyczne, hormonalne i immunologiczne (Olive and Schwartz 1993, Brinton et al. 1997). Wg Nisolle i Donnez (1997) endometrioza otrzewnowa, endometrioza jajnikowa i endometrioza przegrody odbytniczo-pochwowej są trzema osobnymi jednostkami różniącymi się patogenezą. Porównawcze badania immunohistochemiczne ognisk endometriozy oraz cyst endometrialnych sugerują, że różne geny są odpowiedzialne za powstanie tych dwóch postaci (Nezhat et al 2002).

Najszerzej akceptowaną teorią jest teoria transplantacji zaproponowana w 1927 roku przez Sampsona (Sampson 1927), który zaobserwował, że komórki endometrium wstecznie przepływają przez jajowody w czasie miesiączki. Trzy warunki muszą być spełnione, aby wsteczny odpływ krwi miesięczkowej uznać za wyjaśnienie patogenezy endometriozy miednicy (Donnez et al. 1990). Po pierwsze komórki endometrialne muszą przedostać się do jamy otrzewnowej przez jajowody. Po drugie komórki te muszą być żywotne i zdolne do transplantacji na strukturach miednicy. Po trzecie anatomiczna dystrybucja endometriozy w obrębie jamy miednicy musi być skorelowana z zasadami transplantacji złuszczonej komórki. Liczne badania wykazały, że refluks komórek endometrium do jamy otrzewnowej w czasie miesiączki jest u kobiet z drożnymi jajowodami zjawiskiem fizjologicznym (Halme et al. 1984, Liu et al. 1986). Żywotność komórek endometrium została wykazana przez hodowlę krwi miesięczkowej lub płynu otrzewnowego (Keettel et al. 1951, Kruitwagen et al. 1991). Badania eksperymentalne udowodniły, że endometrioza może być wywołana przez ekspozycję miednicy na zwiększoną ilość wydaliny miesięczkowej (Te Linde 1950, Scott 1953). Doświadczalnie implantacja złuszczonego endometrium wywoływała endometriozę u królików (Schenken et al. 1984, Donnez et al. 1987). Drugim warunkiem teorii transplantacyjnej jest to, że komórki muszą być nie tylko żywotne, ale muszą posiadać zdolność przylegania i proliferacji. Duża liczba protein i proteoglikanów adhezyjnych została oznaczona biochemicznie w czasie ostatniej dekady. Nisolle et al. wykazał, że laminina i fibronektyna są dwoma głównymi glikoproteinami adhezyjnymi, które odgrywają kluczową rolę w zakotwiczeniu komórek nabłonkowych do błon podstawnych i komórek podścieliska do matriksu śródmiąższowej (Foidart et al. 1993, Beliard et al. 1997).

Integriny są glikoproteinami powierzchniowymi, które działają jako receptory dla protein macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM-extracellular matrix). Ekspersja kilku integrin została opisana w normalnym endometrium, gdzie są one istotne w interakcji między elementami

gruczołowymi i stromalnymi (Foidart et al. 1993, Lessey et al. 1992, Tabibzadeh et al. 1992). Pierwszy opis tych glikoprotein w endometrium ektopowym został podany przez Beliard'a et al. w 1992. Przyleganie fragmentów endometrium ektopowego do otrzewnej mogłoby zostać wyjaśnione przez wykrycie właśnie takich molekuł adhezyjnych. Briges et al.(1994) opisali cykliczne zmiany w ekspresji integryn, ale nie zaobserwowali różnic, jeżeli porównywali próbki endometrium i endometrialne. Beliard et al. (1997) nie stwierdzili różnic w ekspresji lamininy i fibronektyny w tych dwóch tkankach.

Po przyłgnięciu komórek endometrialnych do otrzewnej konieczna jest lokalna degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej. Marbaix et al. (1995, 1996) i Kokorine et al.(1996) wykazali, że znaczny spadek stężenia progesteronu pod koniec cyklu miesięczkowego inicjuje syntezę i aktywację matriksowych metaloproteinaz (MMPs-matrix metalloproteinases), powodując rozkład macierzy zewnątrzkomórkowej, rozpad tkanki i miesiączkę. Obecność kolagenaz została wykazana w czasie miesiączki, a ich prawdopodobna obecność w płynie otrzewnowym razem z wstecznie przenoszonymi komórkami endometrialnymi może być jednym z elementów lokalnej degradacji otrzewnowej macierzy zewnątrzkomórkowej. Kokorine et al. (1997) stwierdzili obecność matriksowych metaloproteinaz w czerwonych otrzewnowych ogniskach i jajnikowych endometriomach niezależnie od cyklu miesięczkowego, co sugeruje, że takie zmiany mogą złuszczać się niezależnie od spadku stężenia progesteronu. Ta hipoteza została poparta przez wykrycie w płynie otrzewnowym propeptydu z końca aminowego prokolagenu typu III, który świadczy o zwiększonym metabolizmie matriks zewnątrzkomórkowej (Spuijbroek et al. 1992).

Badania in vitro wykazały, że współczynnik inwazji komórek endometrialnych był taki sam jak linii komórek przerzutowych raka pęcherza moczowego sugerując, że inwazyjność komórek endometrialnych może przyczyniać się do patogenezy endometriozy (Gaetje et al. 1995). Anatomiczna dystrybucja endometriozy w jamie miednicy została opisana przez Jenkinsa

et al. (1986). Te dane sugerują, że jakakolwiek ekspozycja otrzewnej miednicy na refluks miesięczkowy może być powodem zwiększonego ryzyka endometriozy. Jak możemy wytłumaczyć, że nie u wszystkich kobiet stwierdza się endometriozę w czasie laparoskopii, biorąc pod uwagę fakt, że wsteczny odpływ krwi miesięczkowej jest zjawiskiem fizjologicznym u miesiączkujących kobiet z drożnymi jajowodami?

Aby wyjaśnić niezgodność między występowaniem wstecznego odpływu krwi miesięczkowej i endometriozą, należy wziąć pod uwagę objętość wstecznie odpływającej krwi, która może być określona przez anatomiczno-mechaniczne predyspozycje. Ayers et Fridenstab (1985) wykazali, że hypotonia połączenia maciczno-jajowodowego występuje u pacjentek z endometriozą, ale nie w (niepłodnej) grupie kontrolnej. Ich odkrycia wydają się być potwierdzone przez Bartosik'a et al. (1986), którzy stwierdzili większą ilość komórek endometrialnych w jamie brzusznej w czasie przepłukiwania jajowodów pacjentek z endometriozą. Salamanca i Beltran (1995) wykazali, że u kobiet z endometriozą kierunek rozchodzenia się podendometrialno-miometrialnej fali skurczowej w fazie miesięczkowej cyklu wykazuje przeważnie formę wstecz, podczas gdy w grupie kontrolnej normalną formę do przodu. Krótkie cykle, długie trwanie krwawienia miesięczkowego z mocnym wypływem i stąd zwiększona ekspozycja na wsteczne miesięczkowanie, są przytaczane jako czynniki ryzyka endometriozy (Cramer et al. 1986). Co więcej u dziewcząt z wrodzoną przeszkodą w odpływie krwi miesięczkowej chorobowość (prevalence) z powodu endometriozy jest zwiększona (Sanfilippo 1986, Olive 1987). Nawet, jeżeli objętość jest jednym z ważnych czynników etiologicznych endometriozy nie ulega wątpliwości, że inne czynniki etiologiczne, takie jak czynniki dziedziczne i niedobór immunologiczny także odpowiadają za implantację (Simpson et al. 1980, Steele et al. 1984).

W 1991 roku Oosterlynck et al. donieśli o wadliwej aktywności komórek NK

u pacjentek z endometriozą dającej w rezultacie zmniejszoną odporność komórkową. To odkrycie może sugerować, że u pacjentek z endometriozą makrofagi mogą nie mieć wystarczającej zdolności do oczyszczania jamy miednicy z wstecznie odpływającej rozpadłej tkanki (Dunselmann 1988). Rana et al. (1996) donieśli o znacznie wyższej podstawowej i stymulowanej *in vitro* produkcji przez makrofagi czynnika martwicy nowotworów (TNF- α tumor necrosis factor- α), interleukiny-8 (IL-8 interleukin-8) i IL-10 w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą. TNF- α i IL-8 są cytokinami prozapalnymi i są zaangażowane w proces angiogenezy (Koch et al. 1992). Ponadto TNF- α może ułatwiać proces przylegania komórek stromalnych do mezotelium *in vitro* (Zhang 1993).

Rola urazu i procesu zapalnego mezotelium była sugerowana przez Van der Linden et al. (1996), który hodował komórki endometrialne na błonach owodniowych. Przylegania komórek endometrialnych do powierzchni nabłonkowej błon owodniowych nigdy nie obserwowano, jeżeli nabłonek był nienaruszony. Ci badacze sugerują, że nienaruszone epitelium mogłoby być ważnym mechanizmem obronnym w zapobieganiu początkowemu przyleganiu wstecznie odpływających złuszczonej fragmentów endometrium do otrzewnej.

Hipoteza metaplastji pierwotnej jamy ciała (celomy) zaproponowana przez Meyer'a (1919) stwierdza, że błona pierwotnej jamy ciała przechodzi metaplastję, formując typowe gruczoły endometrialne i podścielisko. Teorię metaplastji pierwotnej jamy ciała popierają opisane przypadki endometriozy, w których wsteczny odpływ krwi miesięczkowej nie występuje i nie mogą być wyjaśnione teorią Sampsona (1927). Endometrioza została opisana w łagiewce sterczowej mężczyzn z rakiem prostaty, którzy przeszli wyszkodawkową terapię estrogenami i u pacjentek z zespołem Rokitańskiego-Küster-Hausera (Melicow et al. 1967, Rosenfeld et al. 1981), u których nie ma endometrium, które mogłoby być źródłem komórek endometrialnych. Rozwój endometriozy miednicy na drodze metaplastji z otrzewnej miednicy jest w zgodzie

z domniemanym müllerowskim potencjałem tej tkanki, która została przypisana do „wtórnego systemu müllerowskiego”(Lauchlan 1972). Lauchlan pierwszy użył tego terminu w odniesieniu do wszystkich typów epitelium typu müllerowskiego (włączając zmiany endometrialne) zlokalizowanych poza jamami pierwotnych müllerowskich przewodów. Co więcej, uważa się, że częste nabłonkowe guzy jajnika wywodzą się z nabłonka powierzchniowego (epitelium celomy lub mesotelium) pokrywającego jajnik i z leżącego pod podścieliska (Serov et al. 1973).

Biorąc pod uwagę metaplastyczny potencjał powierzchniowego nabłonka jajnika, endometrioza jajnikowa może być wyjaśniona przez teorię metaplazji (Fujii et al. 1991, Nakamura et al. 1993). Pomimo histologicznych odkryć Fujii' ego (1991) i Nakamura'y (1993), którzy zademonstrowali transformację powierzchniowego nabłonka jajnika w kierunku innych tkanek (nabłonek rzęskowy i nabłonek typu endometrialnego), teoria metaplazji nie została szeroko poparta do tej pory; teoria Sampsona jest najszerzej akceptowana. W miednicy muszą być wzięte pod uwagę trzy różne typy endometriozy: [1] endometrioza otrzewnowa, [2] endometrioza jajnikowa, i [3] endometrioza przegrody odbytniczo-pochwowej (Donnez 1995).

2.1. Endometrioza otrzewnowa

Stosownie do danych morfologicznych i oceny morfometrycznej unaczynienia podścieliska podobieństwo między proliferacyjnym endometrium eutopowym i czerwonymi zmianami endometrialnymi jest oczywiste (Nisolle et al. 1993, Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Morfologicznie czerwone zmiany otrzewnowe są zlokalizowane na powierzchni otrzewnej i cechują się licznymi proliferującymi gruczołami z walcowatym lub dwurzędowym nabłonkiem, jaki obserwuje się w proliferującym eutopowym endometrium. Obszary hiperplastyczne, cechujące się zwiększoną ilością gruczołów endometrialnych w stosunku do podścieliska, są stwierdzane w 12% czerwonych ognisk (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Stan

proliferacyjny gruczołów zmian czerwonych jest podobny do obserwowanego w eutopowym endometrium, wykazującego podobny stopień aktywności. Wskaźnik proliferacji gruczołów, oceniany immunohistochemicznie monoklonalnym przeciwciałem Ki-67, jest podobny w eutopowym endometrium i zmianach czerwonych w czasie fazy proliferacyjnej (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Unaczynienie podścieliska, mierzone przez względne obszary powierzchni kapilar i podścieliska, jest podobne w eutopowym endometrium i czerwonych zmianach (Nisolle et al. 1993). Zwiększenie unaczynienia podścieliska jest obserwowane w fazie sekrecyjnej w endometrium eutopowym i ektopowym. Stopniowy wzrost rozgałęzienia i skręcenia tętnic spiralnych w fazie przedowulacyjnej zostaje zwielokrotniony w okresie poowulacyjnym.

Niższa ekspresja cytokeratyn w nabłonku endometriozy otrzewnowej w porównaniu z eutopowym endometrium może być zinterpretowana jako niższy stopień zróżnicowania lub opóźnienie w różnicowaniu (Nisolle et al. 1995). W hiperplastycznych zmianach endometrialnych, utrata ekspresji wimentyny i brak zmian sekrecyjnych powoduje podejrzenie odnoszące się do ich łagodności (Nakopoulou et al. 1990). Utrata wimentyny w eutopowym endometrium w fazie sekrecyjnej mogłaby być odpowiedzialna za dysorganizację komórek powiązaną z procesem niedokrwienia i mogłaby odgrywać rolę w miesiączkowaniu i implantacji (Norwitz et al. 1991). Może także odzwierciedlać zmiany w funkcji gruczołów (Nisolle et al. 1995). Podobny spadek w czasie cyklu miesięczkowego był obserwowany w eutopowym endometrium i w ektopowym endometrium otrzewnowym. Istotnie niższa ekspresja wimentyny w nabłonku zmian czerwonych mogłaby być związana z trendem w kierunku hiperplazji.

Morfologiczne i morfometryczne dane sugerują, że eutopowe endometrium i czerwone zmiany otrzewnowe są podobnymi tkankami, przy czym zmiany czerwone są świeżo implantowanymi wstecznie odpływającymi komórkami endometrialnymi (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Te dane stanowią dowód popierający teorię transplantacji w przypadku endometriozy otrzewnowej. Po transplantacji złuszczonego endometrium, czynniki, które

regulują fazę przylegania a później inicjują ektopowy wzrost są nieznane. Czerwone zmiany są zlokalizowane w sposób uporządkowany na powierzchni otrzewnej, która histologicznie składa się z cienkiej warstwy luźnej tkanki łącznej pokrytej przez warstwę mezotelium. Występuje bogate zaopatrzenie w podotrzewnowe naczynia krwionośne i limfatyczne (Bloom et al. 1978). W czerwonych podobnych do płomienia zmianach bioptowanych razem z normalną otrzewną otaczającą je, zaobserwowano bogatą sieć naczyniową między podścieliskiem niedawno implantowanym na powierzchni otrzewnej a otrzewnowymi i podotrzewnowymi warstwami, co wskazuje na rolę angiogenezy we wczesnym etapie rozwoju po implantacji (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Unaczynienie implantów endometrialnych prawdopodobnie jest jednym z najważniejszych czynników wzrostu i inwazji innej tkanki przez gruczoły endometrialne (Nisolle et al. 1993, Donnez et al. 1995). Trójwymiarowe przedstawienie sieci naczyniowej zlokalizowanej w miejscu połączenia między zmianami czerwonymi i otrzewną ujawniło główną rolę angiogenezy (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Obfite unaczynienie stromy sugerowało angiogenezę indukowaną przy świeżej implantacji przez czynniki wzrostu i cytokiny (Smith 1997). Jeden z tych angiogennych czynników wzrostu, VEGF-vascular endothelial growth factor, został wykryty w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą (Smith 1997). Badania immunohistochemiczne wykazały obecność czynników angiogennych w eutopowym i ektopowym ludzkim endometrium (Haining et al. 1991). W 1993 roku Ferriani et al. stwierdzili immunoreaktywność czynnika wzrostu fibroblastów w eutopowym i ektopowym endometrium, sugerującą jego rolę w proliferacji i angiogenezie normalnego i ektopowego ludzkiego endometrium. Hiperwaskularyzacja pozwala na dalszą implantację w podotrzewnowej tkance tłuszczowej (Donnez 1995). Po implantacji, prawdopodobnie ułatwionej przez defekt komórek NK (Oosterlynck et al. 1991), dalszy wzrost zmian zależy od powstawania nowych kapilar. Rozpuszczalne substancje zaangażowane w angiogenezę zostały wykryte w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą (Halme et al. 1988). Wydaje się logiczne, że czynniki

angiogenne, obecne w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą, ułatwiają wzrost implantów endometrialnych. Te czynniki angiogenne mogłyby być produkowane przez makrofagi otrzewnowe, wstecznie przenoszone komórki endometrialne krwi miesięczkowej i same ektopowe zmiany endometrialne (Halme et al. 1988). Została zaproponowana hipoteza, że implanty endometrialne wydzielają cytokiny, które rekrutują i aktywują makrofagi otrzewnowe (Khorram et al. 1993). Khorram et al. (1993) wykazał większą koncentrację cytokin w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą niż w normalnej grupie kontrolnej. Aktywowane makrofagi otrzewnowe mogłyby być ważnym źródłem otrzewnowej IL-8. Ryan et al. (1995) zwrócił uwagę na istotną korelację między stężeniem IL-8 w płynie otrzewnowym i stopniem endometriozy i zasugerował, że IL-8 jest ważnym czynnikiem angiogennym, który przyczynia się do patogenezy endometriozy przez ułatwianie neowaskularyzacji i proliferacji ektopowych implantów endometrialnych. Czerwone podobne do płomienia zmiany i gruczołowe wyrośla są prawdopodobnie pierwszym etapem wczesnej implantacji gruczołów i podścieliska (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Istotnie wyższe unaczynienie podścieliska i wskaźnik mitozy nabłonka w tych zmianach są odpowiedzialne za inwazję ektopowych miejsc przez gruczoły i podścielisko.

Z kolei oddzielenie gruczołów od czerwonych implantów endometrialnych wyjaśnione przez obecność matriksowych metaloproteinaz, mogłoby zapoczątkować ich implantację w innych miejscach otrzewnej jak w procesie przerzutowym (Kokorine et al. 1997). Wstępne dane Kokorine et al. wykazały obecność MMP w podścielisku czerwonych zmian przez cały cykl miesięczkowy, chociaż w eutopowym endometrium MMP są wykrywane tylko w czasie znacznego spadku progesteronu.

Po częściowym złuszczeniu pozostała czerwona zmiana zawsze ciągle odrasta aż do następnego złuszczenia, ale miesięczkowe złuszczenie w końcu powoduje reakcję zapalną prowokując proces skaryfikacji, w który włączony zostaje implant i staje się on zmianą czarną.

Ten proces skaryfikacji jest prawdopodobnie odpowiedzialny za redukcję unaczynienia, znajdującą odzwierciedlenie w znacznym spadku względnej powierzchni kapilar i podścieliska (Nisolle et al. 1993). W kilku przypadkach proces zapalny i późniejsze włóknienie powodują całkowity zanik unaczynienia ogniska endometrialnego i biała płytka starego kolagenu jest wszystkim, co pozostaje po ektopowym implancie (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Białe zmętnienia i żółto-brunatne zmiany są utajonymi stadiami endometriozy (Nisolle et al. 1993). Są one prawdopodobnie zmianami nieaktywnymi, które mogą być ciche przez długi czas.

Czerwone zmiany traktuje się jako wczesną endometriozę a czarne jako zaawansowaną (Nisolle et al. 1997, 1993, Donnez et al. 1995). Białe zmiany uważa się, za endometriozę wyleczoną lub nieaktywne lub utajone zmiany (Nisolle et al. 1993). Ta hipoteza potwierdza kliniczne okrycia Redwine'a (1987) i Goldstein'a et al. (1980), że czerwone zmiany poprzedzają inne, i że z czasem ich obecność zmniejsza się i są one zastępowane przez czarne a w końcu białe zmiany. Czerwone wybroczynowe zmiany są stwierdzane w okresie dojrzewania (Goldstein et al. 1980).

Złuszczenie i implantacja komórek endometrialnych jest procesem, który występuje w początkowej fazie wieku reprodukcyjnego. Fakt, że okres ten charakteryzuje się cyklami bezowulacyjnymi jest w zgodzie z hipotezą, że brak owulacji z niskim stężeniem progesteronu w płynie otrzewnowym jest sprzyjającym czasem na implantację endometriozy (Brosens et al. 1978).

