

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Bc. Eliška Berkovcová

**Endometrióza a její vliv na plodnost, výsledky IVF a komplikace  
v I. trimestru těhotenství**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Olomouc 2020

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Kateřiny Janouškové a použila jen uvedené zdroje.

V Olomouci 15.6. 2020

---

podpis

Děkuji Mgr. Kateřině Janouškové za odborné vedení a pomoc při zpracování mé práce. Také děkuji MUDr. Štěpánu Macháčovi Ph.D. za umožnění výzkumu. Ing. et Ing. Anetě Mazouchové, Ph.D. za pomoc při statistickém zpracování dat a Mgr. Haně Ciosové za pomoc při dokončení práce.

## **Anotace**

**Typ závěrečné práce:** Diplomová

**Téma práce:** Endometrióza

**Název práce:** Endometrióza a její vliv na plodnost, výsledky IVF a komplikace v I. trimestru těhotenství

**Název práce v Aj:** Endometriosis and its effect on fertility, IVF results and complications in the first trimester of pregnancy

**Datum zadání:** 2017-01-29

**Datum odevzdání:** 2020-06-15

**VŠ, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Bc. Eliška Berkovcová

**Vedoucí práce:** Mgr. Kateřina Janoušková

**Oponent práce:** Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

### **Abstrakt v ČJ:**

**Cíl:** Cílem teoretické části diplomové práce bylo předložit publikované poznatky o endometrióze, o jejím vlivu na plodnost, výsledky technik asistované reprodukce a vznik komplikací I. trimestru těhotenství. Cílem empirické části diplomové práce bylo zjistit, zda mají jednotlivé stupně endometriózy vliv na výsledky in vitro fertilizace (IVF) a komplikace v I. trimestru těhotenství jako je spontánní potrat a extrauterinní těhotenství.

**Metodika:** Retrospektivní studie byla realizována v IVF Clinic a.s Olomouc. V období od 6.2 do 13.2.2020 byly prostudovány dokumentace pacientek z let 2013-2020. Bylo nalezeno 45 respondentek s diagnózou endometrióza, u kterých byly zjišťovány: základní údaje – věk, parita, délka menstruačního cyklu a menstruace, počet porodů, počet potratů, výskyt extrauterinního těhotenství; údaje o endometrióze – jak a kdy byla diagnostikována, stupeň endometriózy, lokalizace, léčba; Údaje o početí – délka snahy před a po diagnostikování

endometriózy, techniky asistované reprodukce, kterými respondentky prošly, počet cyklů IVF a to, která z metod asistované reprodukce byla úspěšná. Data byla postupně zaznamenána do tabulky a postupně testována. Normalita dat byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Na základě jeho výsledku bylo poté rozhodnuto o výběru vhodného statistického testu. Byl použit Fisherův exaktní test a Mann-Whitneyův test.

**Výsledky:** Na základě zvolených testů bylo zjištěno, že neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů. Dále bylo prokázáno, že neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy. Bylo zjištěno, že existuje prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí. Nebyla prokázána souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí a ani mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda IVF byla úspěšná. Dále bylo zjištěno, že neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem prodělaných cyklů IVF.

**Závěr:** Naším výzkumem nebylo prokázáno, že by jednotlivé stupně ovlivňovaly výsledky IVF. Bylo však prokázáno, že existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupni endometriózy a celkovou délkou snahy o početí.

#### **Abstrakt v AJ:**

**Objective:** The aim of the theoretical part of the diploma thesis was to present published knowledge about endometriosis, its effect on fertility, the results of assisted reproduction techniques and the occurrence of complications of the first trimester of pregnancy. The aim of the empirical part of the diploma thesis was to find out whether the individual stages of endometriosis have an effect on IVF results and complications in the first trimester of pregnancy such as miscarriage and extrauterine pregnancy.

**Methods:** The retrospective study was performed in IVF Clinic a.s Olomouc. In the period from. 6.2 to 13.2.2020, the documentation of the respondents from the years 2013-2020 was studied. 45 patients with a diagnosis of endometriosis were found, in whom the following were found: basic data - age, parity, length of menstrual cycle and menstruation, number of births, number of abortions, incidence of extrauterine pregnancy; endometriosis data - how and when it was diagnosed, degree of endometriosis, location, treatment; Conception data - length of effort before and after diagnosis of endometriosis, assisted reproduction techniques that the woman underwent, number of IVF cycles and which of the methods of assisted reproduction was successful. The data were gradually recorded in a table and gradually tested. Normality

was tested using the Shapiro-Wilk test. Based on its results, it was then decided to select a suitable statistical test. Fisher's exact test and Mann-Whitney test were used.

**Results:** Based on the selected tests, it was found that there is no statistically demonstrable effect of the degree of endometriosis on the number of abortions. Furthermore, it has been shown that there is no statistically demonstrable link between the incidence of extrauterine pregnancy and the degree of endometriosis. It has been found that there is a demonstrable effect of the degree of endometriosis on the overall length of the conception effort. There has been no correlation between the hormonal treatment of endometriosis before conception and the total length of the conception effort, or between the degree of endometriosis and the IVF method that has been successful. Furthermore, it was found that there is no statistically demonstrable relationship between the degree of endometriosis and the number of IVF cycles experienced.

