

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”,

BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

*ENDOMETRIOZA ÎN PERSPECTIVA PREZERVĂRII
FERTILITĂȚII*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV.DR BURCOȘ TRAEAN

Student-doctorand:

COSTACHE COSMINA RALUCA

ANUL 2024

CUPRINS

1. Introducere	2
2. Partea generală- stadiul actual al cunoașterii	2
3. Partea specială. Contribuții personale în endometrioză asupra efectului reproductiv	5
3.1 Studiul 1. Impactul tehnicii chirurgicale asupra recidivei endometriozei	6
3.2 Studiul 2. Protocoale de stimulare optime la pacientele cu endometrioză, în cadrul tehnicilor de reproducere umană asistată	13
4. Concluzii.....	18

1. Introducere

Motivația alegerii temei de cercetare

Am ales tema endometriozei datorită experienței mele ca ginecolog specializat în reproducere umană asistată. Aș vrea să investighez conexiunea dintre intervențiile chirurgicale pentru endometrioză și impactul lor asupra fertilității. Endometrioza este o afecțiune tot mai frecventă, cu simptome diverse și adesea diagnosticată cu întârziere. Tratamentele disponibile nu asigură vindecarea definitivă sau o îmbunătățire consistentă a și ratei de fertilitate. Astfel doresc să explorez cum procedurile chirurgicale pot fi integrate într-un plan de tratament personalizat pentru a maximiza eficacitatea și rezultatele legate de fertilitate.

2. Partea generală- stadiul actual al cunoașterii

2.1 Epidemiologie

Studiul se încadrează în preocupările internaționale, naționale și regionale de îmbunătățire a diagnosticării și tratamentului endometriozei. Cercetarea în acest domeniu face progrese remarcabile și deschide calea spre terapii mai eficiente și mai puțin invazive. Ipoteza studiului se referă la utilizarea optimă a chirurgiei în tratamentul endometriozei.

Endometrioza, o afecțiune tot mai frecventă, prezentă cu simptome diverse, este adesea diagnosticată târziu iar tratamentele disponibile nu garantează vindecarea completă sau îmbunătățirea consistentă a fertilității. Studiile recente indică că optimizarea indicațiilor chirurgicale poate îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice în ceea ce privește reducerea durerii și îmbunătățirea calității vieții. (1,2) De asemenea, se pare că tratamentul medicamentos adjuvant post-chirurgical și necesarul de medicație postoperatorie pot preveni recidivele și îmbunătăți prognosticul pe termen lung. Ipotezele cercetării includ examinarea volumului implanturilor endometrioze în timp și rezistența la tratamentele de stimulare și ratele scăzute de succes în cazul pacienților cu endometrioză. Obiectivele cercetării includ determinarea eficacității diferitelor tipuri de chirurgie pentru endometrioză și analiza comparativă a rezultatelor pe termen lung ale pacientelor care au suferit intervenții chirurgicale față de cele care au urmat alte tratamente. Cercetarea are un caracter interdisciplinar, abordând diverse discipline precum ginecologia, endocrinologia și biologia reproductivă.

Endometrioza, o tulburare cronică ginecologică prezentă în 10-15% din femeile aflate în perioada de reproducere, afectează semnificativ sănătatea, cu impact asupra activității profesionale și calității vieții, datorită durerii cronice și infertilității asociate. Boala este mai frecventă la femeile între 25 și 45 de ani, iar 7% din femei au predispoziție genetică. Riscul este cel mai mare la femeile asiatice și cel mai redus la femeile de culoare. Tratamentele chirurgicale și medicamentoase adjuvante pot preveni recidivele și îmbunătăți prognosticul pe termen lung. Afecțiunea poate prezenta localizări diverse, de la aria pelviană până la regiuni precum plămânii sau creierul. Controlul alimentației, în special consumul de legume verzi și fructe proaspete, poate preveni dezvoltarea endometriozei. Boala, caracterizată prin combinația de factori genetici, imunologici și de mediu, este mai frecvent diagnosticată la femeile infertile, active fumătoare și cu un indice de masă corporală normal sau scăzut. Cercetările viitoare își propun să determine eficacitatea diferitelor tipuri de chirurgie pentru endometrioza și să analizeze rezultatele pe termen lung ale pacientelor care au trecut prin intervenții chirurgicale comparativ cu cele care au urmat alte tratamente. Endometrioza, o tulburare ginecologică cronică, afectează 10-15% dintre femeile aflate în perioada fertilă, având un impact major asupra sănătății, vieții profesionale și calității vieții din cauza durerilor cronice și infertilității asociate.

2.2 Diagnostic

Aceasta afectează mai frecvent femeile între 25 și 45 de ani, cu un risc mai mare la femeile asiatice și mai redus la femeile de culoare. Diagnosticul endometriozei reprezintă o problemă complexă, prezentând probleme în absența unei tehnici de diagnosticare non-invazive, care are ca rezultat prejudecăți semnificative de diagnostic, determinate de accesul la un diagnostic chirurgical sau imagistic definitiv. Endometriomul ovarian sau endometrioza profundă pot fi identificate prin imagistică, iar afecțiunea peritoneală superficială poate fi diagnosticată prin evaluare chirurgicală dacă simptomele sunt suficient de severe.