Czarne zmiany rzadko wykazują typowe zmiany progestagenne. Kilku badaczy donosi, że 70% ognisk o cyklicznej formie podlega zmianom, które są uważane za synchroniczne (\pm 3dni) z eutopowym endometrium (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Bergqvist et al. 1984). Jest to prawdopodobnie spowodowane kilkoma podstawnymi wakuolami, które mogą być zaobserwowane w niektórych komórkach (<20%). Pomimo tego nie może to być zinterpretowane jako typowa zmiana sekrecyjna, ponieważ, aby uznać za zmianę sekrecyjną

musi być zaobserwowana w >50% komórek nabłonkowych i ponieważ podstawne wokuole mogą być także zaobserwowane w cyklach bezowulacyjnych czy przy nieobecności progesteronu (Ferenczy 1987, Mazur et al. 1995).

Porównanie zawartości receptorów sterydowych w endometriozie z eutopowym endometrium i ich cyklicznych zmian jest przedmiotem kontrowersji. Niezgodność między wynikami różnych badań może wynikać z wykorzystania różnych metod analizy.

W szczególności biochemiczne testy, które wymagają homogenatu tkanki nie uwidaczniają heterogenności w zawartości receptorów między gruczołami i podścieliskiem i między endometrium ekotopowym i eutopowym (Berqvist et al. 1993). To także może być wyjaśnione przez wybór implantów endometrialnych do badań; w większości badań, zarówno otrzewnowe jak i jajnikowe zmiany są analizowane łącznie. Metzger (1993) stwierdził, że zawartość receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) w implantach endometrialnych jest dobrze skorelowana z zawartością receptorów w eutopowym endometrium, chociaż tylko 13% implantów endometrialnych było histologicznie synchroniczne z odpowiadającym endometrium wewnątrzmacicznym. Sugeruje to, że na histologiczną transformację mają wpływ inne czynniki niż regulacja receptorów sterydowych. W ilościowych badaniach immunohistochemicznych cykliczne zmiany zostały zaobserwowane w eutopowym endometrium jak również czarnych zmianach (Nisolle et al. 1994). Zawartość receptorów estrogenowych w nabłonku gruczołowym i podścielisku spada istotnie na tej samej drodze w czasie fazy sekrecyjnej zarówno w ekotopowym jak i eutopowym endometrium. Ale zawartość receptorów estrogenowych była niższa w gruczołach endometrium czarnych zmian niż w eutopowym endometrium. Zawartość receptorów progesteronowych i ich cykliczne zmiany były podobne zarówno w endometrium jak i endometriozie, z wyjątkiem nabłonka gruczołowego w czasie późnej fazy sekrecyjnej, gdzie zaobserwowano w czarnych zmianach stale wysoką zawartość receptorów progesteronowych (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996).

Ogniska ektopowe są mniej lub więcej autonomiczne i nie są regulowane przez normalne mechanizmy kontrolne, regulujące maciczne gruczoły endometrialne i podścielisko. Dokładna przyczyna, dlaczego niektóre implanty lub komórki nie odpowiadają na leczenie hormonalne jest nieznana. Co najmniej cztery hipotezy zostały zaproponowane: [1] leki nie uzyskują dostępu do ognisk endometrialnych, ponieważ zwłóknienie otaczające ognisko zapobiega lokalnemu dostępowi, [2] komórki endometrialne mogą być genetycznie zaprogramowane, podczas gdy wpływy endokrynne wydają się być wtórne i zależne od stopnia zróżnicowania indywidualnych komórek; [3] mniej receptorów estrogenowych jest obecnych w ektopowym otrzewnowym endometrium, jeżeli porównać z endometrium eutopowym; i [4] różne mechanizmy regulacyjne endometrialnych receptorów sterydowych mogą powodować niedostateczną endokrynną zależność ponieważ receptory, aczkolwiek obecne, są biologicznie nieaktywne. Wg Nisolle et al. (1997) przetrwanie receptorów progesteronowych zarówno w nabłonku jak i podścielisku zmian endometrialnych może wyjaśnić względną nieskuteczność leczenia farmakologicznego i przyczynę, dlaczego endometrioza otrzewnowa może nawrócić szybko po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego (Evers 1987).

2.2. Endometrioza jajnikowa

Patogeneza typowej jajnikowej endometriozy jest źródłem kontrowersji. Zostały zaproponowane trzy modele wyjaśniające patogenezę typowej jajnikowej endometriozy (Tab.1).

Tab.1

Proponowane teorie histogenezy torbieli endometrialnych jajnika.

Badanie (Piśmiennictwo)			
Wsteczne miesiączkowanie			
Rok	Metaplazja	Zajęcie torbieli funkcjonalnej	Zrosty i wgłobienie
1919	Meyer		
1921		Sampson	
1957			Hughesdon
1992		Nezhat et al	
1994			Brosens et al.
1997	Nisolle i Donnez		
1998			Vercellini et al.
1999		Jain i Dalton	

Pierwszy artykuł Sampsona (1921) odnośnie tej jednostki wskazuje, że perforacja tak zwanej torbieli czekoladowej prowadzi do zrostów i do rozprzestrzenienia się endometriozы otrzewnowej. Odkrycia Hughesdon'a (1957) są sprzeczne z hipotezą Sampsona i sugerują, że zrosty nie są konsekwencją, lecz raczej przyczyną formowania się endometriom. Hughesdon zademonstrował przez seryjne preparaty jajnika zawierającego endometriomę, że 90% typowych endometriom formuje się przez wgłobienie kory po akumulacji tkanki miesiączkowej z krwawiących implantów endometrialnych, które są zlokalizowane na powierzchni jajnika i przylegają do otrzewnej.

Miejsce perforacji, jak opisywał Sampson (1921), mogłoby reprezentować stigmę wgłobiebnia. Obserwacje Brosens'a et al. (1994) oparte na owarioskopii i biopsjach in situ są w

zgodzie z hipotezą Hughesdon'a (1957). W 93% przypadków typowych endometriom pseudocysta formuje się przez akumulację tkanki miesiaczkowej ze złuszczejących się i krwawiących aktywnych implantów, która skutkuje postępującym wgłabianiem się kory jajnikowej (Brosens et al. 1994).

Inni badacze sugerują, że duże endometriomy mogą rozwinąć się jako wynik wtórnego zajęcia funkcjonalnej cysty jajnikowej przez proces endometriozy (Nezhat et al. 1992). Metaplazja wgłobionych komórek nabłonka jajnikowego mogłaby być odpowiedzialna za patogenezę endometriozy jajnikowej. Ta hipoteza oparta na metaplastycznym potencjale miednicznego mezotelium jest szeroko akceptowaną teorią patogenezы nabłonkowych guzów jajnika (Serov et al. 1973).

Chociaż usiłuje się sklasyfikować torbiele endometrialne w dalszym ciągu istnieje znacznego stopnia niepewność (Brosens et al. 1994, Nezhat et al. 1992). Donnez i Nisolle (1996) uważają, że endometrioza jest spowodowana przez metaplazję wgłobionego nabłonka pierwotnej jamy ciała (celomy). Ich argumenty są następujące:

1. Na swoim materiale stwierdzili, że 12% torbieli endometrialnych nie jest przytwierdzona do więzadła szerokiego i że teoria Hughesdon'a nie może wyjaśnić formowania się endometriom w tych przypadkach.
2. Nie było niczym niezwykłym znaleźć wielokomorowe endometriomy, które nie mogły być wyjaśnione przez teorię zrostów i przez krwawienie aktywnych powierzchniowych implantów przylegających do otrzewnej
3. Nabłonek pokrywający jajnik, którym jest mesotelium, może się wgłabiać do kory jajnika. Wgłobienie mesotelialnej warstwy pokrywającej jajnikową tkankę zostało opisane przez Motta et al. (1992) w zwierzęcych i ludzkich płodowych jajnikach i także zostało uwidocznione w ludzkich jajnikach dorosłych (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Nisolle i Donnez (1997)

w seryjnych preparatach jajnika często obserwowali wtręty mesotelium. Pod wpływem nieznanych czynników wzrostu, wtręty te mogą ulegać transformacji do wewnątrzjajnikowej endometriozy na drodze metaplazji.

4. Fakt, że stwierdzano pierwotne pęcherzyki w otoczeniu cyst endometrialnych pozostaje w zgodzie z tą hipotezą. Gdy mesotelium wgłabia się głęboko do jajnika pęcherzyki zlokalizowane w miejscu wgłobienia zostają wepchnięte razem z mesotelium
5. Główny argument jest oparty na obecności wgłobień nabłonka w ciągłości z tkanką endometrialną, która dowodzi teorii metaplazji (Nisolle 1996, Nisolle et al 1996, Donnez et al. 1996).
6. Inny ważny argument wiąże się z demonstracją zdolności ściany torbieli endometrialnej do wtórnego wgłobienia się do kory jajnika (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Donnez et al. 1996). Takie wtórne wgłobienie Nisolle i Donnez (1997) zaobserwowali w 33% swoich przypadków i reprezentuje tak zwaną wtórną endometriozę jajnikową, która tak właściwie jest wydłużeniem ściany torbieli endometrialnej.
7. Argumenty popierające tą hipotezę można także znaleźć w literaturze. Po pierwsze, endometriomy zostały opisane u pacjentek z zespołem Rokitanskyego-Küster-Hausera, które nie mają macicy i tym samym nie miesiączkują wstecznie (Serov et al. 1973). Po drugie, uważa się, że częste guzy nabłonkowe jajnika wywodzą się z nabłonka powierzchniowego pokrywającego jajnik i leżącego pod podścieliska (Serov et al. 1973).

Teoria Nisolle i Donnez'a różni się od teorii Hughesdon'a (1957) i Brosens'a (1994), którzy sądzą, że patogeneza typowej jajnikowej endometriomy może być wyjaśniona przez proces wywodzący się z wolnego powierzchniowego implantu, który jest unieruchomiony przez

zrosty. Miesiączkowe złuszczenie i krwawienie tego małego implantu skutkuje postępującym wgłobieniem kory jajnika i tworzeniem się pseudocysty. Wg Nisolle i Donnez'a endometrioma jest wynikiem metaplazji nabłonka pierwotnej jamy ciała (celomy) wgłobionego do kory jajnikowej (Donnez et al. 1996). Głęboko naciekająca jajnikowa endometrioza opisana przez Nisolle i Donnez'a jest tylko konsekwencją wgłobienia tkanki endometrialnej do jajnika i prawdopodobnie jest odpowiedzialna za nawroty jajnikowej endometriozy po wycięciu cysty lub waporyzacji (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Canis et al. 1993, Donnez 1987, Donnez et al. 1994, Nisolle et Donnez 1995).

2.3. Grudki adenomiotyczne

Inną formą choroby jest głęboko naciekająca endometrioza przegrody odbytniczopochwowej. W 1922 Sampson zdefiniował obliterację zatoki Douglasa jako „rozległe zrosty w zatoce Douglasa, obliterujące jej dolną część i łączące szyjkę lub dolną część macicy z rectum z gruczolakiem typu endometrialnego zajmującym szyjkę, macicę i prawdopodobnie także (w mniejszym stopniu) przednią ścianę rectum”. Koninckx i Martin (1992) sądzą, że grudka endometrialna przegrody odbytniczopochwowej jest konsekwencją głęboko naciekającej endometriozy. Ci badacze opisują trzy podtypy głębokiej endometriozy według głębokości naciekania. Sądzone, że grudka przegrody odbytniczopochwowej jest najgłębszą formą endometriozy i jest wynikiem naturalnej ewolucji endometriozy otrzewnowej u niektórych kobiet.

Wg Nisolle i Donnez'a (1997) grudka przegrody odbytniczopochwowej różni się od endometriozy otrzewnowej to znaczy ma inną patogenezę i sugerują, że odpowiada grudce adenomiotycznej powstającej z resztek müllerowskich na drodze metaplazji (Donnez et al. 1995, Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Donnez et Nisolle 1995, Donnez et al. 1995, Donnez et al.

1996). W macicy adenomioza jest częstym zjawiskiem, charakteryzującym się obecnością gruczołów i podścieliska w obrębie miometrium.

Adenomioza wykazuje różnorodną funkcjonalną odpowiedź na hormony jajnikowe. Proliferyjące gruczoły i podścielisko przeważnie są obserwowane w pierwszej połowie cyklu miesięczkowego. Adenomioza może nie odpowiadać na fizjologiczne poziomy progesteronu, a zmiany sekrecyjne w czasie drugiej połowy cyklu miesięczkowego są często nieobecne lub niecałkowite. Podobne histologiczne obserwacje mogą być poczynione na poziomie grudki endometrialnej odbytniczo-pochwowej, która jest, jak adenomioza, ograniczonym grudkowym agregatem mięśni gładkich, z aktywnym gruczołowym nabłonkiem i ubogim podścieliskiem. (Donnez et al. 1995, Donnez et Nisolle 1995, Donnez et al. 1996).

Inwazja mięśni gładkich przez aktywne gruczoły bez podścieliska dowodzi, że podścielisko nie jest konieczne do inwazji i że ta grudka różni się od endometriozy otrzewnowej, w której nabłonek gruczołów jest otoczony przez podścielisko typu endometrialnego (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996). Podobieństwo histologiczne do macicznej adenomiozy doprowadziło Nissole i Donnez'a (1997) oraz Brisens'a (1994) do sugestii, że tak zwana grudka endometrialna przegrody odbytniczo-pochwowej jest tym samym, co adenomioza lub grudka adenomiotyczna. Koekspresja wimentyny i cytokeratyny wskazuje na ścisły związek z ich mezodermalnym müllerowskim pochodzeniem (Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Donnez et al. 1996).

Istotnie niższa ekspresja wimentyny w nabłonku grudki w porównaniu ze zmianami czarnymi i eutopowym endometrium doprowadziła Nissole i Donnez do sugestii, że podobnie jak w otrzewnowych zmianach czerwonych niska ekspresja wimentyny może być związana z trendem w kierunku hiperplazji (Nakopoulou et al. 1990, Donnez et al. 1996). Inwazja mięśni gładkich przez komórki gruczołowe bez podścieliska jest często wyraźnie widoczna.

Nissole i Donnez opisali różnice obserwowane między otrzewnową i grudkową zmianą

i zasugerowali, że grudka nie jest konsekwencją głęboko naciekającej endometriozy, lecz rozwija się z resztek müllerowskich na drodze metaplazji (Donnez et al. 1995, Nisolle 1996, Nisolle et al. 1996, Donnez et al. 1996). Proliferacja mięśni gładkich i zwłóknienie są odpowiedzialne za grudkowy aspekt endometriozy zlokalizowanej w przegrodzie odbytniczopochwowej. Kliniczna diagnoza może być postawiona tylko wtedy, gdy proliferacja mięśni gładkich jest wystarczająca, aby została wyczuła w czasie badania pochwowego. Co najmniej dwie hipotezy mogą wyjaśnić proliferację mięśni gładkich: [1] ogniskom endometrialnym wciągającym mięśnie gładkie typowo towarzyszy proliferacja mięśni gładkich nadając im adenomiotyczny charakter podobny jak w adenomiozie macicy (Scully 1966); [2] podścielisko endometrialne może wykazywać metaplazję gładkokomórkową, jak zademonstrowano w obrębie ściany torbieli endometrialnej (Scully 1968). Nisolle i Donnez (1997) uważają, że pierwsza hipoteza jest bardziej wiarygodna. Obecność mięśni gładkich w organie dotkniętym endometriozą jest konieczna do proliferacji mięśni gładkich. Jeżeli gruczoły endometrialne zajmują przegrodę odbytniczopochwową, która zawiera mięśnie gładkie, proliferacja mięśni gładkich jest możliwa i powstaje w ten sposób grudka. Brak rozwoju zmiany po usunięciu grudki popiera hipotezę odnośnie przegrody odbytniczopochwowej jako punktu wyjścia (Donnez et al. 1995a i b).

Zawartość receptorów estrogenowych i progesteronowych w grudkach w czasie cyklu sugeruje, że nie są one prawdopodobnie regulowane przez steroidy. Bardzo niska zawartość receptorów estrogenowych w nabłonku gruczołowym i podścielisku w ciągu fazy folikularnej może wyjaśnić brak jakichkolwiek zmian sekrecyjnych w nabłonku gruczołowym grudki (Nisolle 1996, Donnez et Nisolle 1995, Donnez et al. 1995b). Hirama et Ochiai (1995) sugerują, że niski poziom receptorów estrogenowych był czynnikiem kluczowym w wyjaśnieniu niezgodności z fazą cyklu endometrium mimo normalnego poziomu progesteronu, ale redukcja receptorów progesteronowych mogłaby także powodować oporność na działanie progesteronu

i skutkować nieadekwatną transformacją sekrecyjną. Brak odpowiedzi na poziom progesteronu sugeruje, że różne mechanizmy regulacyjne steroidowych receptorów endometrialnych powodują niekompletną endokrynną zależność lub, że receptory są obecne, ale biologicznie nieaktywne (Laatikainen et al. 1983, Spirtos et al. 1985). Niska aktywność mitotyczna, niska zawartość receptorów steroidowych może być odpowiedzialna za relatywnie wolną ewolucję adenomiozy i słabą odpowiedź na leczenie farmakologiczne, co powoduje konieczność chirurgicznego wycięcia (Donnez et al. 1995).

Brak ewolucji zmiany odbytniczej po usunięciu grudki popiera hipotezę odnośnie pochodzenia z przegrody odbytniczo-pochwowej i mocno sugeruje, że nie jest konieczne wycięcie przedniej ściany odbytnicy w takich przypadkach. Jakkolwiek wycięcie grudki i śluzówki pochwy zlokalizowanej przed nią jest istotne z powodu obecności gruczołów endometrialnych w kontakcie z pochwą.

3. Parametry kliniczne

Objawy kliniczne związane z endometriozą zależą głównie od lokalizacji zmian oraz aktywności biologicznej schorzenia. Endometrioza u kobiet lokalizuje się najczęściej w jajnikach, więzadłach macicy, otrzewnej miednicy pokrywającej macicę, w przegrodzie odbytniczo-pochwowej, w jajowodach, jelicie esowatym, odbytnicy, wyrostku robaczkowym, pochwie, szyjce macicy, w trzonie macicy, pępku oraz bliznach powłok po chirurgicznym otwarciu jamy brzusznej, zwłaszcza w przypadku cięć cesarskich. Gonada jest jedynym miejscem gdzie endometrioza formować może duże guzy zwane „endometrioma”, lecz także może występować w postaci powierzchniowych ognisk. Na klasyczny obraz objawów podmiotowych składają się: bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*), przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej (*pelvipathia vegetativa*), bolesne stosunki (*dyspareunia*) i niepłodność

(*sterilitas*). Zaskakujące jest, że często występują bardzo burzliwe objawy w przypadku niewielkich ognisk endometriozy, a równocześnie bezobjawowy przebieg schorzenia notuje się w przypadkach znacznego zaawansowania i rozprzestrzenienia gruczolistości. Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne wyjaśnienie przyczyn tego zjawiska

4. Przeszłość położnicza

4.1. Endometrioza i poronienia samoistne

Wcześniejsze raporty (wcześniej przeglądane Wheeler et al. 1983, Metzger et al. 1986) podają współczynnik poronień samoistnych u pacjentek z endometriozą wynoszący od 22% (Petersohn 1970) do 52% (Groll 1984) i sugerują związek między endometriozą i poronieniami samoistnymi. Te odkrycia wydawały się być w zgodzie ze zwiększoną częstością defektów fazy lutealnej opisywanego wśród pacjentek z endometriozą (Brosens et al. 1978, Ayers et al. 1987). W odróżnieniu inni autorzy podają znacznie niższy współczynnik poronień samoistnych, 10-14% (Devereux 1963, Buttram Jr 1979) podobny do oczekiwanego w ogólnej populacji. Wszystkie te badania są retrospektywne i niekontrolowane.

Późniejsze badania z grupą kontrolną są kontrowersyjne. Podczas gdy większość z nich nie stwierdziła istotnych różnic we współczynniku poronień samoistnych między endometriozą i grupą kontrolną (Kirshon et al. 1989, FritzSimmons et al. 1987, Candiani et al. 1991, Pittaway et al. 1988a), w jednym badaniu stwierdzono istotnie wyższy współczynnik poronień samoistnych (Pittaway et al. 1988b), podczas gdy w innym był niższy (Zhou et al. 1995). Liczne z tych badań kontrolnych mają kilka metodologicznych niedociągnięć dotyczących heterogeniczności między przypadkami badanymi i grupą kontrolną, analizy współczynnika poronień przed zdiagnozowaniem endometriozy, braku przedstawicieli populacji generalnie

niepłodnej. (Candiani et al. 1991, Pittaway et al. 1988b, Zhou et al. 1995). Tylko w trzech badaniach kontrolnych grupa badana i kontrolna są porównywalne i homogeniczne (Kirshon et al. 1989, FritzSimmons et al. 1987, Pittaway et al. 1988a) i wszystkie trzy podają taki sam współczynnik poronień samoistnych w i bez endometriozy. Dwa z nich dotyczą specyficznej populacji [wieloródki (Kirshon et al. 1989)], subkliniczne utraty ciąży (Pittaway et al. 1988a)], co powoduje wątpliwości, czy ten wynik może zostać uogólniony. Dodatkowo późniejsze doniesienia wykluczyły związek między defektem fazy lutealnej i endometriozą (Matorras et al. 1996, Li TC et al. 1991).