**Conclusion:** Our research has not shown that the individual stages affect the results of IVF. However, it has been shown that between the degree of endometriosis and the total length of the conception effort.

**Klíčová slova v Čj:** endometrióza, etiopatogeneze, klasifikace, diagnostika, zobrazovací metody, laparoskopie, léčba, neplodnost, léčba neplodnosti, asistovaná reprodukce, výsledky asistované reprodukce, IVF, těhotenství, komplikace, I. trimestr, potrat, mimoděložní těhotenství, poruchy hluboké placentace

**Klíčová slova v Aj:** endometriosis, etiopathogenesis, classification, diagnostics, imaging methods, laparoscopy, treatment, infertility, infertility treatment, assisted reproduction, results of assisted reproduction, IVF, pregnancy, complications, 1st trimester, abortion, ectopic pregnancy, deep placental disorders

**Rozsah:** 99 stran/5 příloh

## Obsah

Úvod .....	9
1 Popis rešeršní činnost .....	11
2 Teoretická část .....	13
2.1 Etiopatogeneze endometriózy .....	13
2.2 Klasifikace endometriózy .....	14
2.3 Diagnostika endometriózy .....	15
2.4 Terapie endometriózy .....	18
2.4.1 Hormonální léčba .....	19
2.4.2 Nehormonální léčba .....	22
2.4.3 Chirurgická léčba .....	22
2.5 Endometrióza a její vliv na plodnost .....	23
2.5.1 Mechanismy způsobující neplodnost .....	23
2.5.2 Léčba neplodnosti spojená s endometriózou.....	29
2.5.3 Endometrióza a ART.....	30
2.6 Komplikace v I. trimestru těhotenství spojené s endometriózou.....	35
2.6.1 Potrat .....	35
2.6.2 Mimoděložní těhotenství.....	37
2.6.3 Poruchy hluboké placentace.....	38
3 Praktická část.....	40
3.1 Metodika výzkumu .....	40
3.1.1 Výzkumný problém.....	40
3.1.2 Výzkumné cíle a hypotézy. ....	40
3.1.3 Charakteristika výzkumného souboru .....	41
3.1.4 Metoda sběru dat .....	42
3.1.5 Realizace výzkumu .....	42
3.1.6 Metody zpracování dat .....	43
3.2 Výsledky výzkumu .....	44
3.2.1 Základní charakteristika souboru .....	44
3.2.2 Analýza výzkumných hypotéz .....	54
Diskuse .....	64
Závěr.....	69
Referenční seznam.....	71
Seznam zkratk.....	89

Seznam tabulek a grafů.....	92
Seznam příloh.....	94



## Úvod

Endometrióza je definována jako benigní estrogen dependentní onemocnění, u kterého je charakteristický výskyt buněk endometria mimo děložní dutinu. V místě implantace poté dochází ke vzniku chronického zánětu (Fanta, Koliba, Hrušková, 2012, s. 314-319). V dnešní populaci je stále více žen s diagnózou endometrióza, a každým rokem dochází k nárůstu incidence (Janoušková et al., 2018, s. 147-152). Dosud publikované studie odhadují prevalenci mezi 10 až 15 %, z nichž 80 % pacientek je v reprodukčním věku, 10 % jsou dospívající dívky a méně než 5 % jsou ženy v postmenopauze. Skutečná prevalence však není známa, jelikož mnoho z žen trpících tímto onemocněním je asymptomatických (Indreille-Kelly et al., 2019, s. 252-259). Mezi hlavní příznaky endometriózy patří chronická pánevní bolest, nepravidelná, silná a velmi bolestivá menstruace (dysmenorhea), krvácení mezi menstruacemi, bolest při pohlavním styku (dyspareunie), bolest při defekaci (dyschezie), bolest při močení (dysurie) a především neplodnost (Koliba, Kužel, Fanta, 2017, s. 411-418).

Studie ukazují, že 30-50 % pacientek s endometriózou trpí neplodností. Mechanismy vzniku neplodnosti spojené s endometriózou však stále nejsou zcela objasněny (Dong et al., 2013, s. 1911-1918). Podle pokynů Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii je v případech neplodnosti souvisejících s diagnózou endometrióza nejvhodnější léčba pomocí metod asistované reprodukce (ART). Díky těmto metodám je možné obejít patologie, které endometrióza způsobuje (Pop-Trajkovic, 2014, s. 224-226). Ačkoli se ART považují za nejúčinnější terapii neplodnosti spojené s endometriózou, studie se doposud neshodují na vlivu endometriózy na jejich výsledky (Dong et al., 2013, s. 1911-1918). Mnoho studií však naznačuje, že ženy s endometriózou mají nižší počty získaných oocytů, míru oplodnění, míru implantace a míru klinického těhotenství než ženy bez endometriózy (Lin et al., 2012, s. 2688-2693).

Kvůli abnormalitám, které endometrióza způsobuje, může docházet ke vzniku řady porodnických komplikací jako je potrat, mimoděložní těhotenství a defektní hluboká placentace, od které se odvíjí komplikace v pozdějších stádiích těhotenství. Využití ART u žen s endometriózou může však být samo o sobě rizikovým faktorem pro vznik těhotenských komplikací (Glavind et al., 2017, s. 160-161).