Diagnosticarea poate fi complicată de accesul limitat la specialiști, obstacole geografice și economice, precum și de variații ale simptomelor între populații. Printre simptomele endometriozei se numără dureri pelvine persistente, menstruație dureroasă, act sexual dureros și disconfort la urinare și la mișcările intestinale. A exista o varietate de aspecte clinice a bolii, care poate varia de la disconfort ocazional la dureri cronice care pot fi debilitante, diferite între femei. Studiile viitoare intenționează să stabilească eficiența diferitelor tipuri de chirurgie în cazul endometriozei și să analizeze rezultatele pe termen lung pentru pacientele

care au suferit operații în comparație cu cele care au urmat alte forme de tratament. Se examinează legătura între operațiile pentru endometrioză și efectul acestora asupra fertilității. Endometrioza este o afecțiune ginecologică cronică care afectează 10-15% dintre femeile de vârstă fertilă, cu efecte majore asupra sănătății, vieții profesionale și calității vieții. Diagnosticul acestei boli reprezintă o problemă complexă, cu implicații semnificative în lipsa unui mijloc neinvaziv de diagnosticare. Simptomele endometriozei variază, incluzând dureri pelvine cronice, disconfort la urinare și la defecare, și variază de la disconfort ocazional la dureri debilitante(3,4).

2.3 Tratamentul

Tratamentele includ variabile medicamentoase, hormonale și non-hormonale. Progestativele și inhibitoarele GnRH sunt eficiente în controlul durerii, dar ultimele pot avea efecte secundare severe, cum ar fi menopauza. Agoniștii GnRH sunt eficienți, dar utilizarea lor este limitată la maximum 6 luni. Tratamentele non-hormonale includ AINS-uri și diverse clase de medicamente inovatoare, inclusiv modulatorii selectivi de estrogen și progesteron (SERM și SPRM), inhibitorii de aromatază (AI), agenții antiangiogeni, imunomodulatoare, statine, canabinoizi și agoniști dopaminergici. TOate aceste tratamente trebuie personalizate pentru fiecare pacient în funcție de simptome, dorința de fertilitate și toleranța la tratament. În tot acest context, autorul subliniază necesitatea cercetărilor suplimentare pentru a și îmbunătăți tratamentele și a dezvolta un sistem de clasificare mai eficient și universal pentru endometrioză. Discuția cuprinde și opțiunile chirurgicale, în special pentru endometrioamele ovariene, chisturi găsite la aproximativ 44% dintre pacientele cu endometrioza. Endometrioamele pot avea impact negativ asupra fertilității, de aceea este importantă selectarea metodei corecte de intervenție și post-operator(5,6). Chirurgia laparoscopică este standardul actual, dar este crucial să se țină cont de faptul că procedura poate afecta țesutul ovarian. Dienogest, un tratament medical pentru endometrioame, se dovedește a fi sigur, eficient și bine tolerat.

3. Partea specială. Contribuții personale în endometrioză asupra efectului reproductiv

Se accentuează nevoia de abordări mai blânde pentru pacientele care își doresc să-și păstreze fertilitatea după operație. În acest sens, sunt discutate diverse metode, unele mai promițătoare, cum ar fi tehnicile de hemostază pe bază de laser. Acestea au relevat rezultate promițătoare în reducerea ratei de recurență a fibrozei endometriale și scăderea semnificativă a nivelurilor de AMH după intervenție.

Este necesară o abordare personalizată a tratamentului endometriozei, cu un accent pe terapiile care păstrează fertilitatea. Sunt discutate metode inovative precum vaporizarea cu laser CO₂ și utilizarea dispozitivei PlasmaJet, care permit desprinderea stratului superficial al chistului fără afectarea cortexului fibrotic. Tehnicile combinate, care combina avantajele exciziei și ablației, oferă rate scăzute de recurență și conservează mai mult țesutul ovarian(7–9). Coagularea tratează ultimele 10-20% din suprafața atașată la hilo ovarian, după eliminarea a 80-90% din acesta. De asemenea, este subliniată nevoia de diagnostic preoperator care include examinare clinică, ecografie transvaginală și poate include imagistică prin rezonanță magnetică. Este necesară o strategie chirurgicală atentă pentru a trata endometrioza infiltrativă profundă, usturând aderențele dense dintre rect și alte structuri. Studiile indică că energia plasmatică poate controla penetrarea și disiparea căldurii, promovând rata de sarcină și reducând riscul de recurență. Se discută diverse tehnici inovatoare, precum vaporizarea cu laser sau cu PlasmaJet, care facilitează îndepărtarea stratului chistic, minimizând daunele la nivelul cortexului fibrotic. Studiile indică beneficiile combinației între excizie și ablație, care asigură rate reduse de recurență și conservarea unei proporții mai mari de țesut ovarian(10,11). Intervenția chirurgicală pentru endometrioza profundă implică acțiuni precum separarea peretelui rectal de nodul, disecția și, eventual, repararea oricăror defecte musculare întâlnite. În cazul prezenței endometriozei la nivelul intestinului, diferite proceduri pot fi abordate, ca disecția, conform anumitor metode descrise în literatura de specialitate, sau rezecția segmentară a colonului sigmoid. O altă procedură sugerează îndepărtarea părții inferioare a rectului, care ar putea reduce riscul de rezecție și denervare. Obiectivul principal este de a îmbunătăți calitatea vieții și rata de fertilitate a pacientelor cu endometrioză.

Scopul principal al lucrării este de a îmbunătăți abordările de tratament și, implicit, șansele de concepție pentru femeile afectate de endometrioză. Se urmărește și o contribuție

semnificativă în domeniul medical, în special ginecologie și medicină reproductivă, prin rezultatele care ar putea facilita crearea de noi ghiduri clinice și optimizarea tratamentelor chirurgicale. Autorul menționează necesitatea unei înțelegeri mai bune a acestei afecțiuni complexe și a dezvoltării de tratamente eficiente și personalizate. Principalele obiective ale cercetării cuprind investigarea mecanismelor patofiziologice ale endometriozei, evaluarea eficienței chirurgiei, identificarea factorilor de prognostic, studiul impactului asupra calității vieții și colectarea și analizarea de date retrospective și studii de caz. Obiectivele secundare cuprind investigarea markerilor biologici, impactul endometriozei asupra rezervei ovariene, compararea intervențiilor chirurgicale minim invazive cu cele convenționale, evaluarea impactului chirurgiei asupra ratelor de sarcină și investigarea rolului terapiei medicale complementare.