Pittaway et al. dokonywał pojedynczego pomiaru hCG u kobiet niepłodnych w czasie późnej fazy lutealnej, aby ustalić częstość poronień subklinicznych i czy ta częstość jest zwiększona u kobiet z endometriozą. Częstość poronień subklinicznych w całej badanej populacji niepłodnych kobiet wynosiła 0,8%. U kobiet z endometriozą częstość poronień subklinicznych wynosiła 0,9%, a różnica nie była istotna statystycznie w porównaniu z innymi podgrupami niepłodnych kobiet. Sugeruje to, że subkliniczne poronienia nie są przyczyną niepłodności ani w niepłodnej populacji jako całości ani w podgrupie kobiet z endometriozą. (Pittaway 1988a)

Należy podkreślić, że we wszystkich wcześniej wspomnianych badaniach z wyjątkiem jednego (Pittaway et al. 1988a), współczynnik poronień samoistnych był badany retrospektywnie po zdiagnozowaniu endometriozy. Matorras et al. (1995) stwierdzili taki sam współczynnik poronień samoistnych u kobiet niepłodnych przed laparoskopią, w czasie, której endometrioza została zdiagnozowana lub wykluczona. Jakkolwiek, nie jest możliwe ustalenie czy endometrioza już była obecna, kiedy nastąpiło poronienie a nawet czy poronienie nie mogłoby sprzyjać rozwojowi endometriozy.

Matorras et al. (1995, 1996a i b) porównywali dwie duże grupy kobiet niepłodnych

(z i bez endometriozy), których kliniczna i epidemiologiczna charakterystyka i związane czynniki niepłodności były bardzo podobne. W ten sposób liczne czynniki, które mogłyby wpłynąć na współczynnik poronień samoistnych, takie jak wiek i towarzyszące okoliczności zostały wykluczone, jak również możliwość różnego follow-up'u. Dodatkowo, obserwowali swoją populację prospektywnie od czasu zdiagnozowania endometriozy. Jakkolwiek ich badanie ciągle ma kilka metodologicznych problemów: fakt, że zarówno niepłodne kobiety z i bez endometriozy otrzymywały leczenie uzupełniające nie pozwala na ustalenie wpływu tego leczenia, jeżeli istnieje, na współczynnik poronień. Leczenie uzupełniające (nie endometriozy) było podobnie rozłożone w obu populacjach i nie wydaje się by miało jakiś wpływ na współczynnik poronień samoistnych. Stwierdzili współczynnik poronień 20,96% wśród kobiet niepłodnych z endometriozą, nieco wyższy niż zwykle stwierdzany w ogólnej populacji. Jakkolwiek obie częstości są trudno porównywalne ze względu na istniejące różnice dotyczące wieku kobiet, towarzyszącego leczenia i follow-up'u. Jeżeli współczynnik poronień był analizowany u niepłodnych kobiet z i bez endometriozy nie stwierdzono istotnych różnic (20,96% vs. 16,94%). Jeżeli współczynnik poronień samoistnych był wyrażony na pacjentkę, wyniki były podobne (7,47% vs. 5,74%). W ich badaniu prospektywnym bardziej zaawansowane stadia AFS nie były związane ze wzrostem współczynnika poronień samoistnych, co pozostaje w zgodzie z trzema wcześniejszymi raportami dotyczącymi historii poronień przed zdiagnozowaniem endometriozy (Matorras et al. 1995, Groll 1984, Pittaway et al. 1988b), chociaż inne donoszą o zwiększonej częstości w umiarkowanych stadiach (Wheeler et al. 1983). Jeżeli endometrioza powoduje poronienia, należałoby oczekiwać, że im cięższe stadium, tym wyższy współczynnik poronień samoistnych, co nie zostało potwierdzone w żadnym badaniu.

Pittaway et al. badali retrospektywnie związek między endometriozą a poronieniami samoistnymi. Częstość poronień samoistnych u kobiet z endometriozą była istotnie wyższa niż

w grupie kobiet płodnych bez endometriozy i w grupie kobiet z niepłodnością jajowodową. Nie stwierdzili korelacji między stopniem endometriozy a częstością poronień samoistnych. Po leczeniu częstość poronień spontanicznych istotnie spadła zarówno u kobiet z endometriozą jak i niepłodnością jajowodową, ale te wartości nie różniły się statystycznie istotnie od siebie. Stwierdzili, że wysoki współczynnik poronień samoistnych jest cechą charakterystyczną dla innych podgrup kobiet z wtórną niepłodnością a nie ściśle kobiet z endometriozą, i że większość spontanicznych poronień związanych z endometriozą nie jest spowodowana przez to schorzenie. (Pittaway et al. 1988b).

W grupie badanej przez Wheelera'a 34% ciąż poczętych przed konserwatywnym zabiegiem chirurgicznym u pacjentek z endometriozą kończyło się poronieniem spontanicznym. Stopień II (mild) endometriozy był związany ze znacznie wyższym współczynnikiem poronień (49%) niż III (moderate) (25%) i IV (severe) (24%). Po operacji tylko 9% ciąż zakończyło się spontanicznym poronieniem. U pacjentek z pierwotną niepłodnością 13% ciąż poczętych po operacji kończyło się poronieniem. Pooperacyjny współczynnik poronień nie różnił się istotnie między stopniami ciężkości endometriozy (Wheeler 1983).

Liczne badania donoszą o normalizacji współczynnika poronień samoistnych po leczeniu chirurgicznym endometriozy (Petersohn 1970, Wheeler et al. 1983, Groll 1984, Metzger et al. 1986, Devereux 1983, Barbieri 1982), albo danazolem (Groll 1984) lub kombinacją obu (Olive 1989). Jakkolwiek, porównanie przed i po leczeniu ma kilka metodologicznych niedociągnięć: możliwość niepotwierzonego poronienia przed leczeniem, różny follow-up (różna długość okresu przed i po leczeniu), możliwość terapeutycznego efektu procedur diagnostycznych i regresji. W raporcie Grolla 52% ciąż u pacjentek z nieleczoną endometriozą skończyło się poronieniem, 12% w grupie leczonych chirurgicznie a 7% w grupie leczonych danazolem. Wg tych danych farmakologiczne lub chirurgiczne leczenie endometriozy zmniejsza istotnie współczynnik poronień. (Groll 1984). Metzger et al.(1986) donosili o dramatycznej redukcji

współczynnika poronień samoistnych po konserwatywnej chirurgii, ale także bez leczenia. Dla całej badanej populacji występowanie poronień przed rozpoznaniem schorzenia wynosiło 63,1%, po leczeniu zachowawczym odsetek zmniejszył się do około 19%. Po leczeniu chirurgicznym u analizowanych 32 pacjentek nie odnotowali poronienia i to niezależnie od zaawansowania endometriozy. U pacjentek po diagnostycznej laparoskopii tylko (expectant management) współczynnik poronień spadł do 16,7% w lekkiej postaci endometriozy – stopień II (mild) i 21,3% w umiarkowanej- stopień III (moderate). Zaś w postaci ciężkiej - stopień IV – pacjentki nie zachodziły w ciążę w przeciwieństwie do 11 pacjentek o tym stopniu nasilenia schorzenia, które urodziły, ale po leczeniu zabiegowym. To sugeruje, że współczynnik poronień samoistnych w grupie nieleczonej może nie być tak wysoki jak wcześniej donoszono i może się nie różnić istotnie od współczynnika w ogólnej populacji (Metzger et al. 1986).

Wprawdzie Olive et al.(1982) donoszą o znacznym spadku współczynnika poronień po leczeniu chirurgicznym, ale mają wątpliwości odnośnie słuszności tego stwierdzenia. Telimaa (1988) w prospektywnym i randomizowanym badaniu nie stwierdziła istotnych różnic we współczynniku poronień po leczeniu farmakologicznym lub podaniu placebo, ale mało przypadków było badanych i prawie połowa przeszła wcześniej konserwatywne leczenie chirurgiczne. Tak, więc dostępna literatura nie wskazuje na redukcję współczynnika poronień samoistnych w endometriozie po leczeniu. W zgodzie z tym w nierandomizowanym eksperymencie Matorras'a nie stwierdzono różnic we współczynniku poronień samoistnych w stopniu I endometriozy bez leczenia lub tylko po leczeniu farmakologicznym.

Wg badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego we Włoszech i US nieródki mają zwiększone ryzyko endometriozy (Cramer et al. 1986; Parazzini et al. 1989, 1995).

Parazzini et al. badali związek między historią spontanicznych i indukowanych poronień a ryzykiem endometriozy. Badano kobiety z pierwotną lub wtórną niepłodnością oraz PPSem,

wymagające laparoskopii. Wykorzystując kobiety, które nie podawały spontanicznego poronienia jako grupę kontrolną ryzyko względne endometriozy wynosiło 0,3 (95% CI 0,2-0,7) u tych, które podawały, co najmniej jedno poronienie. Podobnie wykorzystując kobiety, które nie podawały poronienia indukowanego RW endometriozy wynosiło 0,3 (95 CI 0,2-0,6) u kobiet, które przeszły jedno lub więcej poronień indukowanych. Te dane są zgodne w obu wskazaniach do laparoskopii. Stwierdzenie zmniejszonego ryzyka endometriozy u kobiet po poronieniach indukowanych może być wyjaśnione przez większą płodność tych kobiet. To sugeruje, że niepłodność bardziej niż ciąża może być związana z ryzykiem choroby - RW endometriozy dla grupy pacjentek niepłodnych 0,4 (95% CI 0,2-0,8). W dodatku nie stwierdzili związku między poronieniami i ryzykiem endometriozy, co sugeruje, że endometrioza nie jest związane ze spontanicznymi poronieniami. (Parazzini et al. 1998).

W programach wspomaganego rozrodu kilka badań wykazało, że liczba i jakość oocytów, współczynnik zapłodnienia, współczynnik implantacji na zarodek może być zredukowany u kobiet z endometriozą, ale te obserwacje nie zostały potwierdzone przez innych badaczy (Vercammen 2000).

4.2. Endometrioza i niepłodność

Związek między endometriozą i niepłodnością jest złożony i kontrowersyjny. Każdy aspekt zdolności reprodukcyjnych u kobiet z endometriozą był badany i rzekomo ograniczony. Chociaż zaawansowane stopnie endometriozy mogą manifestować się łatwo stwierdzanymi czynnikami niepłodności, takimi jak zniekształcenie/niedrożność jajowodów mechanizm leżący u podłoża ograniczenia zdolności reprodukcyjnych u kobiet z minimalną i łagodną endometriozą jest bardziej subtelny. Badając niepłodność współczynnik chorobowości z powodu endometriozy stwierdzonej w czasie laparoskopii przewyższył ten w płodnej grupie kontrolnej (21-47% vs.

<5%) (Drake et al 1980, Hassan 1976, Strathy et al. 1982). Kiedy dwa lub więcej lat później wykonywano ponowną laparoskopię 20% kobiet, u których poprzednio nie stwierdzono zmian makroskopowych w obrębie miednicy mniejszej i poza tym niewyjaśnioną niepłodnością miała makroskopową endometriozę (Pepperell et al. 1985).

Duże trudności w zrozumieniu prawdziwego związku między endometriozą i niepłodnością wynikają z nielicznych wzorów badań, małej liczby i niestandardyzowanych kryteriów doboru podmiotów badań (Holt and Weiss 2000). Dodatkowo, w czasie laparoskopii second-look można stwierdzić, że zdiagnozowana laparoskopowo endometrioza uległa spontanicznie częściowej lub całkowitej regresji (Harrison and Barry-Kinsella 2000). W końcu, wiele badań nie uwzględnia w swojej analizie stopnia i/lub wcześniejszego leczenia, takiego jak cystektomia z powodu jajnikowej endometriozy.

Niemniej jednak, sporo ostatnich danych sugeruje, że cztery główne czynniki przyczyniają się do niepłodności związanej z endometriozą. Są to: zaburzona folikulogeneza, zaburzone zapłodnienie, czynniki immunologiczne oraz zaburzona implantacja (Tab.2).

Tab.2

Potencjalne czynniki w niepłodności związanej z endometriozą***Zaburzona folikulogeneza***

↓rezerwy jajnikowej	Chang et al. 1997, Minguez et al. 1997, Nakahara et al. 1998, Yanushpolsky et al. 1998, Dokras et al. 2000, Hock et al. 2001
↑długości fazy folikularnej	Doody et al. 1988, Cahill et al. 1997
↓estrogenów, LH	Cheesman et al 1982, Tummon et al 1988, Bancroft et al 1992, Cahill et al. 1995, Cahill and Hull 2000
↑apoptozy komórek ziarnistych	Nakahara et al. 1997, 1998, Toya et al. 2000

Zaburzone zapłodnienie

↓zapłodnienia (naturalne cykle)	Cahill et al. 1997
↓zapłodnienia (cykle IVF)	Harlow et al. 1996, Hull et al. 1998, Bergendal et al. 1998, Pal et al. 1998, Azem et al. 1999
↓łączenia z osłonką przezroczystą	Aeby et al. 1996, Qiao et al. 1998

Czynniki zapalne w płynie otrzewnowym

↑fagocytozy spermy	Jha et al. 1996
↓ruchliwości spermy	Oral et al. 1996a, Pillai et al. 1998, Mathur 2000
↑embriotoksyczności	Martinez-Roman et al. 1997
↓endometrialnej $\alpha_v\beta_3$ i LIF	Illera et al. 2000

Zaburzenie implantacji

↓współczynnika zapłodnienia po IVF	Yovich et al. 1985, O'Shea et al. 1985, Matson and Yovich 1986, Simon et al. 1994, Arici et al. 1996, Pellicer et al. 1998
↓HOXA 10, HOXA 11	Taylor et al. 1999
↓Integriny $\alpha_v\beta_3$	Lessey et al. 1994
Subendometrialna ekspansja	Leyendecker et al. 1998, Kunz et al. 2000
LIF (Leukemia inhibitory factor) – białaczkowy czynnik hamujący wzrost IVF (in vitro fertilization) – zapłodnienie in vitro	

4.2.1. Zaburzona folikulogeneza

Kilka badań wykazało zmniejszoną rezerwę jajnikową i zwiększone zapotrzebowanie na gonadotropiny u kobiet z endometriozą (Chang et al. 1997, Minguez et al. 1997, Dokras et al. 2000). Niezależnie od wieku, bardziej zaawansowane stadia endometriozy są związane

z postępującym zmniejszeniem rezerwy jajnikowej (Hock et al. 2001). Endometriomy zmniejszają wrażliwość jajników na gonadotropiny (Nakahara et al. 1998, Yanushpolsky et al. 1998, Al.-Azemi et al. 2000). Do końca nie zostało wyjaśnione czy zmniejszenie rezerwy jajnikowej jest bezpośrednią konsekwencją zaawansowanej endometriozy czy przynajmniej częściowo następstwem jatrogennym wcześniejszej chirurgicznej interwencji.

Sugeruje się, że subtelne zmiany w produkcji hormonów sterydowych mogą przyczyniać się do ograniczenia płodności u kobiet z endometriozą. Kilka badań wiąże endometriozę ze znacznym wydłużeniem fazy folikularnej (Doody et al. 1988, Cahill et al. 1997), zmniejszonym wydzielaniem estrogenów i hormonu luteinizującego (Cheesman et al 1982, Tummon et al 1988, Bancroft et al 1992 Cahill et al 1995, 1997). Udokumentowano zmniejszony przedowulacyjny poziom estradiolu, zmniejszony poziom estradiolu i progesteronu we wczesnej fazie lutealnej, co sugeruje nieodłączne zaburzenie funkcji pęcherzyków (Cahill and Hull 2000). Inne badania nie potwierdziły tego (Burns and Schenken 1999). Co więcej, nie wykazano, aby zmiany w pęcherzykowej sterydogenezie korelowały z jakością oocytów/embrionów (Pellicer et al 1998, Akande et al 2000). Uwzględnivszy to wszystko profile hormonów sterydowych nie wydają się przyczyniać w sposób istotny do ograniczenia płodności związanego z endometriozą.

Ostatnio sugeruje się, że upośledzenie cyklu komórkowego w komórkach ziarnistych może mieć decydujący wpływ na folikulogenezę u kobiet z endometriozą. Większe współczynniki apoptozy zostały udokumentowane w komórkach ziarnistych uzyskanych od kobiet z endometriozą w porównaniu z komórkami uzyskanymi od pacjentek poddanych zapłodnieniu in vitro (IVF) z powodu czynnika jajowodowego, czynnika męskiego czy niepłodności idiopatycznej (Toya et al. 2000). Co więcej wykazano, że ilość ciałek apoptycznych zwiększa się ze wzrastającym stopniem endometriozy (Nakahara et al. 1998), a ciałka apoptyczne komórek ziarnistych korelują z jakością oocytów (Nakahara et al. 1997).

Produkcja czynników wzrostu i cytokin płynu pęcherzykowego jest także zmieniona u kobiet z endometriozą (Tab.3). W naturalnych cyklach poziomy interleukiny 6 (IL-6) są podniesione, podczas gdy poziomy naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF) obniżone (Pellicer et al. 1998). Dodatkowo, produkcja zapalnych cytokin, takich jak IL-1 β , IL-8 i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) przez komórki ziarniste może być zwiększona u kobiet z endometriozą (Carlberg et al. 2000). Poziomy TNF- α w płynie pęcherzykowym są skorelowane z niską jakością oocytów (Lee et al. 2000). Spekuluje się, że indukowane przez cytokiny środowisko prozapalne może zaburzać zapłodnienie oocyta.

Tab. 3

Parakryne zmiany w płynie pęcherzykowym w endometriozie

↑IL-1 β	Carlberg et al. 2000
↑IL-6	Pellicer et al. 1998
↑IL-8	Carlberg et al. 2000
↑TNF- α	Carlberg et al. 2000
↑MCP-1	Oral et al. 1996b
↑Endotheliny-1	Abae et al. 1994
↑komórek NK, limfocytów B, monocytów	Lachapelle et al. 1996
↑proliferaacji komórek podścieliska endometrium	Bahtiyar et al. 1998
↓VEGF	Pellicer et al. 1998

IL (intrerleukin) - interleukina

TNF (tumor necrosis factor) czynnik martwicy nowotworów

MCP (monocyte chemotactic protein) proteina chemotaktyczna monocytów

VEGF (vascular endothelial growth factor) – naczyniowy czynnik wzrostu

Podsumowując, wszystkie te czynniki doprowadziły do hipotezy, że skutkiem zmian w pęcherzykach u kobiet z endometriozą mogą być oocyty a ostatecznie embriony o niższej jakości (Pellicer et al. 2000). W świetle tej hipotezy defekt oocytów może być bezpośrednią przyczyną zaburzeń zapłodnienia i implantacji.

Istotnie jakość embrionów wydaje się być upośledzona u kobiet z endometriozą. Zwiększona ilość odbiegających od normy jądrowych i cytoplazmatycznych zjawisk została zidentyfikowana w embrionach kobiet z endometriozą (Brizek et al. 1995). Zredukowana ilość blastomerów, częstsze zahamowanie wzrostu embrionów i ostatecznie obniżony współczynnik implantacji i ciąży został wykazany u kobiet z endometriozą (Pellicer et al. 1995).

4.2.2. Zaburzony proces zapłodnienia

W naturalnych cyklach endometrioza jest związana ze zredukowanym współczynnikiem zapłodnienia (Cahill et al. 1997). Wpływ ludzkiego płynu pęcherzykowego na zdolność plemników do wiązania się z osłonką przezroczystą był badany u kobiet z endometriozą (Qiao et al. 1998). Plemniki inkubowane z płynem pęcherzykowym od kobiet z endometriozą wykazywały w znacznym stopniu zmniejszoną zdolność do łączenia się z osłonką przezroczystą niż plemniki inkubowane z próbkami płynu pęcherzykowego od kobiet z jajowodowym czynnikiem niepłodności. Dodatkowo, nasienie zmieszane z płynem otrzewnowym od kobiet z endometriozą słabo spełnia swoje zadanie w teście penetracji nasienia do pozbawionych osłonki przezroczystej komórek jajowych chomików (Aeby et al. 1996). Jeżeli stosowano inseminację nasieniem dawcy z powodu męskiego czynnika niepłodności, zredukowany współczynnik zapłodnienia został wykazany u kobiet z endometriozą (Bordson et al. 1986, Jansen et al. 1986, Rodriguez-Escudero et al. 1988, Barrat et al. 1990).