## Vstupní literatura

ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. Moderní gynekologie. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.

ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. Gynekologie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2008. ISBN 9788072625017.

PILKA, Radovan. Gynekologie. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-530-9.

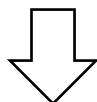
PILKA, Radovan. Robotická chirurgie v gynekologii. Praha: Maxdorf, c2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-398-5.

FLAWS, Bob. Endometrióza a neplodnost: diagnóza, prevence, dieta, cvičení a relaxační terapie podle tradiční čínské medic: kniha pro ženy, které touží po miminku. Přeložil Ivana DIRK. Praha: Anahita, 2016. ISBN 978-80-87740-12-5.

Na základě prostudované literatury a rešeršní činnosti byla vytvořena teoretická východiska. Teoretická část diplomové práce předkládá shrnutí poznatků o endometrióze, o jejím vlivu na plodnost, výsledky ART a vznik komplikací v I. trimestru těhotenství. V empirické části bylo zvoleno kvantitativní výzkumné šetření formou retrospektivního výzkumu z dokumentací pacientek. Výzkumné šetření probíhalo v IVF clinic a.s Olomouc. Hlavním cílem diplomové práce bylo zjistit vliv endometriózy na výsledky IVF a komplikace v I. trimestru těhotenství.

# 1 Popis řešeršní činnosti

## Algoritmus řešeršní činnosti



### Vyhledávací kritéria

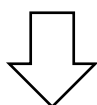
**Klíčová slova v ČJ:** endometrióza, etiopatogeneze, klasifikace, diagnostika, zobrazovací metody, laparoskopie, léčba, neplodnost, léčba neplodnosti, asistovaná reprodukce, výsledky asistované reprodukce, IVF, těhotenství, komplikace, I. trimestr, potrat, mimoděložní těhotenství, poruchy hluboké placentace

**Klíčová slova v AJ:** endometriosis, etiopathogenesis, classification, diagnostics, imaging methods, laparoscopy, treatment, infertility, infertility treatment, assisted reproduction, results of assisted reproduction, IVF, pregnancy, complications, 1st trimester, abortion, ectopic pregnancy, deep placental disorders

**Jazyk:** angličtina, čínština, italština, polština,

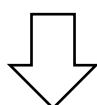
**Období:** 2010-2020, jeden článek z roku 2008 a jeden z roku 2009

**Další kritéria:** recenzovaná periodika



### Databáze:

EBSCO, PubMed, Google Scholar, Medvik



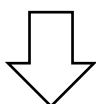
**Celkem nalezeno:**

250



**Vyřazovací kritéria:**

Duplicitní články, články neodpovídající tématu, kvalifikační práce, články neodpovídající cílům



**Sumarizace použitých databází a dokumentů:**

**EBSCO:** 4

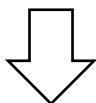
**Pubmed:** 75

**Google Scholar:** 23

**Medvik:** 10

**Sumarizace dohledaných periodik a dokumentů:**

**Knižní publikace:** 1



**Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 113 dohledaných zdrojů**

## 2 Teoretická část

### 2.1 Etiopatogeneze endometriózy

Přesná patogeneze endometriózy není doposud zcela známa, existuje však řada teorií, které její výskyt vysvětlují (Fanta, Koliba, Hrušková, 2012, s. 314-319). Nejvíce akceptovanou teorií je teorie retrográdní menstruace, kterou navrhl Sampson ve 20. letech 20. století. Ta uvádí, že dochází k refluxu endometriální tkáně do vejcovodů a následně do peritoneální dutiny. Endometriální buňky se pak připojují k peritoneálním mezoteliálním buňkám, proliferují a produkují endometriální implantáty. Tato teorie byla podpořena následnými výzkumy. Ženy s endometriózou mají vyšší objemy refluxní menstruační krve a fragmentů endometriální tkáně než ženy bez onemocnění. Výskyt retrográdní menstruace je však podobný u žen s endometriózou i bez ní, takže se patogeneze jeví jako multifaktoriální mechanismus (Macer, Taylor, 2012, s.535-549). Meyerova metaplastická teorie je založena na vzniku onemocnění metaplazií coelomového epitelu na endometriální žlázy a stroma. K přeměně může docházet spontánně, vlivem zánětlivé reakce nebo vyšší koncentrací estrogenů (Janoušková et al., 2018, s. 147-152). Další z teorií je imunologická teorie. Ta předpokládá, že ženy s endometriózou mají poruchu imunity, ta jim brání v odstranění refluxovaných endometriálních buněk, které se objevují při retrográdní menstruaci. To by pomohlo vysvětlit, proč u některých žen s retrográdní menstruací se endometrióza vyvíjí, zatímco u ostatních nikoli (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549). Teorie benigních metastáz předpokládá, že ektopické endometriální implantáty jsou výsledkem lymfatického nebo hematogenního šíření endometriálních buněk. Mikrovaskulární studie prokázaly tok lymfy z těla děložního do vaječníků, což vysvětluje roli lymfatického systému v etiologii ovariální endometriózy. Největším důkazem pro teorii benigních metastáz je, že endometriální léze byly histologicky prokázány ve vzdálených místech, jako jsou například kosti, plíce a mozek (Burney, Giudice, 2012, s. 511-519). Mezi nejnovější teorie patří teorie kmenových buněk. V průběhu posledního desetiletí byly studovány možnosti, že se buňky odvozené z kostní dřeně mohou diferencovat na endometriální buňky, a nakonec mohou být zapojeny do vývoje ektopických endometriálních ložisek. Pokud je tomu tak, pomohlo by to vysvětlit, jak se může ektopická tkáň endometria objevit v místech mimo peritoneální dutinu, jako jsou například plíce a centrální nervový systém. Důkaz, že endometriální buňky mohou být odvozeny z mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeně, podporují studie příjemkyň alogenních transplantátů kostní dřeně. Studie prokázaly přítomnost endometriálních buněk dárců