3.1 Studiul 1. Impactul tehnicii chirurgicale asupra recidivei endometriozei

Scopul principal al studiului este de a îmbunătăți abordările de tratament și șansele de concepție. Cercetarea se extinde la analiza costurilor și beneficiilor economice ale diferitelor tratamente, evaluând raportul cost-eficiență pentru diverse tipuri de tratament. Studiul include, de asemenea, o examinare a factorilor de risc pentru recidiva endometriozei și moduri de a preveni reluarea bolii. Autorul evaluează eficiența consilierii psihologice pentru pacienți și investighează cerințele psihologice specifice acestor pacienți. O altă componentă a cercetării este compararea practicilor internaționale în tratamentul endometriozei. De asemenea, autorul a desfășurat un studiu prospectiv la spitalul clinic Colțea din București între 2018 și 2022, investigând impactul tehnicii chirurgicale asupra recidivei endometriozei, precum și evaluând funcția ovariană a pacientelor prin anumite teste biochimice și imagistice. Cercetarea urmărește să contribuie semnificativ în domeniul medical, în special în ginecologie și medicina reproductivă.

Am realizat un amplu studiu cu privire la endometrioza și impactul acestuia asupra sănătății reproductive și a calității vieții femeilor. O parte semnificativă a acestui studiu se focusează pe chistectomia laparoscopică ca opțiune chirurgicală primară pentru chisturile ovariene, datorită numeroaselor sale beneficii: reducerea durerii și a nevoii de analgezice postoperatorii, scurte în spital, mai puține complicații postoperatorii, recuperare rapidă și economii de costuri. Totuși, impactul pe termen lung al acestei intervenții asupra rezervei ovariene este încă neclar. Pentru a clarifica acest aspect, autorul a lansat un studiu între 2018

și 2022, ce vizează examinarea posibilelor riscuri de recidivă a bolii și impactului tehnicii chirurgicale asupra funcției ovariene. Rezultatele sunt anticipate cu interes deoarece ar putea influența modul în care este tratată endometrioza, contribuind astfel la îmbunătățirea prognosticului și calității vieții acestor paciente.

Criteriile de includere în studiu implica teste de screening pentru infertilitate sau indicații ginecologice benigne precum mase pelvine benigne, sângerări uterine anormale, și nu prezenta semne de malignitate sau modificări pre-maligne. Participantele de peste 40 de ani au necesitat o mamografie normală în termen de 1 an de la înscriere.

Printre criteriile de excludere s-au numărat antecedentele de hipersensibilitate severă la orice medicament, istoricul de abuz de droguri sau alcool, sarcina sau alăptarea, precum și anomaliile semnificative în chimie clinică, hemogramă sau analiza urinară. Subiecții nu ar fi trebuit să sufere de nicio afecțiune importantă recent diagnosticată sau instabilă, să nu fi avut un istoric de boli metabolice sau depresie severă și nicio intervenție chirurgicală care să afecteze motilitatea gastrointestinală, pH-ul sau absorbția.

Înainte de includerea în studiu, tratamentul a fost personalizat în funcție de etapa endometriozei respectând indicațiile ghidurilor internaționale. Acesta a inclus utilizarea de Dienogest 2 mg / zi, contraceptive orale combinate microdozate cu levonorgestrel și 30 de micrograme de etinilestradiol, precum și agonist de GnRH, triptorelină cu formă depot administrată la fiecare 84 de zile. Cazurile au fost atent selecționate în funcție de stadiul endometriozei, aspectul miometrului și prezența endometriozelor, cele de peste 5 cm având indicație chirurgicală înaintea tratamentului pentru infertilitate.

Pacientele din studiu au fost analizate de o echipă multidisciplinară ce a luat decizia terapeutică, echipă formată din medic chirurg, imagist, endocrinolog, ginecolog specializat în infertilitate și anatomopatolog. După terapiile aplicate, stadializarea endometriozei a fost reevaluată din punct de vedere clinic și ecografic. Participantele la studiu au fost împărțite în două loturi: unul alcătuit din 49 de femei diagnosticate cu endometrioză ovariană (vârsta 28-42 ani) și al doilea alcătuit din 16 femei cu endometrioză profundă (vârsta 29-42 ani).

Pentru fiecare lot, criteriile clinice și imagistice specifice au fost utilizate pentru diagnostic. Obiectivul a fost de a evidenția diferențele în recidiva endometriozei și prognosticul asupra infertilității pe termen scurt și mediu. Tehnicile operatorii folosite în tratamentul

endometrioamelor au inclus chistectomia ovariană completă (stripping), utilizarea electrocoagulării cu energie bipolară pentru hemostază și suturarea pentru a preveni deteriorarea termică. Aceste proceduri au fost realizate de chirurghi cu experiență de la Clinica de Chirurgie Colțea, având acces la tehnologie de înaltă performanță.

O echipă multidisciplinară a analizat și a luat deciziile terapeutice pentru pacientele studiate. Acestea au fost împărțite în două grupuri: unul de 49 de femei cu endometrioză ovariană și al doilea de 16 femei cu endometrioză profundă.

Cele 65 de pacienți reprezintă 5.2% din totalul pacienților cu endometrioză care s-au prezentat în această perioadă la Clinica de Chirurgie Colțea. Varsta medie a pacientelor din studiu a fost de 35 de ani. Distribuția datelor sugerează o prevalență variabilă a celor două forme de endometrioză, cu o frecvență relativ mai mare a endometriozei ovariene în rândul femeilor mai tinere.