W cyklach IVF kilka (Hull et al. 1998, Bergendal et al. 1998, Harlow et al. 1996), ale nie wszyscy (Gerber et al. 1995, Arici et al. 1996) badacze donoszą o zredukowanym współczynniku zapłodnienia u kobiet z endometriozą. Retrospektywne, niekontrolowane badanie wpływu stopnia endometriozy na wyniki IVF wykazało, że pacjentki ze stopniem III-IV endometriozy mają w znacznym stopniu zredukowany współczynnik zapłodnienia w porównaniu

z pacjentkami z łagodniejszą endometriozą (Pal et al. 1998). Inne porównanie pacjentek ze stopniem III-IV endometriozy z pacjentkami z jajowodowym czynnikiem niepłodności (Azem et al. 1999) podtrzymuje koncepcję, że wzrastający stopień endometriozy koreluje odwrotnie z potencjałem zapłodnienia.

Duża retrospektywna analiza 980 cykli po śródcytoplazmatycznym wstrzyknięciu spermy (ICSI) z powodu męskiej niepłodności nie wykazała niepomyślnych wyników u kobiet z endometriozą (Minguez et al. 1997). Nie było różnic we współczynniku zapłodnienia, współczynniku implantacji oraz współczynniku ciąży między 101 cyklami u kobiet z endometriozą i w pozostałych 879 cyklach. Takie dane niebezpośrednio sugerują, że ICSI może być pożyteczną techniką, przy pomocy której można pokonać defekt zapłodnienia u wybranych kobiet z endometriozą.

4.2.3. Czynniki zapalne w płynie otrzewnowym

Wpływ zmian w płynie otrzewnowym na płodność kobiet z endometriozą był gruntownie badany (Mulayim and Arici 1999, Selam and Arici 2000). Na modelach mysich wykazano, że płyn otrzewnowy od niepłodnych pacjentek z endometriozą zmniejsza współczynnik implantacji jak również markery endometrialnej wrażliwości takie jak białaczkowy czynnik zahamowania wzrostu oraz integryna $\alpha_v\beta_3$ (Illera et al. 2000). Wykazano, że próbki surowicy i płynu otrzewnowego od kobiet z endometriozą mają działanie embriotoksyczne na mysie dwukomórkowe embriony (Martinez-Roman et al. 1997). Ta embriotoksyczność nie była widoczna, jeżeli surowica lub płyn otrzewnowy był pobrany od płodnych kobiet z endometriozą lub od kobiet z niewyjaśnioną przyczyną niepłodności.

Reakcja autoimmunologiczna na endometrialne i jajnikowe antygeny była opisywana

u kobiet z endometriozą. Do endometrialnych autoantygenów należą transferyna i alpha-2-HS-glikoproteina. Przeciwciała do tych dwóch antygenów zwykle występują w płynie otrzewnowym u kobiet z endometriozą i wykazano, że hamują ruchliwość spermy *in vitro* (Pillai et al. 1998, Mathur 2000). W dodatku otrzewnowe makrofagi u niepłodnych kobiet z endometriozą są wyjątkowo liczne i wykazują większą zdolność fagocytozowania spermy niż makrofagi otrzewnowe od kobiet bez endometriozy (Jha et al. 1996).

Ostatnie badanie nie stwierdziło różnic w obecności przeciwciał przeciwko osłonce przezroczystej oraz spermie zarówno w surowicy jak i płynie otrzewnowym od niepłodnych kobiet z endometriozą, kobiet płodnych z endometriozą czy w płodnej grupie kontrolnej (Szczepańska et al. 2001). Badanie nie stwierdziło ograniczenia ruchu spermy i funkcjonalnej charakterystyki przy inkubacji z płynem otrzewnowym od pacjentek z endometriozą (Sharma et al. 1999). Kilka niezgodności w tych danych może wynikać z różnic w doborze przypadków. W innym badaniu stwierdzono, że płyn otrzewnowy od kobiet z średnią i ciężką endometriozą w istotnym stopniu zmniejsza ruchliwość spermy, ale nie płyn otrzewnowy od kobiet z minimalną i łagodną endometriozą (Oral et al. 1996a)

4.2.4. Zaburzona implantacja

Kilka badań sugeruje zaburzenie implantacji u kobiet z endometriozą (Simon et al. 1994, Arici et al. 1996, Pellicer et al. 1998). Może być to spowodowane wewnętrznymi defektami w obrębie macicy, zewnętrznymi czynnikami takim jak płyn otrzewnowy albo same embriony.

Zwolennicy koncepcji, że endometrioza jest przede wszystkim chorobą macicy skupili się na funkcji jednostki endometrialno-podendometrialnej tzw. archimetra (Leyendecker et al. 1998). Archimetra to jednostka funkcjonalna, kontrolowana przez jajnik, w której skład wchodzi

endometrium i podendometrialna warstwa mięśni. Pozostałe dwie warstwy mięśni to neometra. Ci badacze donoszą o naciekowej ekspansji podendometrialnego miometrium u kobiet z endometriozą, widocznej zarówno w wysokorozdzielczej dopochwowej sonografii jak i obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI) (Kunz et al. 2000). Sugerują oni, że naciekowy wzrost elementów archimetra do neometra macicy jest charakterystyczny dla endometriozy i że ten proces wyjaśnia ograniczenie płodności związane z łagodną i umiarkowaną chorobą.

Inni badali molekularne markery endometrialnej wrażliwości u kobiet z endometriozą. Nieprawidłowa ekspresja HOXA10 i HOXA11, genów istotnych dla implantacji została udokumentowana w środkowej fazie lutealnej u kobiet z endometriozą (Taylor et al. 1999). Dodatkowo donoszono, że specyficzne dla okna implantacyjnego integryny, jak $\alpha_v\beta_3$ są nieobecne u kobiet z endometriozą (Lessey et al. 1994). Brak ekspresji $\alpha_v\beta_3$ proponowano jako użyteczny test skryningowy dla endometriozy. Niestety inni badacze nie stwierdzili różnic w ekspresji $\alpha_v\beta_3$ między kobietami z i bez endometriozy (Hii and Rogers 1998).

Alternatywnym wyjaśnieniem obniżonego współczynnika implantacji jest po prostu ograniczona jakość oocytów/embrionów. Kilka badań było przeprowadzonych na cyklach z oocytami od dawców (oocyte donor cycles) aby zbadać tą możliwość. Po pierwsze porównywano dawców oocytów z endometriozą z biorcami oocytów z endometriozą (Simon et al. 1994). To badanie wykazało zredukowany współczynnik ciąży i implantacji, jeżeli oocyty pochodziły od dawców z endometriozą, ale normalne współczynniki, jeżeli biorcy mieli endometriozę. Zostało to potwierdzone przez tych samych badaczy w badaniu, w którym oocyty od zdrowych dawców zostały podzielone między różnych biorców z i bez endometriozy (Diaz et al. 2000). Biorcy w tym badaniu ze stopniem III-IV endometriozy mieli takie same współczynniki zapłodnienia jak grupa kontrolna. Wreszcie duża retrospektywna analiza 239 biorców oocytów nie wykazała niekorzystnego wpływu na współczynnik zapłodnienia nawet, jeżeli biorcy zostali podzieleni powtórnie według stopnia endometriozy (Sung et al. 1997).

Te badania jasno dowodzą, że endometrioza nie wpływa na współczynnik zapłodnienia u biorców oocytów. Aczkolwiek jest rozropne wziąć pod uwagę różnice między naturalnymi cyklami i cyklami biorców. Biorcy są zwykle leczeni analogami GnRH i korzystają z wysokiej jakości oocytów. Tak więc subtelne ograniczenie wrażliwości/zdolności do przyjmowania macicy w naturalnych cyklach może być przewyżnione przez dobrej jakości oocyty, przeleczenie biorców analogami GnRH i/lub uważnie kontrolowanymi poziomami estrogenów w czasie cyklu leczenia.

Endometrioza może powodować ograniczenie płodności z wielu różnych powodów. Folikulogeneza jest często ograniczona, szczególnie w zaawansowanych stopniach endometriozy. Niskiej jakości oocyty mogą ograniczać zarówno współczynnik implantacji jak i zapłodnienia. Zarówno zapalne środowisko płynu pęcherzykowego i otrzewnowego może także przyczyniać się do zaburzenia zapłodnienia/implantacji. W końcu jeżeli chcemy lepiej zrozumieć mechanizm niepłodności związanej z endometriozą konieczne są lepsze wzory badań i uważny dobór podmiotów badań. W chwili obecnej dobrej jakości oocyty szczególnie u pacjentek z zaawansowaną endometriozą mogą pomóc pokonać opisane powyżej zaburzenia.

4.3. Endometrioza i wyniki położnicze

Chociaż endometrioza jest ważną przyczyną niepłodności, wydaje się, że nie wpływa na wyniki położnicze u kobiet, którym udało się zająć w ciążę. Podczas gdy wiadomo, że u pacjentek z endometriozą obserwuje się zredukowany współczynnik ciąży na transfer embrionu podczas IVF, zredukowany współczynnik ciąży na cykl, zredukowany współczynnik implantacji jest mało danych dotyczących wyników położniczych. Kortelahti et al. 2003 porównywali przebieg i wynik ciąży u 137 kobiet z endometriozą i w tak samo liczebnej grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic statystycznych w czynnikach ryzyka reprodukcyjnego

u kobiet z endometriozą i w grupie kontrolnej. Średnia waga urodzeniowa wśród tych, które urodziły o czasie (>37 tygodnia ciąży) wynosiła 3547+/-456g w grupie badanej natomiast w grupie kontrolnej 3600+/-542. Średnia waga łożyska była porównywalna w obu grupach. Przebieg ciąży i wyniki położnicze były podobne w obu grupach. Wyniki te sugerują, że nie ma potrzeby wzmożonego nadzoru płodu u kobiet z endometriozą.

II. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena przeszłości położniczej kobiet leczonych z powodu endometriozy w zależności od:

a. stopnia zaawansowania wg rAFS

- I-II
- III-IV

b. lokalizacji

- endometrioza otrzewnowa
- endometrioza jajnikowa
- endometrioza przegrody odbytniczo-pochwowej

c. postaci

- torbiele endometrialne
- ogniska endometriozy na powierzchni jajnika i innych narządach miednicy

d. wieku, w którym postawiono diagnozę

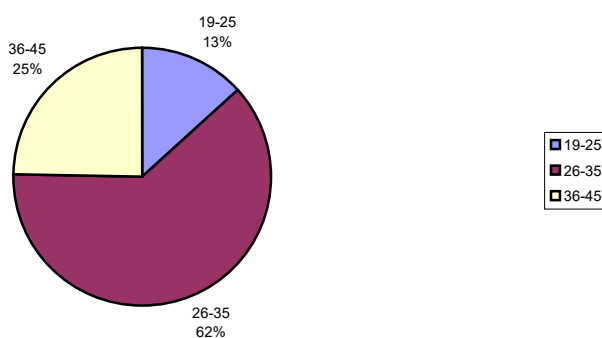
- 19-25
- 26-35
- 36-45

III. MATERIAŁ I METODYKA

Badanie zostało przeprowadzone retrospektywnie na grupie 150 kobiet w wieku od 19 do 45 roku życia hospitalizowanych w Oddziale Klinicznym Kliniki Ginekologii i Niepłodności w latach 2000-2003, u których w czasie laparoskopii stwierdzono endometriozę.

Średni wiek pacjentek wynosił 31,44 lata w przedziale od 20 do 45. 20 pacjentek [13% (20/150)] było w przedziale wieku od 19 do 25 lat, 93 [62% (93/150)] w przedziale wieku od 26 do 35 lat i 37 [25% (37/150)] w przedziale wieku od 36 do 45 lat. Dane przedstawiono na wykresie.

Wykres 1 Wiek



31 kobiet było wcześniej operowanych, w tym:

- 15 przebyło laparoskopię: 2 laproskopowe usunięcie przydatków, 6 laproskopowe wyluszczenie torbieli i 6 laparoskopię z innych przyczyn,
- 9 usunięcie wyrostka robaczkowego,
- 3 uprzednie usunięcie torbieli drogą laparotomii,
- 1 usunięcie przydatków drogą laparotomii,
- 1 laparotomię z powodu ciąży obumarłej,
- 1 laparotomię z powodu ciąży pozamacicznej,

- 5 cięcie cesarskie,
- 2 laparotomie z innych przyczyn chirurgicznych

5 kobiet przebyło po dwie laparotomie.

Wskazaniem do laparoskopii obok podejrzenia obecności zmian endometrialnych lub obecności torbieli jajników stwierdzanych na podstawie badania klinicznego i ultrasonograficznego u 39 (26%) kobiet była niepłodność pierwotna a u 11 (7,3%) niepłodność wtórna. U 4 kobiet z guzem narządu rodno o innym charakterze stwierdzono rozsiarne ogniska endometrialne (cystis dermoidalis, teratoma adultum cysticum, cystadenoma ossificans, cystadenoma papillare serosum). Wskazania do laparoskopii przedstawiono w tabeli (Tab. 4).

Tab.4

Wskazania do laparoskopii

	N	%
Cystis	90	60
Endometriosis susp	70	46,6
Sterilitas I	39	26
Sterilitas II	11	7,3
Observatio adnexorum	9	6
PPS	8	5,3
Myoma uteri	5	3,27
Tumor adnexorum	2	1,3
Infertilitas	2	1,3
Uterus bicornis	2	1,33
PCO susp	2	1,33
Uterus duplex	1	0,67

N – liczba pacjentek

Postępowanie diagnostyczne obejmowało: wywiad, badanie ginekologiczne, badanie ultrasonograficzne, poziom Ca 125 w surowicy krwi, laparoskopię i badanie histo-patologiczne materiału uzyskanego w czasie operacji. Badanie histo-patologiczne było wykonywane w Katedrze Patomorfologii CM UJ- kierownik prof. dr hab. med. Jerzy Stachura. Wywiad, badanie ginekologiczne, badania obrazowe i Ca 125 nie decydują o rozpoznaniu. Złotym standardem w diagnostyce endometriozy jest laparoscopia. Preferowana jest biopsja zmian

i badanie histopatologiczne.

Endometriozę rozpoznawano w oparciu o następujące kryteria diagnostyczne:

1. Wywiad za szczególnym uwzględnieniem objawów:

- bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*)
- przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej (*pelvipathia vegetativa*)
- bolesne stosunki (*dyspareunia*)
- plamienia przedmiesiączkowe
- obfite krwawienia miesięczne
- niepłodność (*sterilitas*)
- bolesne oddawanie stolca (*dyschesia*)
- krwimocz
- współistnienie schorzeń o podłożu autoimmunologicznym

Tab.5

Dolegliwości zgłaszane w wywiadzie przez pacjentki z endometriozą

Objaw	N	%
Bolesne miesiączkowanie	100	66,67
Przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej	70	46,67
Obfite miesiączki	63	42
Schorzenia o podłożu autoimmunologicznym	22	14,67
Plamienia przedmiesiączkowe	18	12
Bolesne stosunki	11	7,3
Bolesne oddawanie stolca	4	2,6
Krwimocz	0	0

2. Badanie ginekologiczne:

- tkliwość macicy
- powiększenie macicy

- tyłozgięcie macicy utrwalone
- tyłozgięcie macicy nieutrwalone
- guzki w jamie Douglasa
- bolesność tylnego sklepienia
- guz w miednicy mniejszej
- skrócenie, zgrubienie, tkliwość przydatków
- powiększenie jajników
- wady wrodzone

3. Badanie ultrasonograficzne – ocena macicy i przydatków.

Endometrioza, jeśli brak torbieli endometrioidalnych, nie jest widoczna w badaniu ultrasonograficznym. Jeżeli jednak torbiel występuje, jest łatwo rozpoznawalna, ale jej obraz ultrasonograficzny może być różny i może być trudna do odróżnienia od innych zmian w miednicy. Najbardziej charakterystycznym obrazem torbieli endometrioidalnej jest torbiel przydatków wypełniona jednorodnymi niskoechogennymi masami, czasami ten obraz nazywa się „objawem matowego szkła”. W innych przypadkach torbiele endometrioidalne są widoczne jako zmiany torbielowate z cienkimi przegrodami lub siateczkowym układem przegród, podobnym do obrazu torbieli krwotocznych. Torbiele endometrioidalne mogą być wielokomorowe, z obszarami bezechowego płynu lub innymi obszarami, w których płyn rozdzielony jest przegrodami. Mogą być widoczne granice między dwoma ośrodkami płynowymi. W wielu przypadkach w czasie badania stwierdza się więcej niż jedną torbiel endometrioidalną. (Doubilet et al. 2003)

4. Poziom Ca125 w surowicy krwi.

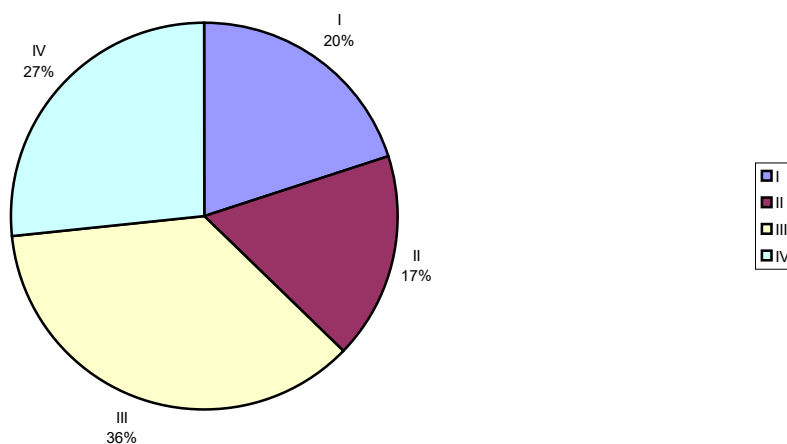
Ca 125 może ułatwić rozpoznanie endometriozy. Jego stężenie u kobiet z endometriozą jest szczególnie wysokie w czasie krwawienia miesięcznego, przy czym u kobiet ze stopniem III i IV wg rAFS obserwuje się stale podwyższone stężenie tego markera (Imai et al. 1998, Toki et al. 2000).

5. Laparoskopia.

Śródoperacyjnie określano stopień zaawansowania wg rAFS, lokalizację i postać makroskopową. Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (American Fertility Society- AFS) opracowana w 1979 roku i zmodyfikowana w roku 1985 – rAFS to system punktowy z arbitralnie przyjętymi wartościami przyporządkowanymi średnicy i głębokości ognisk endometriozy na otrzewnej i jajnikach, gęstości i stopniowi zamknięcia w zrostach jajników i jajowodów oraz stopniowi zamknięcia zagłębienia odbytniczo-macicznego. Zastosowanie tej klasyfikacji pozwala na wyróżnienie 4 podstawowych stopni schorzenia: punktacja od 1-5, 6-15, 16-40 i 41-150 odpowiada odpowiednio minimalnej (stopień I), łagodnej (stopień II), umiarkowanej (stopień III) i ciężkiej (stopień IV) endometriozie.

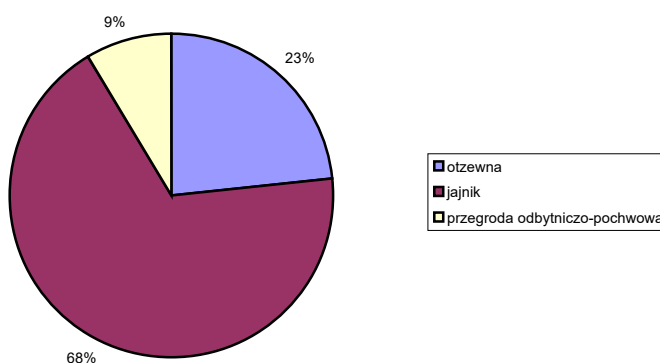
Posługując się klasyfikacją rAFS u 30 pacjentek [20% (30/150)] stwierdzono stopień I, u 26 [17,33% (26/150)] II, u 54 [36% (54/150)] III i u 40 [26,67% (40/150)] IV. Dane przedstawiono na wykresie.

Wykres 2 Klasyfikacja rAFS



U 102 pacjentek [68% (102/150)] stwierdzono endometriozę jajnikową, u 35 [23,33% (35/150)] otrzewnową a u 13 [8,67% (13/150)] endometriozę przegrody odbytniczo-pochwowej. Dane przedstawiono na wykresie.