v biopsiích příjemců. Toto zjištění naznačuje, že kmenové buňky odvozené z kostní dřeně se mohou diferencovat na endometriální tkáň (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549).

## 2.2 Klasifikace endometriózy

Endometriózu můžeme dle lokalizace klasifikovat na genitální a extragenitální formu. Genitální forma se dále dělí na endometriosis genitális interna, jež bývá lokalizovaná ve stěně děložní jako adenomyóza, a na endometriosis genitális extrema, která bývá přítomna na vejcovodech, vaječnicích, děložním hrdle, Douglasově prostoru, sakrouterinních vazech a vulvě. Dále se endometrióza může vyskytovat v břišní dutině, na střevech, močovém měchýři, ale také ve vzdálených orgánech jako jsou plíce, mozek či operační jizvy. Tento typ se nazývá extragenitální (Gui et al., 2017, s. 272-281).

Klasifikovat endometriózu můžeme také podle příznaků na asymptomatickou, jejímž jediným příznakem je neplodnost a na symptomatickou, která má širokou škálu příznaků (Fanta, Koliba, Hrušková, 2012, s. 314-319).

Dále byly navrženy různé klasifikace na základě anatomického umístění a závažnosti. Nejčastěji používaná je klasifikace revidované americké společnosti pro reprodukční medicínu (rASRM) z roku 1997. Klasifikuje závažnost onemocnění do čtyř stádií (příloha 1) dle míry postižení reprodukčních orgánů malé pánve. Stupeň I (minimální) – objevují se pouze povrchové léze a několik tenkých srůstů. Stupeň II (mírná) – hluboké léze, které se mohou objevovat i v Douglasově prostoru. Stupeň III (střední) – jako stupeň II + endometriomy na ovariích a více srůstů. Stupeň IV (těžká) – stupeň III + velké endometriomy a rozsáhlé srůsty. Mezi nevýhody této klasifikace patří, že určení rozsahu onemocnění zcela nekoreluje s morfologickým postižením orgánů a není v ní zahrnuta hluboká infiltruující endometrióza (DIE) (Morgan-Ortiz et al., 2019, s. 133-137). DIE zahrnuje klasifikace Enzian z roku 2005, jež svým charakterem odpovídá stagingu onkologických nálezů. Zahrnuje popis jak genitální formy, tak extragenitální formy endometriózy. Popisuje adenomyotické uzly a infiltráty v Douglasově prostoru (příloha 2). V roce 2010 Adamson navrhl index plodnosti (EFI), tento index zahrnuje nejen laparoskopické nálezy (funkční skóre na konci operace), ale také další faktory ovlivňují plodnost jako je věk pacientky, předchozí těhotenství a délku neplodnosti (příloha 3) (Rolla, 2019).

Klasifikace endometriózy dle Biberogluové a Behrmanové (B&B) z roku 1981 odráží klinické projevy a symptomy nemoci. Zahrnuje symptomy charakteru dysmerorey,

dyspareunie, chronické pánevní bolesti a dále pánevní citlivost a induraci. Zohledňuje také aspekty funkce a kvality života (Jelenek, Felsing, 2012, s. 89-98).

### **2.3 Diagnostika endometriózy**

V dnešní době existuje jen velmi málo specializovaných pracovišť zabývajících se komplexní léčbou endometriózy. Proto je velmi důležité, aby u žen, které udávají některý z příznaků endometriózy, začal s diagnostikou již obvodní gynekolog. Podstatné je však zdůraznit, že příznaky vždy nekorelují s rozsahem onemocnění. Nerozpoznání příznaků endometriózy je hlavním důvodem, proč bývají pacientky odesílány na specializovaná pracoviště se zpožděním i několika let (Indrielle-Kelly et al., 2019, s. 252-259).