Echipa multidisciplinară a analizat și a luat decizii terapeutice pentru 65 de pacienți, respectiv 49 cu endometrioză ovariană și 16 cu endometrioză profundă. Studiul a evidențiat diferențe în recidiva endometriozei și prognosticul asupra infertilității între cele două grupuri. La femeile cu vârsta între 35-40 de ani, trendul s-a inversat, predomina endometrioza profundă. După 40 de ani, numărul cazurilor de endometrioză a scăzut pentru ambele forme, posibil datorită instalării menopauzei. Cazurile endometriozei ovariene sunt majoritare (75.4%), cu o tendință de afectare a ovarului stâng. În plus, 73% din cazurile de endometrioză ovariană sunt asociate cu endometrioză profundă. Indicele de masă corporală a fost de 21.2 kg/mp pentru pacientele cu endometrioză ovariană și 20.92 kg/mp pentru cele cu endometrioză profundă. Majoritatea femeilor (82,8%) au raportat cel puțin un simptom principal al endometriozei, iar o proporție semnificativă a indicat că endometrioza a avut un impact negativ asupra stării lor emoționale. De asemenea, numărul mediu de sarcini obținute înainte de diagnostic este mai mic în cazul endometriozei profunde (1 sarcină per pacient), comparativ cu cele cu endometrioză ovariană (3 sarcini per pacient), semnalând astfel impactul endometriozei asupra ovulației, fertilizării, dar și a mediului uterin.

Femeile cu endometrioză ovariană au raportat 17 sarcini pierdute, ceea ce indică posibile influențe ale afecțiunii asupra capacității de a menține o sarcină. În cazul endometriozei profunde, 20 de sarcini au fost pierdute, sugerează un impact mai sever asupra structurilor pelvine, potențial crescând riscul de complicații în sarcină. Intervalele între sarcini variază,

fiind în medie de 1.76 ani pentru endometrioză ovariană și 2.25 ani pentru endometrioză profundă. Aceste date ar putea reflecta recuperarea fertilității, urgența de a concepe din nou și eventualele complicații asociate endometriozei.

Majoritatea pacienților incluse în studiu au vârsta sub 40 de ani, fără a se asocia comorbidități cu excepția tiroiditei autoimune, care are o pondere de 23.07%. Există o corelație directă între volumul endometrioamelor și nivelul TSH-ului, un aspect extrem de important pentru dezvoltarea terapiilor imunomodulatoare. Un alt aspect luat în considerare a fost efectul unui IMC mai mare asupra prevenirii unui diagnostic de endometrioză.

Studiul a arătat, de asemenea, o corelație directă între volumul endometrioamelor și nivelul TSH-ului și a luat în considerare efectul unui IMC mai mare asupra prevenirii unui diagnostic de endometrioză. Majoritatea pacienților studiate erau sub 40 de ani, cu excepția unei ponderi de 23.07% pentru tiroidita autoimună.

Un element nou adus în studiu este legătura între înălțime și riscul de endometrioză. Media înălțimii pentru femeile cu endometrioză ovariană și profundă este peste media națională, sugerând că femeile mai înalte pot fi mai susceptibile la aceste forme de endometrioză. Cu toate acestea, această corelație nu s-a observat în cazul endometriozei bilaterale.

Studiul multidisciplinar asupra impactului endometriozei asupra rezervei ovariene a evidențiat simptome mai severe la femeile cu endometrioză profundă, precum durerea pelvină cronică și infertilitate. A fost observată o scădere a nivelurilor serului AMH și a numărului de sarcini obținute în aceste cazuri.

Grupul cu endometrioză bilaterală prezintă un nivel mediu de CA 125 de 136.80 ui/ mL, indicând o boală mai extensivă sau severă. Grupul cu endometrioză unilaterală are un nivel mediu de CA 125 de 135.20 ui/ mL, sugerând că afectarea tisulară este independentă de severitatea sau extinderea endometriozei. Grupul cu endometrioză profundă are un nivel mediu de 116.96 ui/ mL, indicând o implicare diferită a țesuturilor, mai puțin asociată cu inflamația acută.

Nivelurile ridicate de CA 125 la persoanele cu endometrioză bilaterală și unilaterală indică necesitatea unei evaluări continue pentru un management optim al bolii. În cazul

endometriozei profunde, nivelul mai scăzut de CA 125 necesită înțelegerea mai detaliată a mecanismelor patologice și a răspunsului inflamator specific.

Analiza nivelului mediu al hormonului anti-Müllerian (AMH) în cazul endometriozei a evidențiat valori diferite pentru fiecare grup, reflectând impactul divers al bolii asupra rezervei ovariene. Pacientele cu endometrioză bilaterală pot necesita intervenții mai agresive pentru gestionarea fertilității, în timp ce cele cu afectare unilaterală au perspective mai bune în termeni de rezervă ovariană și fertilitate.

Studiul asupra impactului endometriozei pe rezerva ovariană a arătat simptome severe la femeile cu endometrioză profundă, o reducere a nivelurilor de AMH și a sarcinilor rezultate, precum și o posibilă corelație între înălțime, IMC și riscul de endometrioză. Înainte de intervenția chirurgicală, pacienții au beneficiat de un tratament adjuvant, care a inclus terapii atât hormonale, cât și simptomatologice. Terapia hormonală a implicat administrarea de Diphereline și Visanne în scopul reducerii volumului endometrioic, în timp ce tratamentul simptomatologic a inclus utilizarea de Naproxen pentru controlul durerii. În cazul endometriozei profunde, procedurile chirurgicale realizate au inclus chistectomia ovariană și adezioliza. Studiul a înregistrat o rată de recidivă la un număr de 16 pacienți cu endometrioză ovariană și 2 pacienți cu endometrioză profundă. Corelații diferite au fost găsite între markerii AMH, AFC și FSH pentru endometrioza ovariană și endometrioza profundă. Aceste informații sunt esențiale pentru consilierea adecvată a pacientelor în materie de planificare familială și gestionare a fertilității, precum și pentru stabilirea strategiilor de monitorizare și tratament în funcție de tipul și severitatea endometriozei.