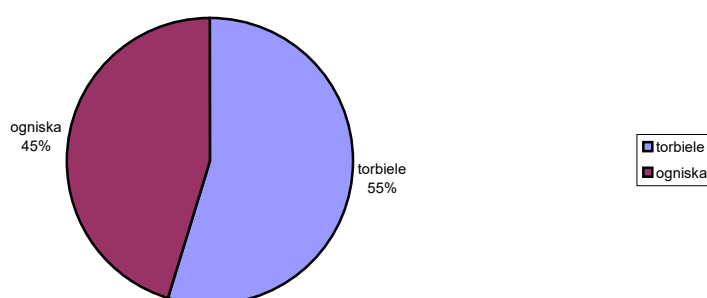
Wykres 3 Lokalizacja



U 82 pacjentek (54,66% 82/150) stwierdzono torbiel endometrialną jajnika jedno lub obustronną. U pozostałych obserwowano wielogniskowe zmiany endometriotyczne rozsiane najczęściej w okolicy więzadeł krzyżowo-maciczych, otrzewnej tylnego załamka, więzadeł

szerokich oraz pęcherza moczowego. Dane przedstawiono na wykresie a lokalizację ognisk endometriozy punktowej w tabeli (Tab.6).

Wykres 4 Postać



Tab.6

Lokalizacja endometriozy punktowej

	N	%
Tylny załamek	44	29,33 (44/150)
Jajnik	42	28 (42/150)
Wieżadła krzyżowo-maciczne	29	19,33 (29/150)
Przedni załamek	17	11,33 (17/150)
Wieżadła szerokie	10	6,67 (10/150)
Poza narządem rodnym	9	6 (9/150)

N – liczba pacjentek

Tab.7

Stopień zaawansowania, lokalizacja i postać a wiek pacjentek

	N	Wiek+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>		
I/II	56	30,05+/-5,08
III/IV	94	32,27+/-6,31
<i>Lokalizacja</i>		
Otrzewna	35	30,11+/-5,00
Jajnik	102	32,10+/-6,38
Przegroda odbytniczo-pochwowa	13	30,23+/-4,36
<i>Postać</i>		
Ogniska	68	30,66+/-5,46
Torbiele	82	32,08+/-6,31

N – liczba pacjentek

Średni czas laparoskopii wyniósł 68,09 min (od 30 do 145 min). Po laparoskopii średnia hospitalizacja wynosiła 2,13 dnia (od 1 do 5 dni).

Wszystkie pacjentki leczono operacyjnie endoskopowo. 44 (29,33%) kobietom wykonano elektrokoagulację ognisk, 8 (5,33%) wycięcie ognisk, 85 (56,67%) wyłuszczenie torbieli, 12 (8%) fenestrację torbieli, 9 (6%) usunięcie przydatków. U jednej pacjentki laparoskopię zakończono otwarciem jamy brzusznej. Pacjentka lat 41 została zakwalifikowana do laparoskopii ze względu na podejrzenie endometriozy. Po wprowadzeniu laparoskopu stwierdzono trzon macicy powiększony przez mięśniak w dnie śr. 7cm oraz śródścienny w tylnej ścianie śr. 3cm, zrosty obu jajników z dołkami jajnikowymi, ogniska endometriozy szczególnie na prawym jajniku, torbiel endometrialną między prawym jajnikiem a więzadłem szerokim. Ze względu na rozległość zrostów w tylnym załamku – podciągnięte rectum, otyłość pacjentki i głęboko penetrujące mięśniaki zdecydowano o laparotomii. Wyłuszczone zmiany mięśniakowate macicy, mięsień zeszyto szwami pojedynczymi hemostatycznie, uwolniono zrosty, wycięto zmiany endometrialne z prawego jajnika. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznaną w czasie zabiegu operacyjnego endometriozę.

Tab.8

Rodzaj zabiegu laparoskopowego

	N	%
Wyłuszczenie torbieli	85	56,67 (85/150)
Uwolnienie zrostów	85	56,67 (85/150)
Wycinki z jajników	63	42 (63/150)
Chromotubacja	34	35,33 (53/150)
Elektrokoagulacja ognisk endometrialnych	44	29,33 (44/150)
Hysteroskopia	53	22,67 (34/150)
Drilling jajników	21	14 (21/150)
Zachowawcze usunięcie mięśniaków	16	10,67 (16/150)
Fenestracja torbieli	12	8 (12/150)
Usunięcie przydatków	9	6 (9/150)
Wycięcie ognisk endometrialnych	8	5,33 (8/150)
Korekcja tyłozgięcia	8	5,33 (8/150)
Usunięcie wyrostka robaczkowego	1	0,67 (1/150)
Operacja sposobem Coty	1	0,67 (1/150)

N - liczba pacjentek

6. Badanie histo-patologiczne.

Mimo że w większości przypadków obraz makroskopowy jest dość charakterystyczny i zwykle doświadczony klinicysta nie myli się, rozpoznając makroskopowo endometriozę, podstawą rozpoznania jest badanie histo-patologiczne ognisk wzbudzających podejrzenie tej choroby. Kryterium rozpoznawczym jest wykazanie gruczołów i podścieliska endometrialnego, a wskazówkami pośrednimi występowanie podbiegnięć krwotocznych i makrofagów obładowanych hemosyderyną (Palatyński 1997).

IV. WYNIKI

Analiza materiału obejmuje:

1. Przeszłość położniczą pacjentek leczonych z powodu endometriozy oraz porównanie przeszłości położniczej w zależności od stopnia zaawansowania wg rAFS, lokalizacji i postaci:

- częstość niepłodności
- częstość nieródek
- częstość poronień samoistnych
- liczba ciąż ektopowych
- liczba porodów:
 - liczba porodów drogami i siłami natury
 - liczba cięć cesarskich

Wyniki zostały poddane analizie statystycznej stosując test t-studenta i test χ^2

2. Ocenę ciąż przebytych u kobiet z rozpoznaną endometriozą:

- przebieg ciąży
- czas trwania ciąży
- sposób jej ukończenia – poród drogami i siłami natury, cięcie cesarskie, użycie próżnościagu położniczego lub kleszczy
- wskazania do ewentualnego operacyjnego zakończenia ciąży.

4.1. Przeszłość położnicza pacjentek leczonych z powodu endometriozy

4.1.1. Niepłodność

Częstość niepłodności w całej badanej grupie wynosiła 34,67% (52/150). Rozkład częstości niepłodności w zależności od stopnia zaawansowania wg rAFS, lokalizacji i postaci przedstawiono w tabeli (Tab.10).

Tab.9

	N	na pacjentkę	% na ciążę
Częstość niepłodności	52	34,67% (52/150)	
Częstość nieródek	92	61,33% (92/150)	
Liczba ciąż	101	0,67+/-0,90 (101/150)	
Liczba poronień	24	0,16+/-0,45 (24/150)	23,76 (24/101)
Liczba poronień sztucznych	3	0,02+/-0,24 (3/150)	2,97 (3/101)
Liczba ciąż ektopowych	1	0,0067+/-0,0816 (1/150)	0,99 (1/101)
Liczba porodów	73	0,49+/-0,73 (73/150)	72,26 (73/101)
Liczba porodów drogami natury	68	0,45+/-0,73 (68/150)	67,33 (68/101)
Liczba cięć cesarskich	5	0,03+/-0,18 (5/150)	4,95 (5/101)

N – liczba pacjentek

W całej badanej populacji stwierdzono 3 poronienia sztuczne u pacjentki ze stopniem III endometriozy wg rAFS. Pacjentka lat 45 została zakwalifikowana do zabiegu laparoskopowego z powodu torbieli jajnika. W wywiadzie zgłaszała przewlekłe dolegliwości bólowe w obrębie miednicy mniejszej i w okolicy krzyżowej od 1 roku, obfite krwawienia miesięczne oraz uczulenie na leki (Saridon, Gardan). Pacjentka rodziła dwa razy o czasie drogami i siłami natury bez powikłań. Trzy ciążę usunęła. Badaniem ginekologicznym stwierdzono przodozgiętą, nieznacznie powiększoną macicę, torbiel w obrębie przydatków lewych śr. ok. 5cm, przydatki prawe niebadalne. W badaniu USG stwierdzono trzon macicy niejednorodny echogenicznie 52x47mm, z mięśniakami w ścianie przedniej nadszyjkowo śr. ok. 40mm i w ścianie tylnej po stronie lewej śr. ok. 40mm, endometrium 11mm, w rzucie przydatków lewych jednokomorową torbiel 36x45mm, przydatki prawe bez zmian, zatoka Douglasa wolna. Wykonano wyluszczenie torbieli jajnika lewego i zachowawcze usunięcie mięśniaków. Stwierdzono powierzchowne ogniska endometriozy w zatoce Douglasa o śr. poniżej 1cm. Badanie histopatologiczne

potwierdziło rozpoznaną w czasie laparoskopii endometriozę (nr 1511775 : Cystis endometrioidalis ovarii sinistri).

Tab.10

Częstość niepłodności

	N	%
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>		
I-II	31	55,36 (31/56)
III-IV	21	22,34 (21/94)
<i>Lokalizacja</i>		
Otrzewna	23	65,71 (23/35)
Jajnik	26	25,49 (26/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	3	23,08 (3/13)
<i>Postać</i>		
Ogniska	37	54,41 (37/68)
Torbiele	15	18,29 (15/82)
<i>Wiek</i>		
19-25	3	15 (3/20)
26-35	44	47,31 (44/93)
36-45	5	13,51 (5/37)

N - liczba pacjentek z niepłodnością w wywiadzie

4.1.2. Nieródki

Częstość nieródek w całej badanej populacji wynosiła 61,33% (92/150). Rozkład w zależności od stopnia zaawansowanie, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.11).

Tab.11
Częstość nieródek

	N	%
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>		
I-II	39	69,64 (39/56)
III-IV	53	56,38 (53/94)
<i>Lokalizacja</i>		
Otrzewna	31	88,57 (31/35)
Jajnik	56	54,90 (56/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	5	38,46 (5/13)
<i>Postać</i>		
Ogniska	44	64,71 (44/68)
Torbiele	45	54,88 (45/82)
<i>Wiek</i>		
19-25	17	85 (17/20)
26-35	62	66,67 (62/93)
36-45	13	35,14 (13/37)

N - liczba nieródek

Liczba ciąż w całym badanym materiale wynosiła 101 (0,67+/-0,90). Rozkład w zależności od stopnia zaawansowanie, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.12).

Tab.12
Liczba ciąż

	N	Średnia na pacjentkę+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>		
I/II	30	0,54+/-0,71 (30/56)
III/IV	71	0,75+/-1,00 (71/94)
<i>Lokalizacja</i>		
Otrzewna	12	0,34+/-0,64 (12/35)
Jajnik	77	0,75+/-0,99 (77/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	12	0,92+/-0,95 (12/13)
<i>Postać</i>		
Ogniska	37	0,54+/-0,72 (37/68)
Torbiele	64	0,78+/-1,03 (64/82)
<i>Wiek</i>		
19-25	4	0,20+/-0,41 (4/20)
26-35	51	0,55+/-0,74 (51/93)
36-45	46	1,24+/-1,19 (46/37)

N - liczba ciąż

4.1.3. Poronienia samoistne

Częstość poronień samoistnych w całym badanym materiale wynosiła 23,76% (24/101) na ciążę i 0,16+/-0,45 (24/150) na kobietę. Rozkład częstości poronień samoistnych w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.13).

Tab.13
Częstość poronień samoistnych

	N	% na ciążę	Średnia na pacjentkę+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>			
I-II	12	40 (12/30)	0,21+/-0,49 (12/56)
III-IV	12	16,90 (12/71)	0,13+/-0,42 (12/94)
<i>Lokalizacja</i>			
Otrzewna	7	58,33 (7/12)	0,2+/-0,53 (7/35)
Jajnik	17	22,08 (17/77)	0,17+/-0,45 (17/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	0	0 (0/12)	0 (0/13)
<i>Postać</i>			
Ogniska	15	40,54 (15/37)	0,22+/-0,48 (15/68)
Torbiele	9	14,06 (9/64)	0,11+/-0,41 (9/82)
<i>Wiek</i>			
19-25	2	50 (2/4)	0,1+/-0,31 (2/20)
26-35	14	27,45 (14/51)	0,15+/-0,44 (14/93)
36-45	8	17,39 (8/46)	0,22+/-0,53 (8/37)

N – liczba poronień samoistnych

W całej badanej populacji u 12,66% (19/150) pacjentek stwierdzono poronienie samoistne, przy czym 73,68% (14/19) z nich poroniło jeden raz a 26,31% (5/19) dwukrotnie. Rozkład poronień samoistnych w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.14).

Tab.14

Pacjentki z poronieniem w wywiadzie

	N	% pacjentek	1 p	% z N	2 p	% z N
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>						
I-II	10	17,86 (10/56)	8	80 (8/10)	2	20 (2/10)
III-IV	9	9,57 (9/94)	6	66,67 (6/9)	3	33,33 (3/9)
<i>Lokalizacja</i>						
Otrzewna	5	14,28 (5/35)	3	60 (3/5)	2	40 (2/5)
Jajnik	14	13,72(14/102)	11	78,57 (11/14)	3	31,43 (3/14)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	0	0 (0/13)	0	0 (0/0)	0	0 (0/0)
<i>Postać</i>						
Ogniska	13	19,12 (13/68)	11	84,62 (11/13)	2	15,38 (2/13)
Torbiele	6	7,32 (6/82)	3	50 (3/6)	3	50 (3/6)
<i>Wiek</i>						
19-25	1	5 (1/20)	0	0 (0/1)	1	100 (1/1)
26-35	13	13,98 (13/93)	12	92,31 (12/13)	1	7,69 (1/13)
36-45	6	16,22 (6/37)	4	66,67 (4/6)	2	33,33 (2/6)

N- liczba pacjentek z poronieniem w wywiadzie

p- poronienie

4.1.4. Ciężce ektopowe

W badanym materiale stwierdzono jedną ciążę ektopową u pacjentki z stopniem IV endometriozy wg rAFS. Pacjentka lat 34 została zakwalifikowana do zabiegu laparoskopowego z powodu torbieli jajnika. W wywiadzie bez dolegliwości. Poziom Ca 125 wynosił 44,49 IU/l. Pacjentka przeżyła laparotomię i usunięcie lewego jajowodu z powodu ciąży ektopowej w 1992 roku. W tym samym roku była operowana z powodu niedrożności przewodu pokarmowego. W 1998 roku rodziła o czasie drogami i siłami natury bez powikłań. Badaniem ginekologicznym stwierdzono przodozgiętą, nieznacznie powiększoną macicę, pozostającą najprawdopodobniej w zrostach z torbielą przydatków lewych śr. 6-7 cm, nieruchomą, przydatki prawe niebadalne. W badaniu USG stwierdzono torbiel w rzucie lewych przydatków śr. 6cm. Pacjentkę zakwalifikowano do laparoskopii w czasie której stwierdzono torbiel jajnika lewego

średnicy ok. 6cm o wejrzeniu endometriotycznym pozostającą w zrostach z otrzewną ścienną, powierzchowne ogniska endometriozy w zatoce Douglasa, zrosty zbite jajnika prawego z jelitem, jajowodu prawego z siecią oraz liczne zrosty sieci ze ścianami jamy brzusznej. Wykonano wyłuszczenie torbieli jajnika lewego, uwolnienie zrostów. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznaną w czasie laparoskopii endometriozę (nr 1512559: Cystis endometrioidalis ovarii sinistri).

4.1.5. Porody

Częstość porodów w badanej populacji przedstawia się następująco 72,27% (73/101) porodów w tym 67,33% (68/101) porodów drogami natury i 4,95% (5/101) cięć cesarskich. Rozkład w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.15).

Tab.15
Częstość porodów

	N	% na ciążę	Średnia na pacjentkę+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>			
I-II	18	60 (18/30)	0,32+/-0,54 (18/56)
III-IV	55	77,46 (55/71)	0,58+/-0,81 (55/94)
<i>Lokalizacja</i>			
Otrzewna	5	41,67 (5/12)	0,14+/-0,43 (5/35)
Jajnik	56	72,73 (56/77)	0,55+/-0,74 (56/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	12	100 (12/12)	0,92+/-0,95 (12/13)
<i>Postać</i>			
Ogniska	22	59,46 (22/37)	0,32+/-0,58(22/68)
Torbiele	51	79,67 (51/64)	0,62+/-0,81 (51/82)
<i>Wiek</i>			
19-25	2	50 (2/4)	0,1+/-0,31 (2/20)
26-35	36	70,59 (36/51)	0,39+/-0,63 (36/93)
36-45	35	76,07 (35/46)	0,94+/-0,91 (35/37)

N- liczba porodów

W całej badanej populacji u 36,66% (55/150) pacjentek stwierdzono poród, przy czym 72,72% (40/55) z nich rodziło jeden raz, 21,82% (12/55) rodziło dwa razy a 5,45% (3/55) trzy razy. Rozkład w zależności od stopnia zaawansowanie, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.16).

Tab.16
Pacjentki z porodem w wywiadzie

	N	%	1 p	% z N	2 p	% z N	3 p	% z N
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>								
I-II	16	28,57 (16/56)	14	87,5	2	12,5	0	0
III-IV	39	41,49 (39/94)	26	66,67	10	25,64	3	7,69
<i>Lokalizacja</i>								
Otrzewna	4	11,43 (4/35)	3	75	1	25	0	0
Jajnik	43	42,16 (43/102)	32	74,42	9	20,93	2	4,65
Przegroda odbytniczo-pochwowa	8	61,54 (8/13)	5	62,5	2	25	1	12,5
<i>Postać</i>								
Ogniska	18	26,47 (/68)	14	77,78	4	22,22	0	0
Torbiele	37	45,12 (/82)	26	70,27	8	21,62	3	8,11
<i>Wiek</i>								
19-25	2	10 (2/20)	2	100	0	0	0	0
26-35	30	32,26 (30/93)	25	83,33	4	13,33	1	3,33
36-45	23	62,16 (23/37)	13	56,52	8	34,78	2	8,69

N – liczba pacjentek z porodem w wywiadzie
p- poród

4.1.5.1. Porody drogami i siłami natury

Częstość porodów drogami i siłami natury w całej badanej populacji stanowiła 93,15% porodów (68/73). Rozkład w zależności od stopnia zaawansowanie, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (tab.17).

Tab.17

Liczba porodów drogami i siłami natury

	N	% na poród	% na ciąży	Średnia+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>				
I-II	16	88,89 (16/18)	53,33 (16/30)	0,28+/-0,53 (16/56)
III-IV	52	94,54 (52/55)	73,24 (52/71)	0,55+/-0,81 (52/94)
<i>Lokalizacja</i>				
Otrzewna	5	100 (5/5)	41,67 (5/12)	0,14+/-0,43 (5/35)
Jajnik	52	92,87 (52/56)	67,53 (52/77)	0,51+/-0,74 (52/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	11	91,67 (11/12)	91,67 (11/12)	0,85+/-0,99 (11/13)
<i>Postać</i>				
Ogniska	20	90,91 (20/22)	54,05 (20/37)	0,29+/-0,57 (20/68)
Torbiele	48	94,12 (48/51)	75 (48/64)	0,58+/-0,81 (48/82)
<i>Wiek</i>				
19-25	2	100 (2/2)	50 (2/4)	0,1+/-0,31(2/20)
26-35	33	91,67 (33/36)	64,71 (33/51)	0,35+/-0,62 (33/93)
36-45	33	94,29 (33/35)	71,74 (33/46)	0,89+/-0,94 (33/37)

N- liczba porodów drogami i siłami natury

4.1.5.2. Cięcia cesarskie

Częstość cięć cesarskich w całej badanej populacji stanowiła 6,85% porodów (5/73).

Rozkład w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci i wieku przedstawiono w tabeli (Tab.18).