#### **Klinické vyšetření**

Významnou roli hraje anamnestické vyšetření, kdy symptomy mohou ukázat na lokalizaci a stupeň postižení. Důležité je především fyzikální vyšetření, hlavně vaginální a rektovaginální. Na vnějším genitálu se mohou nacházet červené, modré nebo hemoragické uzliny. V pochvě se taktéž mohou vyskytovat viditelné červené, modré či hemoragické uzliny, uzly a fibrózní tkáň v horní části pochvy. Pohyb děložním čípkem bude citlivý, mohou se na něm objevovat viditelné léze či stenóza. Děloha může mít sníženou pohyblivost a zvýšenou bolestivost při pohybu. Adnexa mohou být zvětšená či fixovaná v adnexální mase. Typicky se objevují ložiska v Douglasově prostoru, rektovaginálním septu a sakrouterinních vazech (Riazi et al., 2015). DIE je spolehlivěji detekovatelná vyšetřením prováděným během menstruace, ložiska endometriózy jsou často zvětšená a mnohem bolestivější (Fanta, Koliba, Hrušková, 2012, s. 314-319).

#### **Laboratorní vyšetření**

Doposud neexistuje 100% screeningový test k diagnostikování endometriózy, avšak některé biomarkery ukazují zvýšenou citlivost na přítomnost endometriózy v organismu (Shen et al., 2018).

Jedním z krevních markerů je marker CA-125, což je buněčný povrchový antigen exprimovaný deriváty coelomového epitelu nebo Müllerových vývodů. Citlivost a specificita CA-125 je vyšší u střední nebo těžké formy endometriózy. Nízká citlivost tohoto testu však omezuje jeho užitečnost při detekci minimální formy endometriózy. Hladinu CA-125 ovlivňuje fáze menstruačního cyklu, hladina bývá vyšší při menstruaci než v polovině folikulární a luteální fáze, proto je důležité správně načasovat dobu odběru krve. Výsledná hladina CA-125 by měla být pro lepší interpretaci výsledku kombinována s klinickými nálezy. Ačkoli

hladina CA-125 není přesným ukazatelem rozsahu endometriózy, může poskytnout užitečné informace o závažnosti onemocnění. Například přetrvávající zvýšení CA-125 po operaci je dobrým prediktorem špatné prognózy u neplodných žen s endometriózou (Berker, Seval, 2016, s. 597-601).

Chen et al. ve svém výzkumu zkoumali hodnotu cirkulujících endometriálních buněk (CEC) v periferní krvi. Prokázali vysokou detekční rychlost CEC ve skupině pacientek s endometriózou ve srovnání s kontrolní skupinou s vysokou citlivostí (89,5 %) a specificitou (87,5 %), která byla nezávislá na fázích menstruačního cyklu. Kromě toho pozitivní CEC test detekoval 4/5 případů I. a II. stupně endometriózy. Naproti tomu pozitivní test CA125 měl při detekci endometriózy omezenou hodnotu (13/19; 68,4 %) a detekoval pouze jeden případ I. a II. stupně endometriózy. Dospěli k závěru, že CEC může být slibným biomarkerem pro diagnostiku endometriózy a pro vývoj neinvazivního diagnostického testu, avšak tato zjištění vyžadují validaci ve větším vzorku populace (Chen et al., 2017, s. 2339-2349).

Warrenová et al. ve své studii analyzují menstruační tekutinu (ME). ME byla analyzována průtokovou cytometrií na CD45- a CD45+ buněčné populace a použita k izolaci stromálních fibroblastových buněk. Cytometrie buněčných podskupin v CD45 + frakci ME odhalila významné snížení počtu přirozených zabíječů (NK) děložních buněk u pacientek s endometriózou ve srovnání s kontrolní skupinou. Nejpozoruhodnější je, že ze stromálních fibroblastových buněk odvozených od ME kultivovaných od subjektů s endometriózou, byl ve srovnání s kontrolní skupinou snížen potenciál decidualizace. Vysoce významné rozdíly v decidualizační odpovědi byly detekovány měřením produkce proteinu 1 vázajícího se na růstový faktor podobný inzulinu ve více časových bodech po stimulaci cyklického 3',5'-adenosinmonofosfátu (cAMP). Menstruační tekutina může být proto velmi užitečná při zkoumání patofyziologie endometriózy a pro vývoj neinvazivní diagnostiky, která může vést k dřívější a účinnější léčbě (Warren et al., 2018).

Byly zkoumané některé další markery, například CA-72, CA 15-3 a CA 19-9, ale při detekci endometriózy prokázaly nízkou citlivost. U placentárního proteinu 14 (PP14) a inhibitoru trypsinu asociovaným s nádorem bylo prokázáno, že jsou zvýšeny u pacientek s endometriózou a korelují se závažností onemocnění. K určení jejich spolehlivosti a zavedení do rutinní praxe jsou však nutné další studie, které by tyto markery hodnotily jeden po druhém nebo v kombinaci (Berker, Seval, 2016, s. 597-601).



## Zobrazovací metody

Při detekci endometriózy se stále častěji využívá zobrazovacích metod, jako je transabdominální ultrazvuk (TAU), transvaginální ultrazvuk (TVS), transrektální ultrazvuk (TRU). TVS je základním diagnostickým nástrojem k diagnostice endometriózy, především ovariální a DIE – při infiltraci močového měchýře, rektovaginálního septa a rekta. U ovariální endometriomů je charakteristický hypoechogenní, ohraničený útvar s hustým obsahem. Brátila et al. ve své práci také uvádějí sonovaginografii, což je spojení TVS se zavedením ultrazvukového gelu do pochvy. Tato metoda zlepšuje zobrazení okolních struktur a umožňuje daleko lepší diagnostiku rektovaginální endometriózy než prostá TVS (Brátila et al., 2016, s. 469-474).