Studiul privind impactul endometriozei asupra funcției ovariene a evidențiat simptome severe și reduceri ale nivelelor de AMH la femeile cu endometrioză profundă, afectând sarcinile și sugerând posibilă asociere între înălțime, IMC și riscul de endometrioză. Tratamentul pre-chirurgical a inclus terapii hormonale și pentru gestionarea simptomelor. Un număr de 18 pacienți a prezentat recidive, cu o dinamică agresivă observată în evoluția tumorilor la cei cu recidivă de endometrioză ovariană.

Informațiile extrase din tabelul de corelație între markerii AMH, FSH și AFC pentru endometrioza ovariană și cea profundă arată corelații diferite, indicând impactul acestor afecțiuni asupra rezervei și funcției ovariene. În endometrioza ovariană, există o relație

puternică și directă între AMH și AFC, precum și o relație inversă, dar nu foarte puternică, între AMH și FSH. În endometrioza profundă, legăturile sunt mai slabe, dar tot consistente.

Studiul comparativ între pacienții cu și fără recidivă a endometriozei a inclus analiza nivelurilor AMH, vârstei și IMC-ului. Datele dobândite, inclusiv un AMH mediu de 1.20ng/mL, un IMC mediu de 21.21kg/mp, o vârstă medie de 35.91ani și distribuția cazurilor de endometrioză (bilaterală sau unilaterală), oferă o perspectivă mai detaliată asupra prevalenței și recurenței endometriozei. Aceste date sunt utile pentru consilierea pacientelor și strategiile de tratament adaptat.

Studiul legat de impactul endometriozei asupra funcției ovariene subliniază simptome severe și scăderea nivelului de AMH la femeile cu endometrioză profundă, asociind potențial înălțimea, IMC-ul și riscul de endometrioză. Pre-chirurgical, pacientele au primit terapie hormonală și tratament pentru gestionarea simptomelor. Din 18 pacienți, recidivele au fost prezente, cu o creștere agresivă a tumorilor observată la cei cu reparația endometriozei ovariene.

Majoritatea pacienților cu recidive au avut endometrioză unilaterală, sugerând că aceasta este mai predispusă la reparație decât forma bilaterală. Doar 2 pacienți au avut recidivă de endometrioză profundă, ceea ce ar putea indica o mai bună eficacitate a terapiilor sau detectarea și diagnosticul insuficient al recidivelor în cazul endometriozei profunde.

Endometrioza ovariană este mai frecventă la femeile mai tinere de 35 de ani, sugerează o detectare precoce, în timp ce endometrioza profundă este ușor mai frecventă între 35 și 40 de ani, reflectând posibil durata mai lungă a afecțiunii sau complicațiile în tratamentul eficient al formelor mai severe. Recidivele sunt mai comune în grupele de vârstă mai tinere, deși sunt observate în toate grupele de vârstă. Aceste date sunt esențiale pentru informarea pacientelor și adaptarea strategiilor de tratament.

Studiul privind impactul endometriozei asupra funcției ovariene arată simptome severe și scăderea nivelului de AMH la femeile cu endometrioză profundă. Majoritatea pacienților au un IMC în intervalul normal sau ușor crescut, indicând o largă varietate de valori IMC între aproximativ 18 și 26. Vârsta pacienților se încadrează în majoritatea cazurilor între 30 și 40 de ani, sugerând că recidiva endometriomului este mai frecventă la pacientele reproductive târzii. În pre-chirurgical, femeile au primit terapie hormonală și tratament pentru gestionarea

simptomelor. Recidivele au fost prezente în cazurile examinate, cu o creștere agresivă a tumorilor observată la cei cu reapariție a endometriozei ovariene.

Markeri	Endometrioză ovariană	Endometrioză profundă
AMH și AFC	0.781	0.661
AMH și FSH	-0.285	-0.170
FSH și AFC	-0.382	-0.311

Table 3. 1 Corelataia între markerii rezervei ovariene și endometrioza

Tabelul de corelație între markerii AMH, FSH și AFC arată discrepanțe, evidențiind impactul diferit al endometriozei asupra rezervei și funcției ovariene. Graficul reprezentativ arată o relație complexă între vârstă, IMC și caracteristici ale endometriozei în contextul recidivei postoperatorii, sugerează că recidiva endometriozei este influențată de factori multipli și necesită o abordare individualizată de management.

Scăderea numărului de recidive la femeile peste 40 de ani ar putea fi influențată de scăderea activității hormonale sau de intervenții chirurgicale definitive. Majoritatea pacienților cu recidive au avut endometrioză unilaterală. Eșantionul de studiu a inclus pacienți cu și fără reapariția endometriozei, concentrându-se pe nivelurile AMH, vârsta și IMC-ul. În această privință, valorile AMH pentru endometrioza ovariană și cea profundă au variat, sugerând o rezervă ovariană redusă, un fenomen obișnuit în cazurile de endometrioză.

Nivelurile AMH scad odată cu înaintarea în vârstă în toate formele de endometrioză, reflectând declinul natural al fertilității și afectând rezerva ovariană. AMH-ul scade la 0.94 la vârstă de 35-40 ani și la 0.42 peste 40 de ani în cazul endometriozei ovariene, iar în cazul endometriozei profunde nivelul scade la 0.90 respectiv 0.51 la aceste grupe de vârstă.