Tab.18

Liczba cięć cesarskich

	N	% na poród	% na ciąży	Średnia na pacjentkę+/-SD
<i>Stopień zaawansowania wg rAFS</i>				
I-II	2	11,11 (2/18)	6,67 (2/30)	0,0357+/-0,19 (2/56)
III-IV	3	5,45 (3/55)	4,22 (3/71)	0,0319+/-0,18 (3/94)
<i>Lokalizacja</i>				
Otrzewna	0	0 (0/5)	0 (0/12)	0 (0/35)
Jajnik	4	7,14 (4/56)	5,19 (4/77)	0,0392+/-0,19 (4/102)
Przegroda odbytniczo-pochwowa	1	8,33 (1/12)	8,33 (1/12)	0,0769+/-0,28 (1/13)
<i>Postać</i>				
Ogniska	2	9,09 (2/22)	5,4 (2/37)	0,0294+/-0,17 (2/68)
Torbiele	3	5,88 (3/51)	4,69 (3/64)	0,0366+/-0,19 (3/82)
<i>Wiek</i>				
19-25	0	0 (0/2)	0 (0/4)	0 (0/20)
26-35	3	8,33 (3/36)	5,88 (3/51)	0,0323+/-0,18 (3/93)
36-45	2	5,71 (2/35)	4,35 (2/46)	0,054+/-0,23 (2/37)

N - liczba cięć cesarskich

4.2. Ocena ciąż przeżytych u kobiet z rozpozną endometriozą

W badanym materiale stwierdziłam 101 ciąż z czego 24 zakończyło się poronieniem samoistnym, 3 poronieniem sztucznym, 68 porodem drogami i siłami natury a 5 cięciem cesarskim oraz wykonano jedną laparotomię z powodu ciąży ektopowej.

Tab.19

Ciąże przebyte

Liczba ciąż	0,67+/-0,91 0-5
Liczba porodów	0,49+/-0,73 0-3
Poród	
PDN – samoistny	93,15% (68/73)
CC – planowane	4,11% (3/73)
CC – szybkie	2,74% (2/73)
Liczba dzieci	0,48+/-0,73 0-3

4.2.1. Przebieg ciąży

Większość ciąży [70 – 95,89% (70/73)] przebiegało bez powikłań i zakończyło się o czasie. Przebieg trzech ciąży był powikłany E-gestożą. Dwie zakończyły się o czasie porodem drogami i siłami natury przebiegającym bez powikłań (pacjentka lat 41 ze stopniem IV endometriozy). Jedna również o czasie ale planowym cięciem cesarskim z powodu położenia miednicowego u pierwiastki (pacjentka lat 37 z stopniem III endometriozy). Jedna ciąża była powikłana zagrażającym porodem przedwczesnym i przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego. Została rozwiązana w 25 tygodniu cięciem ze wskazań nagłych.

4.2.2. Czas trwania ciąży

Jedna ciąża została rozwiązana w 25 tygodniu trwania z powodu porodu przedwczesnego w toku. W pozostałych ciążach rozwiązanie nastąpiło o czasie.

4.2.3. Sposób ukończenia ciąży –poród drogami i siłami natury, cięcie cesarskie, użycie próżnościągu położniczego lub kleszczy

68 ciąży zakończyło się porodem drogami i siłami natury. W jednej ciąży II okres porodu wspomagano użyciem próżnościągu położniczego z powodu barku postępu porodu (pacjentka lat 30 z IV stopniem endometriozy). 5 ciąży rozwiązano cięciem cesarskim.

4.2.4. Wskazania do ewentualnego operacyjnego zakończenia ciąży

W badanym materiale stwierdziliśmy 5 cięć cesarskich wszystkie u pierwiastek w tym 3 planowe i 2 ze wskazań nagłych.

Cięcia planowe wykonano w terminie porodu. Wskazaniami były położenie miednicowe u pierwiastki oraz stan po operacji macicy, w jednym przypadku przegrody macicy w drugim mięśniaków macicy.

Pacjentka lat 31, u której w 10 tygodniu ciąży pierwszej wykonano laparoskopię z powodu cysty jajnika lewego (hist-pat nr 1510771: cystis endometrioidalis) została zakwalifikowana do cięcia cesarskiego planowego ze względu na stan po laparotomii w 1995 roku w czasie której wykonano wycięcie cysty okołojajowodowej po stronie lewej, pobranie wycinków z jajnika lewego i prawego oraz zachowawcze usunięcie mięśniaka (w bad hist-pat: leyomyoma, cystadenoma serosum ovarii) oraz cukrzycę kl. B wg Whita.

Jedno cięcie ze wskazań nagłych wykonano w terminie z powodu braku postępu porodu. Drugie natomiast u pacjentki lat 28 w ciąży pierwszej z zagrażającym porodem przedwczesnym, przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego w 25 tygodniu ciąży z powodu porodu przedwczesnego w toku. Płód zmarł.

V. ANALIZA WYNIKÓW

Endometrioza jest często stwierdzana w czasie dochodzenia przyczyny niepłodności. Jest wiadomo, że stopień III i IV powoduje niepłodność, ale związek między niepłodnością a stopniem I i II endometriozy jest mniej jasny (Hughes et al 1993, Nowroozi et al. 1987, Tulandi et al 1991). Ostatnie randomizowane badania kanadyjskie oraz greckie sugerują, że stopień I i II jest związany z niepłodnością (Marcoux et al. 1997, Milingos et al 2002). Endometrioza może powodować ograniczenie płodności z wielu różnych powodów. Folikulogeneza jest często ograniczona, szczególnie w zaawansowanych stopniach endometriozy. Niskiej jakości oocyty mogą następnie ograniczać zarówno współczynnik implantacji jak i zapłodnienia. Zarówno zapalne środowisko płynu pęcherzykowego i otrzewnowego może także przyczyniać się do zaburzenia zapłodnienia/implantacji. Częstość niepłodności w całej badanej grupie wynosiła 34,67% (52/150). Częstość niepłodności w zależności od stopnia zaawansowania wg rAFS, lokalizacji i postaci porównywałam stosując test χ^2 . Częstość niepłodności u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła 55,36% (31/56), natomiast ze stopniem III-IV – 22,34% (21/94). Częstość niepłodności u pacjentek ze stopniem I-II była istotnie statystycznie wyższa niż III-IV ($\chi^2=18,19$). U pacjentek z endometriozą otrzewnową częstość niepłodności wynosiła 65,71% (23/35), z endometriozą jajnikową – 24,49% (26/102) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej – 23,08% (3/13). Częstość niepłodności u pacjentek z endometriozą otrzewnową była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową ($\chi^2=16,53$) i endometriozie przegrody odbytniczo-pochwowej ($\chi^2=6,8$). Częstości niepłodności u pacjentek z endometriozą jajnikową i przegrody odbytniczo-pochwowej były porównywalne. U pacjentek z ogniskami endometriozy częstość niepłodności wynosiła 54,41% (37/68), natomiast u pacjentek z torbielami 18,29% (15/82). Częstość niepłodności u pacjentek

z ogniskami endometriozy była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami ($\chi^2=20,05$). Częstość niepłodności w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat wynosiła 47,31% (44/93) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat - 15% (3/20) i w wieku od 36 do 45 lat - 13,51% (5/37).

Wg badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego we Włoszech i US nieródki mają zwiększone ryzyko endometriozy (Cramer et al. 1986; Parazzini et al. 1989, 1995). Częstość nieródek w całej badanej populacji wynosiła 61,33% (92/150). Rozkład w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci porównywałam stosując test χ^2 . Częstość nieródek u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła 69,64% (39/56), natomiast ze stopniem III-IV – 56,38% (53/94). Częstość nieródek u pacjentek ze stopniem I-II była nieco wyższa niż ze stopniem III-IV, ale różnica nie była statystycznie istotna ($\chi^2=2,99$). U pacjentek z endometriozą otrzewnową częstość nieródek wynosiła 88,57% (31/35), z endometriozą jajnikową – 54,90% (56/102) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej – 38,46% (5/13). Częstość nieródek u pacjentek z endometriozą otrzewnową była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową ($\chi^2=13,35$) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($\chi^2=13,48$). Częstość nieródek u pacjentek z endometriozą jajnikową była wyższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ale różnica nie była istotna statystycznie ($\chi^2=13,35$). U pacjentek z ogniskami endometriozy częstość nieródek wynosiła 64,71% (44/68), natomiast u pacjentek z torbielami 54,88% (45/82). Częstość nieródek u pacjentek z ogniskami endometriozy była wyższa niż u pacjentek torbielami, ale różnica nie była istotna statystycznie ($\chi^2=1,78$). Częstość nieródek w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat wynosiła 85% (17/20) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat – 66,67% (62/93) i w grupie pacjentek w wieku od 36 do 45 lat - 35,14 (13/37).

Liczba ciąży w całym badanym materiale wynosiła 101 (0,67+/-0,90). Rozkład

w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci badałam przy pomocy testu t-studenta. Liczba ciąż u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła $0,54\pm 0,71$ (30/56), natomiast ze stopniem III-IV – $0,75\pm 1,00$ (71/94). Liczba ciąż u pacjentek ze stopniem III-IV była wyższa niż ze stopniem I-II, ale różnica nie była statystycznie istotna ($F=2$, $t=1,5$). U pacjentek z endometriozą otrzewnową liczba ciąż wynosiła $0,34\pm 0,64$ (12/35), z endometriozą jajnikową – $0,75\pm 0,99$ (77/102) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej – $0,92\pm 0,95$ (12/13). Liczba ciąż u pacjentek z endometriozą otrzewnową była istotnie statystycznie niższa niż z endometriozą jajnikową ($F=2,39$, $t=2,8043$) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($F=2,19$, $t=2,4349$). Liczba ciąż u pacjentek z endometriozą jajnikową była niższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwową ale różnica nie była istotna statystycznie ($F=1,09$, $t=0,5858$). U pacjentek z ogniskami endometriozy liczba ciąż wynosiła $0,54\pm 0,72$ (37/68), natomiast u pacjentek z torbielami $0,78\pm 1,03$ (64/82). Liczba ciąż u pacjentek z ogniskami endometriozy była niższa niż u pacjentek z torbielami, ale różnica nie była istotna statystycznie ($F=2,04$, $t=1,7142$). Liczba ciąż w grupie pacjentek w wieku od 36 do 45 lat wynosiła $1,24\pm 1,19$ (46/37) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat – $0,55\pm 0,74$ (51/93) i w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat - $0,20\pm 0,41$ (4/20).

Poglądy na związek endometriozy z poronieniami samoistnymi są kontrowersyjne. Endometrioza wydaje się być związana z poronieniami samoistnymi. Wcześniejsze raporty (wcześniej przeglądane Wheeler et al. 1983, Metzger et al. 1986) podają współczynnik poronień samoistnych, które wystąpiły przed rozpoznaniem endometriozy od 22% (Petersohn 1970) do 52% (Groll 1984). Jest to wysoki odsetek w porównaniu z 8-15% poronień w normalnej populacji i z 19% poronień u kobiet nieplodnych, ale o innej niż endometrioza przyczynie (Palatyński 1997, Pittaway et al 1988b). W odróżnieniu inni autorzy podają znacznie niższy współczynnik poronień samoistnych, 10-14% (Devereux 1963, Buttram Jr 1979) podobny do oczekiwanego w ogólnej populacji. Częstość poronień samoistnych w całym badanym materiale

wynosiła 23,76% (24/101) na ciążę i 0,16+/-0,45 (24/150) na pacjentkę. Częstości poronień samoistnych w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci porównywałam stosując test χ^2 . Częstość poronień samoistnych u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła 40% (12/30), natomiast ze stopniem III-IV – 16,90% (12/71). Częstość poronień samoistnych u pacjentek ze stopniem I-II była istotnie statystycznie wyższa niż III-IV ($\chi^2=6,59$). Jeżeli chodzi o lokalizację to u pacjentek z endometriozą otrzewnową częstość poronień samoistnych wynosiła 58,33% (7/12), u pacjentek z endometriozą jajnikową – 22,08% (17/77), a u pacjentek z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej nie stwierdzono poronienia. Częstość poronień samoistnych w u pacjentek z endometriozą otrzewnową była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową ($\chi^2=8,16$). U pacjentek z ogniskami endometriozy częstość poronień samoistnych wynosiła 40,54% (15/37), a u pacjentek z torbielami 14,06% (9/64). Częstość poronień samoistnych u pacjentek z ogniskami endometriozy była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami ($\chi^2=20,05$). Częstość poronień samoistnych w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat wynosiła 50% (2/4) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat - 27,45% (14/51) i w wieku od 36 do 45 lat - 17,39% (8/46).

Częstość porodów w badanej populacji przedstawia się następująco 72,27% (73/101) porodów w tym 67,33% (68/101) porodów drogami natury i 4,95% (5/101) cięć cesarskich. Rozkład w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci porównywałam stosując test χ^2 . Częstość porodów u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła 60% (18/30), natomiast ze stopniem III-IV – 77,46% (55/71). Częstość porodów u pacjentek ze stopniem I-II była niższa niż III-IV, ale różnica nie była istotna statystycznie ($\chi^2=3,84$). U pacjentek z endometriozą otrzewnową częstość porodów wynosiła 41,67% (5/12), z endometriozą jajnikową – 72,73% (56/77) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej – 100% (12/12). Częstość porodów

u pacjentek z endometriozą otrzewnową była istotnie statystycznie niższa niż z endometriozą jajnikową ($\chi^2=3,92$) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($\chi^2=13,11$). Częstość porodów u pacjentek z endometriozą jajnikową była istotnie statystycznie niższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($\chi^2=4,65$). Wszystkie ciążę u pacjentek z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej zakończyły się porodem. U pacjentek z ogniskami endometriozy częstość porodów wynosiła 59,46% (22/37), natomiast u pacjentek z torbielami 79,67% (51/64). Częstość porodów u pacjentek z ogniskami endometriozy była istotnie statystycznie niższa niż u pacjentek z torbielami ($\chi^2=5,35$). Częstość porodów w grupie pacjentek w wieku od 36 do 45 lat wynosiła 76,07% (35/46) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat - 70,59% (36/51) i w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat - 50% (2/4).

Częstość porodów drogami i siłami natury w całej badanej populacji stanowiła 93,15% (68/73) porodów. Częstość w zależności od stopnia zaawansowania, lokalizacji, postaci porównywałam stosując test χ^2 . Częstość porodów drogami i siłami natury u pacjentek ze stopniem I-II wynosiła 88,89% (16/18), natomiast ze stopniem III-IV – 94,54% (52/55). Częstość porodów drogami i siłami natury u pacjentek ze stopniem I-II była nieznacznie niższa niż ze stopniem III-IV, ale różnica nie była istotna statystycznie ($\chi^2=1,328$). U pacjentek z endometriozą otrzewnową częstość porodów wynosiła 100% (5/5), z endometriozą jajnikową – 92,87% (52/56) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej – 91,67% (11/12). Wszystkie pacjentki z endometriozą otrzewnową rodziły drogami i siłami natury. Częstość porodów drogami i siłami natury u pacjentek z endometriozą otrzewnową była nieco wyższa niż w endometriozą jajnikową (χ^2 bliskie 0) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej (χ^2 bliskie 0), ale różnica nie była istotna statystycznie. Częstość porodów drogami i siłami natury u pacjentek z endometriozą jajnikową była zbliżona do częstości z endometriozą

przegrody odbytniczo-pochwowej (χ^2 bliskie 0). U pacjentek z ogniskami endometriozy częstość porodów drogami i siłami natury wynosiła 90,91% (20/22), natomiast u pacjentek z torbielami 94,12% (48/51). Częstość porodów drogami i siłami natury u pacjentek z ogniskami endometriozy była nieco niższa niż u pacjentek z torbielami, ale różnica nie była istotna statystycznie (χ^2 bliskie 0). Wszystkie pacjentki w wieku od 19 do 25 lat rodziły drogami i siłami natury. Częstość porodów drogami i siłami natury w grupie pacjentek w wieku od 19 do 25 lat wynosiła 100% (2/2) i była wyższa niż w grupie pacjentek w wieku od 26 do 35 lat - 91,67% (33/36) i w grupie pacjentek w wieku od 36 do 45 lat - 94,29% (33/35).

Mało jest danych dotyczących wyników położniczych kobiet z endometriozą. Dostępne sugerują, że endometrioza nie wpływa na wyniki położnicze u kobiet, którym udało się zajść w ciążę oraz że nie ma potrzeby wzmożonego nadzoru płodu u kobiet z endometriozą, co także potwierdzają moje dane.

VI. WNIOSKI

Wg Ulcova-Gallova et al. pacjentki ze stopniem I-II endometriozy mają więcej autoprzeciwciał do antygenów związanych z reprodukcją niż ze stopniem III-IV. Badali oni humoralną odpowiedź immunologiczną w surowicy krwi i płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą. Oceniali 7 przeciwciał antyfosfolipidowych przeciwko kardiolinie, L-fosfatydylserynie, fosfatydylglicerolowi, fosfatydylinozytolowi, fosfatydyletanolaminie, kwasowi fosfatydowemu i β 2- glikoproteinie I oraz przeciwciała przeciwko otoczce przezroczystej i przeciwko spermie. Endometrioza I-II była związana z wyższym poziomem w surowicy i płynie otrzewnowym przeciwciał antyfosfolipidowych przeciwko inozytolowi, kardiolinie, etanolaminie i β 2- glikoproteinie I. U 40% pacjentek stwierdzono przeciwciała przeciwko otoczce przezroczystej. W badanej przez mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności była istotnie statystycznie wyższa u pacjentek ze stopniem I-II (55%) niż III-IV (22%)
2. częstość nieródek była wyższa u pacjentek ze stopniem I-II (70%) niż III-IV (56%) ale różnica nie była istotna statystycznie
3. liczba ciąż u pacjentek ze stopniem III-IV ($0,75\pm 1,00$) była wyższa niż w stopniu I-II ($0,54\pm 0,71$), ale różnica nie była statystycznie istotna
4. częstość poronień samoistnych u pacjentek ze stopniem I-II (40%) była istotnie statystycznie wyższa niż III-IV (17%)

Endometrioza otrzewnowa, jej różne postacie (czarne, czerwone i białe) reprezentujące odmienne etapy w procesie ewolucyjnym, może być wyjaśniona przez proces transplantacji. Czerwone zmiany są najbardziej aktywne i najbardziej unaczynione i są uważane za pierwsze stadium endometriozy otrzewnowej. Metaplazja wgłębionych wtrętów nabłonkowych może być

odpowiedzialna za rozwój endometriozy jajnikowej. Nabłonek pokrywający jajnik, który pochodzi z nabłonka pierwotnej jamy ciała (celomy) ma duży potencjał metaplastyczny i powoduje powstanie nabłonkowych cyst wtrętowych przez inwaginację. Pod wpływem nieznanymi czynników wzrostu, wtręty te mogą ulegać transformacji do wewnątrzjajnikowej endometriozy na drodze metaplazji. Grudka przegrody odbytniczo-pochwowej jest grudką adenomiotyczną, której histopatogeneza nie jest związana z implantacją wstecznie odpływających komórek endometrialnych, lecz z metaplazją resztek müllerowskich zlokalizowanych w przegrodzie odbytniczo-pochwowej. Metaplazja resztek müllerowskich w kierunku gruczołów endometrialnych zajmujących przegrodę odbytniczo-pochwową jest odpowiedzialna za proliferację mięśni gładkich, która nadaje wygląd adenomiotyczny podobny do adenomiozy endometrium. W badanej przeze mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności u pacjentek z endometriozą otrzewnową (66%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (24%) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej (23%); częstości niepłodności u pacjentek z endometriozą jajnikową i przegrody odbytniczo-pochwowej były porównywalne
2. częstość nieródek u pacjentek z endometriozą otrzewnową (89%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (55%) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej (38%); liczba nieródek u pacjentek z endometriozą jajnikową była wyższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ale różnica nie była istotna statystycznie
3. liczba ciąż u pacjentek z endometriozą otrzewnową ($0,34 \pm 0,64$) była istotnie statystycznie niższa niż z endometriozą jajnikową ($0,75 \pm 1,00$) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($0,92 \pm 0,95$); liczba ciąż u pacjentek z endometriozą jajnikową była niższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ale różnica nie była istotna statystycznie

4. częstość poronień samoistnych u pacjentek z endometriozą otrzewnową (58%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (22%): u pacjentek z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej nie stwierdzono poronienia

Porównawcze badania immunohistochemiczne ognisk endometriozy oraz cyst endometrialnych sugerują, że różne geny są odpowiedzialne za powstanie tych dwóch postaci (Nezhat et al 2002). W badanej przeze mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności u pacjentek z ogniskami endometriozy (54%) była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami (18%)

2. częstość nieródek u pacjentek z ogniskami endometriozy (65%) była wyższa niż u pacjentek z torbielami (55%), ale różnica nie była istotna statystycznie

3. liczba ciąż u pacjentek z ogniskami endometriozy ($0,54 \pm 0,72$) była niższa niż u pacjentek z torbielami ($0,78 \pm 1,03$), ale różnica nie była istotna statystycznie

4. częstość poronień samoistnych u pacjentek z ogniskami endometriozy (41%) była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami (14%)

Wydaje się, że endometrioza nie wpływa na wyniki położnicze u kobiet, którym udało się zająć w ciążę. Mało jest danych dotyczących wyników położniczych kobiet z endometriozą. Kortelahti et al. 2003 porównywali przebieg i wynik ciąży u 137 kobiet z endometriozą i w tak samo liczebnej grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic statystycznych w czynnikach ryzyka reprodukcyjnego u kobiet z endometriozą i w grupie kontrolnej. Przebieg ciąży i wyniki położnicze były podobne w obu grupach. Sugerują, że nie ma potrzeby wzmożonego nadzoru płodu u kobiet z endometriozą, co także potwierdzają moje dane.