Nukleární magnetická rezonance (MRI) je také velmi užitečnou zobrazovací metodou. Může identifikovat endometriomy s vysokou specificitou. Většina studií používá k diagnostice pánevní endometriózy sekvence v T2 a T1. Degenerované krevní produkty, včetně methemoglobinu a deoxyhemoglobinu, zajišťují homogenní intenzitu signálu endometriomů na obrazech v T1. Vysoké koncentrace železa a bílkovin akumulovaných v endometriálních cystách však vedou k snížení hustoty proteinů a následnému zkrácení relaxační doby T2. Ačkoli se charakteristika signálu liší podle fáze cyklu, tato vlastnost způsobuje, že MRI má vysokou diagnostickou přesnost. MRI lze považovat za diagnostickou techniku blízkou chirurgickému zákroku při diagnostikování ovariálních endometriomů s citlivostí a specificitou vyšší než 90 %. MRI je méně citlivější při diagnostice endometriózy pochvy, rektovaginálního septa, rekta a rektosigmoidea než TVS (Thomassin-Naggara et al., 2018, s. 177-184). Při zobrazování lézí v hrudníku se ve většině případů využívá počítačová tomografie (CT). CT hrudníku může zobrazit přítomnost bul, malých dutinek, zjizvení či přítomnost drobných uzlíků nebo infiltrátů krve. CT vyšetření by mělo být provedeno v období menstruace. Diagnostika bývá však často velmi opožděná (Jelenek, Felsing, 2012, s. 89-95).

Při diagnostice endometriózy střeva, která se objevuje u 3,8 % - 37 % pacientek, přičemž nejčastěji bývá postiženo rektosigmoideum, se k zobrazení lézí využívá kolonoskopické vyšetření. Kolonoskopie by měla být prováděna pouze u pacientek se střevními příznaky, jako je rektální krvácení či bolest při vyprazdňování. Při postižení střeva endometriózou je při kolonoskopii vidět zúžení nebo vyklenutí střevního lumen směrem dovnitř, polypy či změna sliznice, jako je erytém a glandulární léze. Kolonoskopie by neměla být využívána rutinně z důvodu nízké senzitivity a velkého rizika falešně negativního výsledku (Millone, 2015, s. 4997-5001). Podobné to je u žen s lézemi močového měchýře a příznaky jako je hematurie,

u kterých je indikovaná cystoskopie. Ta bývá doplněna biopsií s histologickým ověřením (Jelenek, Felsing, 2012, s. 89-95).

Zlatým standardem diagnostiky endometriózy je laparoskopie v kombinaci s histopatologickým vyšetřením. Detekce endometriózy pomocí laparoskopie závisí na vizuální identifikaci lézí, která může být ztížena umístěním lézí a jejich variabilitou (Dai et al., 2018). Klasická peritoneální ložiska jsou modro-černé léze tzv. „popálenina střelným prachem“ s různým stupněm pigmentace obklopeny fibrózní tkání. Typické tmavé zbarvení je výsledkem depositů hemosiderinu ze zachycených menstruačních zbytků. Většina peritoneálních implantátů se však jeví jako nepigmentované, atypické (jemné) léze, obvykle červené nebo bílé. Uvádí se, že mohou existovat velmi malé až mikroskopické formy, které nezpůsobují žádné abnormality na peritoneálním povrchu, jako tomu je u viditelných ložisek. Při chirurgickém výkonu by měla být aspekci prohlédnuta celá oblast malé pánve pro zjištění adhezí a postižení okolních struktur. Při histopatologickém vyšetření jsou v lézích patrné endometriální žlázy, endometriální stróma či makrofágy s hemosiderinem (Agarwal et al., 2019).

## **2.4 Terapie endometriózy**

Endometrióza může být přechodným onemocněním a samovolně se zahojit, nebo se může rozšířit do fibroadhezivního procesu. Léčba by proto měla být zcela individuální s ohledem na klinické příznaky, věk pacientky, paritu a laparoskopický nález (Hrušková, 2011, s. 394-396). Terapie endometriózy se doporučuje, pokud má funkční dopad jako je neplodnost, bolest nebo způsobuje dysfunkci orgánů (Collinet et al., 2018, s. 265-274). Možnosti terapie endometriózy jsou buď konzervativní nebo chirurgické. Mezi konzervativní terapeutické metody patří specifická farmakoterapie a symptomatická léčba. Do terapeutického postupu je také možno zařadit režimová opatření, cvičení, rehabilitaci a bezzbytkovou dietu. V průběhu péče je také vhodné zvolit reprodukční plán (Papíková et al., 2019, s. 331-336).