Se observă un răspuns negativ la stimularea ovariană în tratamentele de fertilitate precum și deteriorarea funcției ovariene în cazul endometriozei profunde. Astfel, acestea afectează rata de concepție asistată, care este semnificativ mai mare la femeile cu endometrioză (14,1%) comparativ cu cele fără (4,4%).

De asemenea, rezultatele arată o lipsă de corelație între nivelurile de FSH și pierderile de sarcină, întrucât FSH-ul, fiind un indicator al rezervei ovariene, nu pare să influențeze direct riscul de pierdere a sarcinii. Aceste rezultate sunt esențiale pentru optimizarea strategiilor de

tratament și consilierea reproductivă a femeilor cu endometrioză. Nivelurile de AMH scad odată cu înaintarea în vârstă și afectează rezerva ovariană.

Endometrioza profundă afectează negativ răspunsul la stimularea ovariană în tratamentele de fertilitate, precum și funcția ovariană, ceea ce duce la o rată mai mare de concepție asistată la femeile cu endometrioză (14,1%) comparativ cu cele fără (4,4%). Rezultatele subliniază complexitatea managementului fertilității la paciențele cu endometrioză și necesitatea cercetărilor continue. S-a observat că nivelurile de AMH scad odată cu înaintarea în vârstă, afectând rezerva ovariană. Endometrioza profundă afectează răspunsul la stimularea ovariană în tratamentele de fertilitate, ducând la o rată mai mare de concepție asistată la femeile cu endometrioză (14,1%) comparativ cu cele fără (4,4%).

În plus, paciențele cu endometrioză au fost clasificate în două grupuri: cu infertilitate primară și cu infertilitate secundară. S-a utilizat un tabel de contingență și un test chi-square pentru a determina dacă nivelul AMH și localizarea endometriozei afectează fertilitatea pacientelor.

3.2 Studiul 2. Protocoale de stimulare optime la paciențele cu endometrioză, în cadrul tehnicilor de reproducere umană asistată

Studiul propune o explorare a eficienței și siguranței diverselor protocoale de stimulare ovariană pentru fertilizarea in vitro (FIV) la paciențele cu endometrioză. Obiectivele includ evaluarea ratei de succes a implantării embrionare, compararea ratelor de răspuns ovarian, studiul ratei de sarcină clinică, evaluarea incidenței efectelor secundare și analiza impactului endometriozei asupra eficacității FIV.

Studiul a inclus un lot de 65 de paciente cu vârsta între 18 și 45 de ani, diagnosticate cu endometrioză, care au fost supuse diferitelor protocoale de stimulare ovariană, în funcție de caracteristicile lor individuale și istoricul medical. Răspunsul ovarian, rata de fertilizare, calitatea embrionilor și rezultatele transferului embrionar au fost monitorizate și înregistrate, precum și eventualele efecte adverse asociate cu tratamentele.

A fost analizat și impactul psihologic al tratamentului FIV, măsurând nivelurile de stres și anxietate ale pacientelor. Rezultatele au fost monitorizate și înregistrate în ceea ce privește rata de fertilizare, calitatea embrionilor și rezultatele transferului embrionar.

Analiza descriptivă a lotului a arătat că 65 de paciente reprezintă doar 5,2% din totalul pacienților cu endometrioză care s-au prezentat în aceeași perioadă la clinica testată. Dintre acestea, cele mai multe cazuri implicau endometrioză ovariană bilaterală. Studiul a descoperit că vârsta medie a pacientelor cu endometrioză varia între 28 și 42 de ani, indicând o populație predominant de vârstă mijlocie. Aceste informații sunt relevante, deoarece vârsta poate influența rezultatele FIV.

Consimțământuri informate au fost semnate de toate pacientele înainte de a participa la studiu.

Studiul analizează impactul endometriozei asupra fertilității și eficacitatea diferitelor protocoale de stimulare ovariană pentru FIV la 65 de femei diagnosticate cu aceasta boală, vârsta medie variind între 28 și 42 de ani.

Indicele de masă corporală (IMC) al pacientelor a fost în general normal sau ușor subponderal, favorabil pentru procedurile de reproducere asistată. Valorile variabile ale FSH, raportul FSH/LH și numărul de foliculi sugerează o diversitate în funcția ovariană, rezerva ovariană și răspunsul la stimulare.

13 paciente au primit exclusiv FSH, indicând utilizarea unei abordări simplificate de stimulare. 34 de paciente au primit hCG pentru declanșarea ovulației, iar 29 au primit o combinație de hCG și un agonist al hormonului eliberator de gonadotropină pentru a reduce riscul de hiperstimulare ovariană. 23 dintre femei au raportat sarcini anterioare, inclusiv 24 de sarcini oprite în evoluție, sugerând o incidență crescută a complicațiilor în timpul sarcinii cauzate de endometrioză, în special riscul de avort spontan.

Studiul a relevat și contribuția semnificativă a factorilor masculini la dificultățile de reproducere, cu opt cazuri de infertilitate asociate cu fragmentarea ADN-ului spermatic și 44 de cazuri de oligoastenoteratospermie, condiție ce implică spermatozoizi cu caracteristici anormale. Aceste informații subliniază importanța identificării și tratării adecvate a factorilor masculini de infertilitate prin abordări multidisciplinare.

Am evaluat fertilitatea și eficacitatea stimulării ovariene pe un grup de 65 de femei cu endometrioză, cu scopul de a dezvolta un protocol personalizat bazat pe caracteristici

individuale și istoric medical. Acest studiu arată că endometrioza poate necesita mai multe cicluri de fertilizare in vitro (FIV), cu un număr minim de 1 și un maxim de 7 cicluri,

S-a constatat o prevalență crescută a complicațiilor în timpul sarcinii pentru femeile cu endometrioză, incluzând un număr de 24 de sarcini oprite în evoluție. De asemenea, s-a arătat că vârsta este un factor influent în ceea ce privește succesul sarcinii, mai ales după vârsta de 40 de ani.