VII. STRESZCZENIE

Endometrioza jest chorobą, której termin zaproponował i zdefiniował w 1921r. Sampson, określając ją jako „obecność ektopowych tkanek, które posiadają histologiczną strukturę i funkcję błony śluzowej macicy”. Najczęściej obecnie stosowaną klasyfikacją jest klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (American Fertility Society – AFS) opracowana w 1979r. i zmodyfikowana w roku 1985 – rAFS. Endometrioza występuje u ok. 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Dane statystyczne wskazują, że endometrioza jest najczęstszym schorzeniem chirurgicznym, główną przyczyną bólu w obrębie miednicy mniejszej oraz niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym. Wykrywano ją u pacjentek w przedziale wieku od 10,5 do 76 roku życia.

Objawy kliniczne związane z endometriozą zależą głównie od lokalizacji zmian oraz aktywności biologicznej schorzenia. Na klasyczny obraz objawów podmiotowych składają się: bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*), przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej (*pelvipathia vegetativa*), bolesne stosunki (*dyspareunia*) i niepłodność (*sterilitas*).

Nieskuteczna funkcja rozrodcza kobiety i mężczyzny może polegać na trudności lub niemożności zapłodnienia i zagnieżdżenia się komórki jajowej (*sterilitas*) oraz na niemożności donoszenia płodu i urodzenia zdrowego dziecka (*infertilitas*). Niepłodność w małżeństwie rozpoznaje się po jednym roku normalnego współżycia. Przyjmuje się, że około 15 – 20 % małżeństw jest niepłodnych. Zaburzenia płodności ze strony partnera żeńskiego są odpowiedzialne w 50% za niepłodność małżeńską. Endometrioza może powodować ograniczenie płodności z wielu różnych powodów. Folikulogeneza jest często ograniczona, szczególnie w zaawansowanych stopniach endometriozy. Niskiej jakości oocyty mogą ograniczać zarówno współczynnik implantacji jak i zapłodnienia. Zarówno zapalne środowisko

płynu pęcherzykowego i otrzewnowego może także przyczyniać się do zaburzenia zapłodnienia/implantacji. W chwili obecnej dobrej jakości oocyty szczególnie u pacjentek z zaawansowaną endometriozą mogą pomóc pokonać opisane powyżej zaburzenia. Endometrioza dotyka ok. 15% płodnych kobiet i do 50% kobiet niepłodnych (Olive et al 1986, Vercellini et al 1993). Endometrioza wydaje się być związana z poronieniami samoistnymi.

Celem pracy jest ocena przeszłości położniczej kobiet leczonych z powodu endometriozy w zależności od:

a. stopnia zaawansowania wg rAFS

- I i II
- III i IV

b. lokalizacji

- endometrioza otrzewnowa
- endometrioza jajnikowa
- endometrioza zagłębienia odbytniczno-macicznego

c. postaci

- torbiele endometrialne
- ogniska endometriozy na powierzchni jajnika i innych narządach miednicy

Wg Ulcova-Gallova et al. pacjentki ze stopniem I-II endometriozy mają więcej autoprzeciwciał do antygenów związanych z reprodukcją niż ze stopniem III-IV. Badali oni humoralną odpowiedź immunologiczną w surowicy krwi i płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą. Oceniali 7 przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwko kardiolinie, L-fosfatydylserynie, fosfatydylglicerolowi, fosfatydylinozytolowi, fosfatydyletanolaminie, kwasowi fosfatydowemu i β 2- glikoproteinie I oraz przeciwciała przeciwko otoczce przezroczystej i przeciwko spermie. Endometrioza I-II była związana z wyższym poziomem

w surowicy i płynie otrzewnowym przeciwciał antyfosfolipidowych przeciwko inozytolowi, kardiolinie, etanolaminie i β 2- glikoproteinie I. U 45% pacjentek stwierdzono przeciwciała przeciwko otoczce przeźroczystej. W badanej przede mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności była istotnie statystycznie wyższa u pacjentek ze stopniem I-II (55%) niż III-IV (22%)
2. częstość nieródek była wyższa u pacjentek ze stopniem I-II (70%) niż III-IV (56%) ale różnica nie była istotna statystycznie
3. liczba ciąż u pacjentek ze stopniem III-IV ($0,75\pm 1,00$) była wyższa niż w stopniu I-II ($0,54\pm 0,71$), ale różnica nie była statystycznie istotna
4. częstość poronień samoistnych u pacjentek ze stopniem I-II (40%) była istotnie statystycznie wyższa niż III-IV (17%)

Endometrioza otrzewnowa, jej różne postacie (czarne, czerwone i białe) reprezentujące odmienne etapy w procesie ewolucyjnym, może być wyjaśniona przez proces transplatacji. Czerwone zmiany są najbardziej aktywne i najbardziej unaczynione i są uważane za pierwsze stadium endometriozy otrzewnowej. Metaplazja wgłobionych wtrętów nabłonkowych może być odpowiedzialna za rozwój endometriozy jajnikowej. Nabłonek pokrywający jajnik, który pochodzi z nabłonka pierwotnej jamy ciała (celomy) ma duży potencjał metaplastyczny i powoduje powstanie nabłonkowych cyst wtrętowych przez inwaginację. Pod wpływem nieznanych czynników wzrostu, wtręty te mogą ulegać transformacji do wewnątrzjajnikowej endometriozy na drodze metaplazji. Grudka przegrody odbytniczo-pochwowej jest grudką adenomiotyczną, której histopatogeneza nie jest związana z implantacją wstecznie odpływających komórek endometrialnych, lecz z metaplazją resztek müllerowskich zlokalizowanych w przegrodzie odbytniczo-pochwowej. Metaplazja resztek müllerowskich

w kierunku gruczołów endometrialnych zajmujących przegrodę odbytniczo-pochwową jest odpowiedzialna za proliferację mięśni gładkich, która nadaje wygląd adenomiotyczny podobny do adenomiozy endometrium. W badanej przeze mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności u pacjentek z endometriozą otrzewnową (66%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (24%) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej (23%); częstości niepłodności u pacjentek z endometriozą jajnikową i przegrody odbytniczo-pochwowej były porównywalne
2. częstość nieródek u pacjentek z endometriozą otrzewnową (89%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (55%) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej (38%); liczba nieródek u pacjentek z endometriozą jajnikową była wyższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ale różnica nie była istotna statystycznie
3. liczba ciąż u pacjentek z endometriozą otrzewnową ($0,34 \pm 0,64$) była istotnie statystycznie niższa niż z endometriozą jajnikową ($0,75 \pm 1,00$) i endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ($0,92 \pm 0,95$); liczba ciąż u pacjentek z endometriozą jajnikową była niższa niż z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej ale różnica nie była istotna statystycznie
4. częstość poronień samoistnych u pacjentek z endometriozą otrzewnową (58%) była istotnie statystycznie wyższa niż z endometriozą jajnikową (22%); u pacjentek z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej nie stwierdzono poronienia

Porównawcze badania immunohistochemiczne ognisk endometriozy oraz cyst endometrialnych sugerują, że różne geny są odpowiedzialne za powstanie tych dwóch postaci (Nezhat et al 2002). W badanej przeze mnie grupie kobiet:

1. częstość niepłodności u pacjentek z ogniskami endometriozy (54%) była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami (18%)
2. częstość nieródek u pacjentek z ogniskami endometriozy (65%) była wyższa niż u pacjentek z torbielami (55%), ale różnica nie była istotna statystycznie

3. liczba ciąż u pacjentek z ogniskami endometriozy ($0,54\pm 0,72$) była niższa niż u pacjentek z torbielami ($0,78\pm 1,03$), ale różnica nie była istotna statystycznie

4. częstość poronień samoistnych u pacjentek z ogniskami endometriozy (41%) była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentek z torbielami (14%)

Wydaje się, że endometrioza nie wpływa na wyniki położnicze u kobiet, którym udało się zająć w ciążę. Mało jest danych dotyczących wyników położniczych kobiet z endometriozą. Kortelahti et al. 2003 porównywali przebieg i wynik ciąży u 137 kobiet z endometriozą i w tak samo liczebnej grupie kontrolnej. Nie stwierdzono różnic statystycznych w czynnikach ryzyka reprodukcyjnego u kobiet z endometriozą i w grupie kontrolnej. Przebieg ciąży i wyniki położnicze były podobne w obu grupach. Sugerują, że nie ma potrzeby wzmożonego nadzoru płodu u kobiet z endometriozą, co także potwierdzają moje dane.

SUMMARY

Endometriosis is disease, which name was proposed and defined in 1921 by Sampson. Endometriosis is the presence of ectopic tissues, which have structure and function of uterine endometrium. The most widely used classification is classification of American Fertility Society – AFS created in 1979 and modified in 1985 – rAFS. Endometriosis is occurring in 10% women in reproductive period. Statistical data indicate that endometriosis is most often surgical disease and main cause of pain in pelvis minor and infertility in women in reproductive period. Endometriosis was discovered in women aged from 10,5 to 76 years.

Clinical signs joined with endometriosis depend most from localization and biological activity of disease. Typical clinical signs are: dysmenorrhea, pelviphathia vegetativa, dyspareunia and sterility.

Ineffective reproductive function of woman and man can depend on difficulty or impossibility to fertilize and implant of oocyte (sterility) and impossibility to carry to term and deliver health baby (infertility). Sterility in marriage is diagnosed after one year of normal coition. It's accepted, that about 15-20% marriages are sterile. Fertility disturbance in female partner is responsible in 50% for marital sterility. Endometriosis may result in subfertility for a variety of reasons. Folliculogenesis is often impaired, especially in advanced stage endometriosis. Poor quality oocytes may subsequently compromise both fertilization and implantation rates. Both the inflammatory follicular fluid and peritoneal fluid milieu may also contribute fertilization/implantation defects. Nowadays good quality oocytes, especially in patients with advanced endometriosis can help to overcome the defects here described. Endometriosis concerns about 15% of fertile women and to 50% of infertile women. Endometriosis seems to be related to spontaneous abortions.

The aim of my work is to estimate obstetric history in women treated because of endometriosis dependent on:

a. stage according to rAFS

-I and II

-III and IV

b. localization

-peritoneal endometriosis

-ovarian endometriosis

-rectovaginal endometriosis

c. form

-endometrioid cyst

-endometriosis focuses on the ovary and other organs in the pelvis

According to Ulcova –Gallova et al. patients with lesions of endometriosis stage I-II have more autoantibodies to antigens relevant to reproduction than those with stage III-IV. They investigated the humoral immune response in the women with endometriosis in serum and peritoneal fluid. They compared 7 (seven) antiphospholipid antibodies (aPLs) against cardiolipin, L-phosphatidyl-serine, ph-glycerol, ph-inositol, ph-ethanolamine, phosphatidic (ph)-acid, against beta2-glycoprotein I and antizona pellucida antibodies (aZP), sperm antibodies. Endometriosis I-II were associated with higher serum and peritoneal fluid levels of aPLs against inositol, cardiolipin, ethanolamine, and beta2-glycoprotein I. Forty five percent of patients were positive for aZPA. In my group of patients:

1. infertility rate was statistical significant higher in patients with stage I-II (55%) than III-IV (22%)
2. nullipara rate was higher in patients with stage I-II (70%) than III-IV (56%) but the difference was not statistical significant

3. number of pregnancy in patients with stage III-IV (0,75+/-1,00) was higher then in stage I-II (0,54+/-0,71) but the difference was not statistically significant

4. spontaneous abortion rate in patients with stage I-II (40%) was statistical significant higher than with III-IV (17%).

Peritoneal endometriosis , the different aspects (black, red and white) of which represent distinctive steps in evolutionary process, can be explained by the transplantation theory. Red lesions are the most active and most highly vascularised lesions and are considered to be the first stage of peritoneal endometriosis. Celomic metaplasia of invaginated epithelial inclusions could be responsible for the development of ovarian endometriosis. The epithelium covering the ovary, which originally derive from the celomic epithelium, has great metaplastic potential and provokes epithelial inclusion cysts by invagination. Under the influence of unknown growth factors, these inclusions could be transformed into intraovarian endometrosis by metaplasia. The rectovaginal endometriotic nodule is an adenomyotic nodule whose histopathogenesis is not related to the implantation of regurgitated endometrial cells but to metaplasia of mullerian remnants located in the rectovaginal septum. Metaplastic changes of mullerian rests into endometriotic glands involving the rectovaginal septum are responsible for the proliferation of the smooth muscle, creating an adenomyomatous appearance similar to that of adenomiosis in the endometrium. In my group of patients:

1. infertility rate in patients with peritoneal endometriosis (66%) was statistical significant higher than with ovarian endometriosis (24%) and rectovaginal endometriosis (23%); infertility rate in patients with ovarian and rectovaginal endometriosis were similar

2. nullipara rate in patients with peritoneal endometriosis (89%) was statistical significant higher than with ovarian endometriosis (55%) and rectovaginal endometriosis (38%); nullipara rate in patients wiyh ovarian endometriosis was higher than with rectovaginal endometriosis but the difference was statistical not significant

3. number of pregnancy in patients with peritoneal endometriosis ($0,34\pm 0,64$) was statistical significant lower than with ovarian ($0,75\pm 1,00$) and rectovaginal endometriosis ($0,92\pm 0,95$); number of pregnancy in patients with ovarian endometriosis was lower than with rectovaginal endometriosis but the difference was not statistical significant
4. spontaneous abortion rate in patients with peritoneal endometriosis (58%) was statistical significant higher than with ovarian endometriosis (22%), in patients with rectovaginal endometriosis there was no spontaneous abortion.

Comparing immunohistological studies of endometrial focuses and cysts suggest, that different genes are involved in development of these two forms. In my group of patients:

1. infertility rate in patients with endometriosis focuses (54%) was statistical significant higher than in patients with cysts (18%)
2. nullipara rate in patient with endometriosis focuses (65%) was higher than in patients with cysts (55%) but the difference was not statistical significant
3. pregnancy rate in patients with endometriosis focuses ($0,54\pm 0,72$) was lower than in patients with cysts ($0,78\pm 1,03$) but the difference was not statistical significant
4. spontaneous abortion rate in patients with endometriosis focuses (40%) was statistical significant higher than in patients with cysts (14%).

Endometriosis does not appear to influence the outcome of pregnancy among those who manage to conceive. There are little data on obstetric outcome women with endometriosis. Kortelahti et al (2003) compared the course and outcome of pregnancy in 137 women with endometriosis and equal number of matched controls. In the study group in comparison with controls the results showed no significant differences in reproductive risk factors between the two groups. The course and outcome of pregnancy were similar in both groups. They suggest, that there is no need for increased fetal surveillance in women with endometriosis, what my data confirm.

VIII. PISMIENICTWO

1. Abae M, Glassberg M, Majercik MH, Yoshida H, Vestal R, Puett D: Immunoreactive endothelin-1 concentrations in follicular fluid of women with and without endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1994; 61:1083-1087.
2. Aeby TC, Hunag T, Nakayama RT: The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1779-1783.
3. Akande AV, Asselin J, Keay SD, Cahill DJ, Muttukrishna S, Grome NP, Wardle PG: Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 61-69.
4. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S: Ovarian response to repeated controlled stimulation in in vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15: 72-75.
5. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE: The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607.
6. Ayers JWT, Birenbaum DL, Menon KMJ: Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987; 47: 925-9.
7. Ayers JW, Friedenstab AP: Utero-tubal hypotonia associated with pelvic endometriosis. *The American Fertility Soc* 1985; 131(supplement).
8. Azem F, Lessing JB, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I, Amit A: Patients with stages III and IV endometriosis have poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 1107-1109.

9. Bahtiyar MO, Seli E, Oral E, Senturk LM, Zreik TG, Arici A: Follicular fluid of women with endometriosis stimulates the proliferation of endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 1998; 13: 3492-3495.
10. Bancroft K., Vaughan Williams CA., Elstein M.: Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992, 36, 177-81.
11. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW: Danazol in the treatment of endometriosis. Analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982; 37: 737-46.
12. Barratt CL., Chauhan M., Cooke ID.: Donor insemination – a look to the future. *Fertil. Steril.* 1990, 54, 375-387.
13. Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ: Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986; 46: 796-800.
14. Beliard A, Donnez J, Nisolle M, Foidart JM: Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 266-72.
15. Bergendal A, Naffah S, Nagy C, Berqvist A, Sjoblom P, Hillensjo T: Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1998;15: 530-534.
16. Bergqvist A, Ferno M: Estrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages. *Hum Reprod* 1993; 8: 2211-17.
17. Bergqvist A, D'Hooghe T: Mini symposium on pathogenesis of endometriosis and treatment of endometriosis-associated subfertility. Introduction: the endometriosis enigma. *Hum Reprod Update* 2002; Jan-Feb, 8(1): 79-83.
18. Bergqvist A, Ljunberg O, Myhre E: Human endometrium and endometriotic tissue obtained simultaneously: a comparative histologic study. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 135-45.
19. Bloom W, Fawcett DN: A textbook of histology. Philadelphia: WB Saunders, 1978: 186-7.

20. Bordson BL., Ricci E., Dickey RP. et al: Comparison of fecundability with fresh and frozen semen in therapeutic donor insemination. *Fertil Steril* 1986, 46, 466-469.
21. Bridges JE, Prentice A, Roche W, Englefield P, Thomas EJ: Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 696-700.
22. Brinton LA, Gridley G, Person I, Baron J, Bregqvist A: Cancer risk after hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 572-579.
23. Brizek CL, Schlaff S, Pellegrini VA, Frank JB, Worilow KC: Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis and association with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 106-112
24. Brosens IA: Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod* 1994; 9: 2209-11.
25. Brosens IA, Koninckx PR, Corveleyn PA: A study of plasma progesterone, oestradiol-17 beta, prolactin and LH levels and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 246-50.
26. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J; The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034-8.
27. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J: Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 1996; 66: 517-21.
28. Burns WN, Schenken RS: Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 586-610.
29. Buttram Jr VC. Conservative surgery for endometriosis in the infertile female: a study of 206 patients with implications for both medical and surgical therapy. *Fertil Steril* 1979; 31: 117-23.
30. Cahill DJ: What is the optimal management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. *Hum Reprod* 2002; May, 17(5): 1135-40.

31. Canis M, Wattiez A, Pouly JL, Bassil S, Bouquet J, Chapron C, et al: Laproscopic treatment of endometriosis. In: Brosens IA, Donnez J, editors: The current status of endometriosis. Research and management. Carnforth: Parthenon Publishing, 1993: 407-17.
32. Cahill DJ, Hull MG: Pituitary ovarian dysfunction and endometriosis. Hum Reprod Update 2000; 6: 56-66.
33. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG: Pituitary ovarian dysfunction as a cause for endometriosis associated and unexplained infertility. Hum Reprod 1995; 10: 3142-3146.
34. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG: Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. J Assist Reprod Genet 1997; 14: 554-557.
35. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M: Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. Fertil Steril 1991; 56: 230-4.
36. Carlberg M, Nejaty J, Froysa B, Guan Y, Soder O, Bergqvist A: Elevated expression of tumor necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis. Hum Reprod 2000; 15: 1250-1255.
37. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Iisu KH: The influence of endometriosis on the success of gamete intrafallopian transfer (GIFT). J Assis Reprod Genet 1997; 14: 76-82.
38. Cheesman KL., Ben-Nun I., Chatterton RT.: Relationship of luteinizing hormone pregnanediol-3-glucuronide and estriol-16-glucuronide in urine in infertile women with endometriosis. Fertil Steril 1982, 38, 542-548.
39. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al: The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. J Am Med Assoc 1986; 255: 1904-8.
40. Devereux WP: Endometriosis: long-term observation with particular reference to incidence of pregnancy. Obstet Gynecol 1963; 22: 444-7.