Abychom pochopili, jak fungují v současné době dostupné druhy terapie, je zásadní pochopit základní biochemické abnormality a terapeutické cíle. Přehnané zánětlivé reakce spolu s nadměrnou produkcí estrogenu a rezistencí na progesteron jsou základní mechanismy, které vedou k příznakům endometriózy. Studie prokázaly, že endometriální implantáty mají zhoršené molekulární a imunologické funkce. To vede ke zvýšené produkci estrogenů, prozánětlivých cytokinů, prostaglandinů (PG), metaloproteináz a neschopnosti imunitních buněk potlačit zánětlivou reakci. Studie prokázaly roli cytokinů, zejména IL (interleukin)-1 a angiogenních faktorů, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) při produkci PG

v endometriálních lézích. Rostoucí důkazy rovněž naznačují roli rezistence na progesteron u žen s endometriózou. Studie prokázaly, že endometriální ložiska mají nízké počty receptorů pro progesteron. Progesteron je důležitý pro aktivaci klíčového enzymu 17-beta-hydroxy-steroid-dehydrogenázy 2, který pomáhá při přeměně E2 na estron (E1), jež je biologicky méně aktivní. Zvýšená produkce E2 a snížená clearance tedy vedou k růstu endometriální tkáně. Pánevní bolest způsobená endometriózou je zapříčiněná zvýšením koncentrací PG, zejména podtypu E2 a F2 $\alpha$ . (Rafique, DeCherney, 2017, s. 485-496).

#### **2.4.1 Hormonální léčba**

Hlavním významem hormonální terapie je prostřednictvím amenorey a snížením hladiny estrogenu vyvolat atrofické změny na ložiscích endometriózy. Podáváním estrogen-progestinové směsi nebo samotných progestinů dochází ke stavu tzv. pseudogravidity. Z důvodu hypoestrinního stavu dochází k deciduální proměně funkční endometriální tkáně. Dlouhodobé užívání hormonální terapie vede ke zmenšení až nekróze endometriálních lézí. Vyvolává také anovulaci a amenoreu, a tím se její účinek zesiluje (Hudeček, Jelenek, Felsing, 2011, s. 70-77).

Kombinovaná orální kontracepce (COC) je lékem první volby především u mladých žen, u žen s pánevní bolestí s podezřením na endometriózu, nebo s laparoskopicky diagnostikovanou endometriózou. *Jedná se o kombinované monofázické preparáty s nízkým obsahem ethinylestradiolu (15-35  $\mu$ g) v kombinaci s moderními progestiny. Vhodné jsou gestagenně dominantní monofázické přípravky, a to buď s absolutním, nebo relativním nadbytkem progestinu. Dlouhodobé podání s konstantní hladinou progestinu vede k supresi růstu endometriální tkáně, její pseudodecidualizace a atrofii* (Jelenek, Felsing, 2012, s. 89-95). COC je vhodné podávat nejméně po dobu 6-12 měsíců. Dlouhodobé užívání kombinovaných monofázických preparátů může snížit recidivu endometriomů, avšak nevýhodou je, že krátce po vysazení dochází k recidivě (Hudeček, Jelenek, Felsing, 2012, s. 70-77).

Progestiny jsou skupina léčiv s afinitou k progesteronovým receptorům, jež ovlivňují. Mají mnoho mechanismů účinku: vyvolávají decidualizaci endometria, inhibují estrogenem indukovanou mitózu, mění estrogenové receptory, inhibují angiogenezi a expresi matricové metaloproteinázy potřebné pro růst endometriotických implantátů (Rafique, DeCherney, 2017, s. 485-496). Jsou dostupné v různých formách: orální, injekční, transdermální náplasti, vaginální kroužky, nitroděložní tělíška, subkutánní implantáty. Mají prokazatelný účinek při

zmírňování bolesti a potlačování rozsahu endometriálních lézí. Mezi nejčastěji používané progestiny při léčbě endometriózy patří dienogest (2 mg nebo 4 mg denně), medroxyprogesteronacetát (150 mg intramuskulárně každé tři měsíce nebo perorálně 10 až 100 mg denně po dobu 3–6 měsíců), norethisteron acetát (2,5 mg denně po dobu 12 měsíců) (Gheorghisan-Galateanu, 2019, s. 276-281). Mezi další zástupce patří tablety se samotnými progestiny, jejímž zástupcem je desogestrel, které způsobují výrazné zmírnění dysmenorey (Hudeček, Jelenek, Felsinger, 2012, s. 70-77). Intrauterinní systém je tělísko ve tvaru písmene T, které obsahuje 52 µg Levonorgestrelu, ten se uvolňuje v dávce 20 µg za den po dobu 5 let. Způsobuje inhibici proliferace endometriálních žláz snížením mitotické aktivity a následně atrofii žlázových buněk. Existují také důkazy o úspěšném použití u pacientek s adenomyózou a hlubokou rektovaginální endometriózou (Rafique, DeCherney, 2017, s. 485-496). Další cestou podávání progestinů je subdermální implantát s etonogestrem, který nabízí antikoncepční přínosy po dobu nejméně tří let. Obsahuje 68 mg etonogestrelu, první dva roky se uvolňuje 60-70 µg denně a poslední rok 25-30 µg denně (Gheorghisan-Galateanu, 2019, s. 276-281).