Studiul a remarcat și contribuția semnificativă a factorilor masculini în dificultățile de reproducere, cu probleme variind de la fragmentarea ADN-ului spermatic la oligoastenoteratospermie, o afecțiune caracterizată de spermatozoizi cu aspecte anormale.

Ciclurile de stimulare au fost des anulate pentru femeile peste 35 de ani sau cu o rezervă ovariană scăzută, indicând nevoia de revizuire și ajustare a protocoalelor de stimulare și explorarea altor opțiuni, cum ar fi donarea de ovocite sau utilizarea de ovocite pre-congelate. Se analizează impactul endometriozei asupra fertilității, eficacității stimulării ovariene și a recoltării ovocitelor, sugerând necesitatea unor protocoale personalizate de tratament.

Endometrioza poate necesita mai multe cicluri de fertilizare in vitro (FIV), cu riscuri crescute de complicații în timpul sarcinii și recoltarea ovocitelor. Un grafic al studiului ilustrează distribuția dozelor de stimulare folosite în ciclurile FIV, cu doze frecvente de 200 și 300 de unități internaționale (UI), indicând dozele tipice pentru multe paciente, ce reflectă un echilibru între eficacitate și minimizarea riscului de hiperstimulare ovariană. De asemenea, doza de 100 UI este des utilizată în cazuri de risc crescut de OHSS sau la pacienți cu rezervă ovariană bună. Ciclurile cu doze foarte scăzute sau de 0 UI pot fi asociate cu protocoale de stimulare minimă sau naturală, iar dozele aproape de 400 UI pot indica pacienți cu răspuns slab sau cu rezervă ovariană scăzută..

Studiul examinează impactul endometriozei asupra fertilității și efectele stimulării ovariene, susținând necesitatea unor planuri de tratament personalizate. Endometrioza poate necesita mai multe cicluri de fertilizare in vitro (FIV) și poate crește riscul de complicații în timpul sarcinii și recoltării de ovocite. Un grafic al studiului prezintă distribuția dozelor de stimulare folosite în FIV, cu doze frecvente de 200 și 300 de UI, și arată că majoritatea dozelor se concentrează în jurul unei valori mediane de 255.06 UI, cu o medie de 235.12 UI. Mai mult, majoritatea ciclurilor produc între 5 și 10 ovocite, cu scăderea densității pentru numărul mai mare de ovocite, indicând că obținerea unui număr mare de ovocite este mai rară.

În cercetare au fost incluse 64 de paciente și s-au observat variații în dozele de stimulare, indicând posibilitatea unei adaptări a dozelor la nevoile individuale ale pacientelor. Cu o doză medie de stimulare de 235.12 UI și mediana de 255.06 UI, doza minimă de stimulare fiind de 0 UI, studiul sugerează un echilibru între eficacitate și minimizarea riscului de hiperstimulare ovariană.. De asemenea, se observă o creștere a dozelor medii și mediane de stimulare pe măsură ce vârsta crește, indicând o scădere a rezervelor ovariene și a sensibilității la medicamente odată cu trecerea anilor. Numărul mediu de ovocite recoltate este de 5,85, cu o valoare maximă de 20 și minimă de 1, subliniind necesitatea monitorizării atente și ajustării dozelor. De asemenea, media de 1.9 ovocite mature per ciclu evidențiază o variabilitate în răspunsul la stimulare, cu nevoia de a analiza mai explicit caracteristicile pacientelor pentru a optimiza procesul.

O relație evidentă a fost observată între vârsta pacientelor și numărul de ovocite colectate. Cu înaintarea în vârstă, fertilitatea scade din cauza reducerii calității și cantității ovocitelor disponibile. Totodată, s-a observat o dispersie mai mare a numărului de ovocite colectate la pacientele cu vârste între 34-36 și 40-42 de ani, sugerând impactul semnificativ al factorilor individuali sau diferențelor în protocoalele de stimulare. De asemenea, eficiența stimulării ovariene la pacientele cu endometrioză este evidențiată de un raport de aproximativ 0.67 între numărul total de foliculi antrali și numărul de ovocite obținute. Studiul subliniază importanța evaluării atente și a planificării personalizate a stimulării ovariene la pacientele cu endometrioză.

În plus, numărul mediu de embrioni la ziua 2 este de 2,67, iar rata de fertilizare este de aproximativ 44.3%, arătând că aproape jumătate din ovocitele mature au fost fertilizate cu succes. Este crucială asigurarea că tehnicile de manipulare a ovocitelor și spermei sunt optimizate pentru a maximiza rata de fertilizare.

Informații noi indică un număr mediu de embrioni de 1,42 la ziua 5 și o rată de dezvoltare a blastocistului de aproximativ 20,7% din 343 ovocite mature. Într-un caz deosebit, un pacient a început cu 20 de ovocite și a ajuns să aibă 9 embrioni blastocisti până la ziua a 5-a, sugerând ovocite de înaltă calitate și condiții optime de cultură. Datele arată un număr mediu de embrioni de 1,42 la ziua 5 și o rată de dezvoltare a blastocistului de aproximativ 20,7% din 343 ovocite mature. Rata de 46.71% indică faptul că aproape jumătate dintre embrionii evaluați la ziua 2 au progresat la stadiul de blastocist până la ziua 5.