41. Diaz L, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J: Impact of stage III IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31-34.
42. Dokras A, Habana A, Gerardo J, Jones E: Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 35-40.
43. Donnez J: CO₂ laser laparoscopy in infertile women with endometriosis and women with adnexal adhesions. *Fertil Steril* 1987; 48: 390-4.
44. Donnez J, Casanas-Roux F, Nisolle M: Peritoneal endometriosis: new histological aspects In: Brosens IA, Donnez J, editors. *The current status of endometriosis. Research and management.* Carnforth: Parthenon Publishing, 1993: 75-87.
45. Donnez J, Nisolle M: L'endométriose péritonéale, le kyste endométriotique ovarien et le nodule de la lame rectovaginale sont trois pathologies différentes [editorial]. *Références en Gynécologie Obstétrique* 1995; 3: 121-3.
46. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F: Classification and endoscopic treatment of ovarian endometriosis. In: Popkin E, editor. *Woman's health today.* Carnforth: Parthenon Publishing, 1994: 112-5.
47. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V: Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod* 1995; 2: 630-5.
48. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Brion P, Da Costa M: Stereometric evaluation of peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of the rectovaginal septum. *Hum Reprod* 1995; 11: 224-8.
49. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Grandjean P: Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis.* Carnforth: Parthenon Publishing, 1990: 11-29.

50. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F: Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11: 641-6.
51. Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S, Casanas-Roux F: Peritoneal endometriosis and “endometriotic” nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril* 1996; 66: 362-8.
52. Donnez J, Wayembergh M, Casanas-Roux F, Karaman Y, Willems T, Ferin J: Effect on ovulation of surgically induced endometriosis in rabbits. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 131-7.
53. Doody MC, Gibbons WE, Buttram VC Jr: Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1988; 49: 47-51.
54. Doubilet PM, Benson CB: Atlas ultrasonografii w położnictwie i ginekologii. Lippincott Williams & Wilkins 2003 Philadelphia Copyright MediPage Warszawa 2005
55. Drake TS., Grunert GM.: The unsuspected pelvic factor in the fertility investigation. *Fertil. Steril.* 1980, 34, 27-29.
56. Dunselmann GA, Hendricx MG, Bouckaert PX, Evers JL: Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. *J Reprod Fertil* 1988; 82: 707-10.
57. Evers JL: The second-look laparoscopy for evaluation of the result of medical treatment of endometriosis should not be performed during ovarian suppression. *Fertile Steril* 1987; 47: 502-4.
58. Ferenczy A: Anatomy and histology of the uterine corpus. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein’s pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag, 1987: 257-91.
59. Ferriani RA, Charnok-Jones DS, Prentice A, Thomas EJ, Smith SK: Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factor in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction. *Hum Reprod* 1993; 8: 11-6.

60. Foidart JM, Beliard A, Donnez J: Endometriosis and invasion. In: Brosens I, Donnez J, editors. The current status of endometriosis research and management. Carnforth: Parthenon Publishing, 1993: 35-9.
61. FritzSimmons J, Stahl R, Gocial B, Shapiro SS: Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 696-8.
62. Fujii S: Secondary Müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 162: 219-25.
63. Gaetje R, Kotzian S, Hermann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 1995; 346: 1463-4.
67. Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston RM: Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10: 1507-1511.
68. Goldstein MP, de Cholnoky C, Emans SJ, Levethal JM: Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980; 44: 251-8.
69. Groll M.: Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1984; 41: 933-5.
70. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi (1994) Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 9: 1155-1162
71. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj S, Talbert LM: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-4.
72. Halme J, White C, Kauna S, Ester J, Haskill S: Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1044-9.
73. Haining RE, Cameron IT, Van Pajendrops C, Davenport AP, Prentice A, Thomas EJ, et al: Epidermal growth factor in human endometrium: proliferative effects in culture and

- immunocytochemical localization in normal and endometriotic tissues. *Hum Reprod* 1991; 6: 1200-5.
74. Harlow CR, Cahill DI, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hul MG: Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 1: 426-429.
75. Harrison RF, Barry-Kinsella C: Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 20-30.
76. Hassan HM.: Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1976, 16, 135-137.
77. Hii LL, Rogers PA: Endometrial vascular and glandular expression of integrin $\alpha_{(v)}\beta_3$ in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13, 1030-1035.
78. Hiramata Y, Ochiai K: Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients. *Fertil Steril* 1995; 63: 984-8.
79. Hughesdon PE: The structure of endometrial cysts of the ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology British Empire* 1957; 44: 69-84.
80. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kenunann E, Seifer DB: Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46: 7-10.
81. Holt VL, Weiss NS: Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. *Epidemiology* 2000;11: 654-659.
82. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA: A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-70.
83. Hull MGR, Williams JAC, Ray B, McLaughlin EA, Akande VA, Ford WCL: The contribution of subtle oocyte or sperm dysfunction affecting fertilization in endometriosis-

associated or unexplained infertility: a controlled comparison with tubal infertility and use of donor spermatozoa. *Hum Reprod* 1998; 13:1825-1830.

84. Illera MJ, Lingwen J, Stewart CL, Cullinan E, Ruman J, Lessey BA: Effect of peritoneal fluid from women with endometriosis on implantation in the mouse model. *Fertil Steril* 2000; 74: 41-48.

85. Imai A, Horibe S, Takagi H, Tamaya T: Drastic elevation of serum CA125, CA72-4, and CA19-9 levels during menses in a patient with probable endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998, 78(1): 79-81.

86. Jain S, Dalton ME: Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril* 1999; 72: 852-6.

Jansen R: Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986, 46, 141-143.

87. Jenkins S, Olive DL, Haney AF: Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335-8.

88. Jha P, Farooq A, Agarwal N, Buckshee K: In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 235-237.

89. Keettel WC, Stein RJ: The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 440-2.

90. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV: Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1545-9.

91. Kirshon B, Poindexter III AN, Fast J: Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989; 34: 215-7.

92. Kokorine I, Marbaix E, Henriot P, Okada Y, Donnez J, Eeckhout Y, et al: Focal cellular origin and regulation of interstitial collagenase (matrix-metalloproteinase-1) are related to menstrual breakdown in the human endometrium. *J Cell Sci* 1996; 109: 2151-60.

93. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ, Marbaix E: Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1997; 68: 246-51.
94. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, Di Pietro LA, Einer VM, et al: Interleukin 8 as a macrophage derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258: 1798-801.
95. Koninckx PR, Martin D: Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possible adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992; 58: 924-8.
96. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST: Obstetric outcome in women with endometriosis – a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56(4): 207-12.
97. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, De Ronde IJ, Jap PH, Rolland R: Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early phase. *Fertil Steril* 1991; 55: 297-303.
98. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G: Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2000;15: 75-82.
99. Laatikainen T, Andersson B, Karkkainen J, Wahlström T: Progesterin receptor levels in endometriomas with delayed or incomplete changes. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 592-5.
100. Lachapelle MH, Hemmings R, Roy DC, Falcone T, Miron P: Flow cytometric evaluation of leukocyte subpopulations in the follicular fluids of infertile patients. *Fertil Steril* 1996; 65: 1135-1140.
101. Lauchlan SC: The secondary müllerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972; 27: 133-46.
102. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA: Integrin adhesion molecules in the human endometrium : correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-95.

103. Lee KS, Joo BS, Na YJ, Yoon MS, Choi OH, Kim WW: Relationship between concentration of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide in follicular fluid and oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2000;17: 222-228.
104. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Storm BL: Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-649.
105. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberitz M, Mall G: Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*1998; 4: 752-762.
106. Li TC, Dockery P, Cooke ID: Endometrial development in the luteal phase of women with various types of infertility: comparison with women of normal fertility. *Hum Reprod* 1991; 6: 325-30.
107. Liu DTY, Hitchcock A: Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 859-62.
108. Mahutte NG, Arici A: New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *Journal of Reproductive Immunology* 2002; 55: 73-83.
109. Maliniak LR, Wheeler JM: Association of endometriosis with spontaneous abortion, prognosis of pregnancy, and risk for recurrence. *Semin Reprod Endocrin* 1985, 3: 4-9.
110. Marbaix E, Kokorine I, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy P: Regulation and restricted expression of interstitial collagenase suggests a pivotal role in the initiation of menstruation. *Hum Reprod* 1996; 11 (2 Suppl): 134-43.
111. Marbaix E, Kokorine I, Henriot P, Donnez J, Courtoy PJ, Eeckhout Y: The expression of interstitial collagenase in human endometrium is controlled by progesterone and by estradiol and is related to menstruation. *Bioch J* 1995; 305: 1027-30.

112. Marcoux S, Maheux R, Berube S, and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.
113. Martinez-Roman S, Balasch J, Creus M., Fabregues F, Carmona F, Vilella R, Vanrell JA: Immunological factors in endometriosis-associated reproductive failure: studies in fertile and infertile women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1794-1799.
114. Mathur SP: Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 89-95.
115. Matorras R, Rodriguez P, Perez C, Pijoan JI, Neyro JL, Rodriguez-Escudero FJ: Infertile women with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 826-31.
116. Matorras R, Rodriguez P, Pijoan JI, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero FJ: Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995; 63: 34-8.
117. Matorras R, Rodriguez P, Pijoan JI, Soto E, Perez C, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ: Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 420-3.
118. Matorras R, Rodriguez P, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ: Prognostico reproductivo en la endometriosis: estudio retrospectivo. *Progr Obstet Ginecol* 1997; 40: 112-20.
119. Matorras R, Rodriguez P, de Teran GG, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ: Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 101-105.
120. Mazur T, Kurman RJ: Normal endometrium and infertility evaluation. In: Mazur T, Kurman R, editors: *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings. A practical approach*. New York: Springer-Verlag, 1995: 7-32.

121. Melicow MM, Pachter MR: Endometrial carcinoma of the prostatic utericle (uterus masculinus). *Cancer* 1967; 20: 1715-22.
122. Metzger DA: Cyclic changes in endometriosis implants. In: Brosens IA, Donnez J, editors. *The current status of endometriosis. Research and management.* Carnforth: Parthenon Publishing. 1993: 89-108.
123. Metzger DA, Olive DL, Stons GF, Franklin RR: Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986; 45: 18-22.
124. Meyer R: Ueber den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome in Allgemeinen und Insbesondere ueber Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa (The current question of adenomyositis and andenomyomas in general and particulary seroepithelial adenomyositis and sarcomatoid adenomyometritis). *Zentralbl Gynakol* 1919; 43: 745-50.
125. Milingos S, Mavrommatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, Loutradis D, Diakomanolis E, Michalas S: Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 37-40.
126. Minguez Y., Rubio C., Bernal A, Gaitan P, Remohi J, Simon C, Pellice A: The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum. Reprod.* 1997, 12, 2282-2285.
127. Motta PM, Van Blerkom J, Mekabe S: Changes in the surface morphology of ovarian germinal epithelium during the reproductive life and in some pathological conditions. *Submicroscopy Cytology* 1992; 99: 664-7.
128. Matson PL, Yovich JL: The treatment of infertility associated with endometriosis by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 432-434.
129. Mulayim N, Arici A: The relevance of the peritoneal fluid in endometriosis-associated infertility. *Hum Reprod Suppl* 1999; 2: 67-76.

130. Nakahara K, Saito H, Saito T, Ito M, Ohta N, Takahashi T, Hiroi M: The incidence of apoptotic bodies in membrane granulosa can predict prognosis of ova from patients participating in in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1997; 68: 312-317.
131. Nakahara K, Saito H, Saito T, Ito M, Ohta N, Takahashi T, Hiroi M: Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies. *Fertil Steril* 1998; 69: 931-935.
132. Nakamura M, Katabuchi H, Tohya TR, Fukumatsu Y, Matsuura K, Okamura H: Scanning electron microscopic and immunohistochemical studies of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1993; 8: 2218-26.
133. Nakopoulou L, Minaretzia D, Tsionou C, Mastrominas M: Value of immunohistochemical demonstration of several epithelial markers in hyperplasia and neoplastic endometrium. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 346-53.
132. Nezhat FR, Kalir T: Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2002; 78 (4): 820-824.
133. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL: A clinical and histological classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 1992; 37: 771-6.
134. Nisolle M: Ovarian endometriosis and peritoneal endometriosis: are they different entities from a fertility perspective? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; Jun, 14(3): 283-8.
135. Nisolle M: Peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis are three distinct entities [Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur]. Louvain (Belgium): Université Catholique de Louvain, 1996.
136. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J: Morphometric study of the stromal vascularisation in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59: 681-4.

137. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J: Coexpression of cytokeratin and vimentin in ectopic endometrium and endometriosis throughout the menstrual cycle: evaluation by a computerized method. *Fertil Steril* 1995; 64: 69-75.
138. Nisolle M, Casanas-Roux F, Wyns CH, De Menten Y, Mathieu PE, Donnez J: Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: a new quantitative method. *Fertil Steril* 1994; 62: 751-9.
139. Nisolle M, Donnez J: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68(4): 585-596.
140. Nisolle M, Donnez J: Conservative laparoscopic treatment of ovarian endometriosis. In: Shaw RW, editor. *Endometriosis: current understanding and management*. London: Blackwell Science Ltd, 1995: 237-47.
141. Nisolle M, Donnez J, editors: *Peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: the identification of three separate diseases*. Carnforth: Parthenon Publishing, 1996.
142. Norwitz ER, Fernandez-Shaw S, Barlow DH, Starkey PM: Expression of intermediate filament in endometrial glands changes with the onset of pregnancy and in endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 1470-3.
143. Nowroozi K, Chase JS, Check J, Chung W (1987) The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1987; 32: 442-4.
144. Olive DL: Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 1067.
145. Olive DL, Haney AF: Endometriosis-associated infertility: a critical review of therapeutic approaches. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 53-56.
146. Olive DL, Henderson Y: Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 412-5.

147. Olive DL, Franclin RR, Gratkins LV: The association between endometriosis and spontaneous abortion. *J Reprod Med.* 1982; 27: 333-8.
148. Olive DL, Schwartz LB: Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1759-1769.
149. Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR: Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.
150. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR: Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59: 778-82.
151. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G: Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril* 1996a; 66: 787-792.
152. Oral E, Jones EE, Buradagunta DL, Olive DL, Arici A: Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) levels in follicular fluid from women with moderate and severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996b; 66: 68.
153. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, Momoeda M, Taketani Y: Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 suppl 1: 33-9.
154. O'Shea RT, Chen C, Weiss T, Jones WR: Endometriosis and in-vitro fertilization. *Lancet* 1985; 2(8457): 723.
155. Qiao J, Yeung WS, Yao YQ, Ho PC: The effects of follicular fluid from patients with different indications for IVF treatment on the binding of human spermatozoa to the zona pellucida. 1998; 13: 128-131.
156. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL: Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assis Reprod Genet* 1998; 15: 27-31.

157. Palatyński A: Endometrioza w Słomko Z: Ginekologia, PZWL Warszawa, 1997: 349-394.
158. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Mezzanotte C, Crosignani PG: Previous abortions and risk of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13(11): 3283-4.
159. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S et al.: Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 108-112.
160. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L et al.: Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, Northern Italy. *J Epidemiol Comm Health* 1995; 49: 61-64.
161. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S et al: Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod* 1995; 12: 1275-1279.
162. Peek M, Landgren BM, Johannisson E: The endometrial capillaries during the normal menstrual cycle: a morphometric study. *Hum Reprod* 1992; 7: 906-11.
163. Petersohn L: Fertility in patients with ovarian endometriosis before and after treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 826-31.
165. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C: Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod Suppl* 1995; 1: 91-97.
166. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C: The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998; 70: 425-431.
167. Pellicer A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C: The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55: 109-119.
168. Pepperell RJ., McBain JC.: Unexplained infertility: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1985, 92, 569-580.

167. Pillai S, Rust PF, Howard L: Effects of antibodies to transferrin and alpha 2HS Glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertility associated with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 235-242.
168. Pisarski T: *Położnictwo i ginekologia*. PZWL Warszawa 1998.
169. Pittaway DE, Ellington CP, Klimek M: Preclinical abortions and endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 49: 221-3.
170. Pittaway DE, Vernon C, Fayez JA: Spontaneous abortions in woman with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 711-715.
171. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-5.
172. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP: Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
173. Redwine DB: Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062-3.
174. Reich H, McGlynn F, Salvat J: Laparoscopic treatment of clu-de-sac-obliteration secondary to rectocervical deep fibrotic endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36: 516-22.
175. Rodriguez-Escudero F., Neyro J., Corcosteguti B. et al.: Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil. Steril.* 1988, 50, 522-524.
176. Rosenfeld DL, Lecher BD: Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 105-7.
177. Ryan IP, Tseny JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN: Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 929-32.

178. Salamanca A, Beltran E: Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 193-5.
179. Sampson JA: Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg* 1921; 3: 245-323.
180. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.
181. Sampson JA: Intestinal adenomas of endometrial type. *Arch Surg* 1922; 5: 21-7.
182. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA: Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 39-43.
183. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD: Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984; 41: 122-30.
184. Scott RB, Te Linde RW, Wharton LR Jr.: Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1082-103.
185. Scully RE: Sex cord-mesenchyme tumors: pathologic classification and its relation to prognosis and treatment. In: Junqueira AC, Gentile F, editors. *Ovarian cancer*. Heidelberg: Springer-Verlag 1968; vol II: 40-56.
186. Scully RE, Richardson GS, Barlow JF: The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9: 384-411.
187. Selam B, Arici A: Implantation defect in endometriosis: endometrium or peritoneal fluid. *J Reprod Fertil* 2000; 55: 121-128.
188. Serov SF, Scully RE, Sobin LH: Histological typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organisation, *International histological classification of tumors*. No. 9. 1973: 17-21.

189. Sharma RK, Wang Y, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A: Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on sperm motion characteristics and acrosome reaction. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 31-37.
190. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A: Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-729.
191. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC: Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327-31.
192. Smith SK: Vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11 (2 Suppl): 56-61.
193. Spirtos NY, Yurewicz EC, Moghissi KS, Magyar DM, Sundareson AS, Bottoms SF: Pseudocorpus luteum insufficiency: a study of cytosol progesterone receptors in human endometrium. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 535-40.
194. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL: Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992; 58: 929-33.
195. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ: Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6: 33-6.
196. Strathy JH., Molgaard CA., Coulam CA.: Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982, 38, 667-672.
197. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M., Copperman AB: Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152-156.
198. Szczepańska M, Skrzypczak J, Kamienicza M, Kurpisz M: Antizona and antisperm antibodies in women with endometriosis and/or infertility 2001; 75: 97-105

199. Szymański W, Zielińska I: Zastosowanie IVF u pacjentek z endometriozą. *Gin Pol* 2001; 73 (5): 273-277.
201. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A: HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1328-1331.
202. Te Linde RW, Scott RB: Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 1147-73.
203. Tebibzadeh S, Sun XZ. Cytokine expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7 :1214-21.
204. Telimaa S: Danazol and medroxyprogesterone acetate ineffective in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 872-5.
205. Toki T, Kubota J, Lu X, Nakayama K: Immunohistochemical analysis of CA 125, CA 19-9, and Ki-67 in stage III or IV endometriosis: positive correlation between serum CA 125 level and endometriotic epithelial cell proliferation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79(9): 771-6.
206. Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M: Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73: 344-350.
207. Tulandi T, Mouchawar M: Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy in woman with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 790-1
208. Tummon IS., Maclin VM., Radwanska E. et al.: Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988, 50, 716-720.
209. Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Svabek L, Turek J, Rokyta Z: Endometriosis and reproductive immunology. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47(5): 269-74.
210. Wheeler JM, Johnston BM, Maliniak LR: The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983; 39: 656-60.

211. Wojtyś A, Homa T, Klimek M, Pabian W: Laparoscopia w leczeniu endometriozy. *Gin Pol* 1995; 66 (Supl.): 262-265.
212. Van der Linden PJ, De Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL: Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; 63: 1210-6.
213. Van der Linden PJ, De Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL: Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril* 1996; 65: 76-80.
214. Vercammen EE, D'Hooghe TM: Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18(4): 363-8.
215. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 1018-21.
216. Vercellini P, Crosignani PG: Epidemiology of endometriosis. In: Brosens I, Donnez J. *The current status of endometriosis*. Parthenon, Boca Raton, 1993: 111-130.
217. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Vigano P: Endometriosis: novel etiopatogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 665-678.
218. Von Rokitansky C: Ueber Uterusdrusen-Neubildung in Uterus and Ovarialsarcomen (Uterine gland proliferation in uterine and ovarian sarcomas). *Zeitschrift Gesellschaft für Aerzte zu Wien* 1860; 37: 577.
219. Yanushpolsky E, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD: Effects of endometriomas on oocyte quality and pregnancy rates in in vitro fertilisation cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 193-197.

220. Yovich JL, Yovich JM, Tuvik AI, Natson PL, Wilcox DL: In-vitro fertilization for endometriosis. *Lancet* 1985; 2(8454): 552.
221. Zaloudek C, Norris HJ: Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman R, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag, 1987: 373-408.
222. Zhang R, Wild R, Ojago J: Effect of tumor necrosis factor- α on adhesion of human endometrial cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993; 59: 1196-201.
223. Zhou Y, Wu B: Epidemiological study on risk factors of pelvic endometriosis. *Chung Hua Fu Ko Tsa Chih* 1995; 30: 356-9.