Un nivel inițial de FSH de 18.8 IU/L, de exemplu, poate indica o rezervă ovariană scăzută și poate prezice un răspuns slab la stimulare ovariană, necesitând reconsiderarea protocolului de stimulare și evaluarea altor opțiuni de tratament.

Studiul subliniază interacțiunea dintre endometrioză, FSH, LH și rezerva ovariană în procesul de fertilizare și stimulare ovariană, evidențiind rolul valorilor LH în dinamica foliculară și maturizarea ovocitelor. Valoarea minimă de LH (0.6 IU/L), înregistrată într-un protocol lung cu agonist de GnRH, indică o supresie hormonală eficientă, care permite un control mai bun asupra ciclului de stimulare. Valoari ridicate de LH (23.7 IU/L), însă, pot indica rezistență la medicamentele utilizate pentru supresie, putând duce la ovulație prematură sau dezvoltarea suboptimală a foliculilor.

De asemenea, analiza numărului mediu de foliculi în ziua a doua de stimulare - 8,1 în acest studiu - oferă informații despre rezerva ovariană și răspunsul la stimulare. Acest număr este un factor cheie în alegerea dozelor de FSH și planificarea protocolului de stimulare.

Pacientele cu un număr mic de foliculi pot necesita protocele mai agresive, în timp ce cele cu un număr mare pot fi predispuse la sindromul de hiperstimulare ovariană. Nivelul mediu de estradiol de 51.92 pg/mL observat în ziua a 2-a a ciclului de stimulare reflectă răspunsul hormonal inițial la tratamentul de fertilitate și indică un răspuns ovarian inițial adecvat.

Variabilitatea rezultatelor, cu un maxim de 224 pg/mL și un minim de 10 pg/mL, sugerează diferențe semnificative în răspunsul la stimulare, necesitând un control atent al nivelurilor de LH, FSH și estradiol.

Media zilelor de stimulare este de 10.81, intervalul între 7 și 16 zile reflectând variația individuală a răspunsului la tratament. Ajustarea dozelor de medicamente, optimizarea protocolului de stimulare și monitorizarea atentă a nivelului de estradiol sunt cruciale pentru un răspuns optim. Suportul psihologic și evaluarea endocrinologică integrală joacă roluri importante în detectarea cauzelor de infertilitate.

Analiza a arătat corelații între doza de stimulare și numărul de ovocite, doza de stimulare și AMH, doza de stimulare și vârstă. O corelație moderată pozitivă a fost găsită între vârstă și doza de stimulare, sugerând că dozele mai mari de stimulare sunt asociate cu vârste mai înaintate

Din cele 12 sarcini obținute în perioada studiului, majoritatea au prezentat endometriome ovariene și endometrioză profundă, iar majoritatea cazurilor au fost asociate cu cicluri de fertilizare in vitro (FIV) folosind transferuri de embrioni congelați-dezghețați. Sarcinile la persoanele cu endometrioză au prezentat un risc crescut de preeclampsie în trimestrul final. Analizele recente au subliniat o corelație între endometrioză și diverse obstacole obstetricale și neonatale, deși interpretarea rezultatelor este dificilă datorită lipsei unor criterii de diagnostic consistente și a sistemelor de clasificare pentru endometrioză.

4. Concluzii

Evaluarea ecografică este o măsură medicală extrem de utilă pentru identificarea și tratarea pacienților cu suspiciune mare de endometrioză pelviană.

Diagnosticul endometriozei prin IRM este net superior și mai precis decât diagnosticul ecografic, în special în locațiile digestive.

Studiul relevă că numărul intervențiilor chirurgicale poate să nu fie complet sau necesar și trebuie să fie redus prin evaluări preoperatorii precise efectuate asupra pacienților cu endometrioză profundă. (DIE). Un tratament individualizat și la timp pentru DIE poate preveni recidiva sau reduce rezerva ovariană și îmbunătăți calitatea fertilității. Studiul a mai constatat că doza de stimulare în cadrul procedurilor de reproducere umana asistată si poate varia semnificativ în funcție de vârsta pacientului, indicând o rezervă ovariană mai scăzută și o scădere a răspunsului ovarian la pacienții mai în vârstă. Studiul a constatat, de asemenea, că endometrioza poate afecta calitatea ovarelor și rata de fertilizare, necesitând strategii de tratament personalizate. Studiul concluzionează că, abordând aceste constatări și recomandări, clinicienii pot îmbunătăți eficiența tratamentelor FIV și pot oferi cele mai bune rezultate posibile pentru pacienții cu DIE.

Bibliografie

1. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: Ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(8).
2. Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, Furukawa Y, Bernardi L, Pavone ME, et al. Molecular biology of endometriosis: From aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med*. 2015;33(3).
3. Giampaolino P, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Mercorio A, Bruzzese D, Di Carlo C. Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique: a prospective randomized preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec;195:88–93.
4. Santoro L, D’Onofrio F, Campo S, Ferraro PM, Tondi P, Campo V, et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1320–6.
5. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, et al. Medical Treatments for Endometriosis-Associated Pelvic Pain. Mabrouk M, editor. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014;2014:191967. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/191967>
6. Sönmezer M, Taşkın S, Gemici A, Kahraman K, Özmen B, Berker B, et al. Medical Treatments for Endometriosis-Associated Pelvic Pain. Mabrouk M, editor. *J Ovarian Res [Internet]*. 2014 Oct;9(4):191967. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2704-9>
7. Hirsch M, Begum M, Paniz É, Barker C, Davis C, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG [Internet]*. 2018 Apr [cited 2018 Jun 11];125(5):556–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755422>
8. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400–12.
9. Ga D, Becker VN, C CJ, Hooghe D’, Bie D. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group Management of women with endometriosis. 2013;
10. Zhang CH, Wu L, Li PQ. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;55(4):507–11.

11. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;