GnRH analoga (GnRHa) „down regulací“ gonadotropní aktivity způsobují potlačení ovariálních funkcí, tedy arteficiální postmenopauzu (Fanta, Koliba, Hrušková, 2012, s. 314-319). Agonisté GnRH se navazují na hypofyzární receptory gonadotropinu a antagonizují endogenní GnRH, inhibují mechanismus pulzace GnRH a následně syntézu gonadotropinů. Tímto mechanismem dochází k hypoestrismu a potlačení ovulace. Mohou být podávány intranazálně, subkutánně nebo intramuskulární injekcí. Mezi nejčastěji využívané GnRH antagonisty patří busorelin, goserelin, leuprorelin, leuprolid, nafarelin a triptorelin (Brown, Pan, Hart, 2010). Studie prokázaly, že agonisté GnRH způsobují významné snížení pánevní bolesti. Užívání agonistů GnRH je obecně omezeno na dobu šest měsíců. Terapie GnRH agonisty po dobu delší než 6 měsíců je spojena s hypoestrogenními vedlejšími účinky, jako jsou vasomotorické symptomy, vaginální suchost, změny nálady, poruchy spánku, abnormality v lipidovém profilu a výrazné snížení hustoty minerálů v kostech, které by mohlo zvýšit riziko osteoporózy. Přidání přídavné terapie poskytuje symptomatickou úlevu a snižuje rychlost úbytku kostní hmoty. Dalším omezením použití agonistů GnRH je to, že potlačují ovulaci, a proto nemohou být použity u žen, které si přejí otěhotnět (Rafique, DeCherney, 2017, s. 485-496). GnRH antagonisté přímo blokují GnRH hypofyzární receptor. Mezi GnRHa patří ganirelix a cetrotorelixacetát. Jejich nevýhodou je však ekonomická náročnost a nemožnost dlouhodobého užívání. Výhodou při léčbě GnRHa je zachování základní produkce estrogenu,

čímž se omezují vedlejší účinky spojené s hypoestrogenismem (Hudeček, Jelenek, Felsing, 2012, s. 70-77).

Add-back terapie je substituční léčba, kterou je možno zabránit dlouhodobému hypoestrismu (Hudeček, Jelenek, Felsing, 2017, s. 70-77). Terapie je založena na hypotetické prahové hodnotě estrogenu. Nízké koncentrace cirkulujícího E2 způsobují regresi estrogen-senzitivních tkání, jako jsou endometriální léze. Přidání malého množství hormonu zvyšuje hladinu cirkulujícího E2 natolik, aby se zachovala integrita kostí a zabránilo se tak menopauzálním příznakům. Norethindron acetát je nejvíce studovanou doplňkovou terapií. Inhibuje sekreci gonadotropinu hypofýzy, která zabraňuje zrání folikulů a ovulaci (DiVasta et al., 2015, s. 617-627). Terapie by měla být zahájena souběžně s terapií GnRHa nebo s odstupem tří měsíců. To minimalizuje související vazomotorické symptomy a maximalizuje zachování hustoty kostí. Kromě add-back terapie by měly pacientky mít odpovídající příjem vápníku a vitamínu D (Bedaiwy, Allaire, Alfaraj, 2017, s. 537-548).

Inhibitory aromatáz (IA) inhibují lokální produkci estrogenu v endometriálních implantátech, vaječniku, mozku a tukové tkáni. Klinické zkušenosti s IA naznačují možnost jejich použití při léčbě endometriózy. Obecně se IA podávají v různých dávkách, 2,5 mg denně pro letrozol a 1 mg denně pro anastrozol. Účinek letrozolu je srovnatelný s COC používanými při léčbě pánevní bolesti související s endometriózou. IA jsou léčebnou možností, která je obvykle vyhrazena pro zvládnutí těžké neléčitelné bolesti spojené s endometriózou v kombinaci s COC, progestiny a GnRHa. (Abu Hasmim, 2014, s. 671-680).

Selektivní modulátory progesteronového receptoru (SPRM) mohou mít různé účinky na progesteronové receptory, od čistého agonisty nebo smíšeného agonisty / antagonisty až po čistého antagonistu. Účinek závisí na dávce, místě účinku a přítomnosti nebo absenci progesteronových receptorů. Nejvíce klinicky studovaný SPM je Mifepriston. Používá se především k vyvolání lékařských potratů, a je také účinný při léčbě dysmenorey, dyspareunie a návalů horka (Gheorghisan-Galateanu, 2019, s. 276-281). Inhibuje ovulaci a narušuje integritu endometria, aniž by vyvolal hypoestrismus. Při půlročním užívání způsobuje atrofii a redukci ložisek endometriózy (Hudeček, Jelenek, Felsing, 2012, s. 70-77). Dalšími zástupci SPM jsou ulipristal acetát a asoprisnil. Použitelnost ulipristal acetátu pro léčbu endometriózy ještě však nebyla stanovena. Asoprisnil statisticky významně snižuje pánevní bolest při dávce 5, 10 a 25 mg (Bedaiwy et al., 2017, s. 555-565).

Selektivní modulatory estrogenových receptorů (SERM) se vážou k estrogenovým receptorům a projevují estrogenní nebo antiestrogenní účinky v závislosti na typu tkáně. Do této skupiny řadíme raloxifen a tamoxifen (Gheorghisan-Galateanu, 2019, s. 276-281).

#### **2.4.2 Nehormonální léčba**

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou léčiva, která působením cyklooxygenáz (COX) inhibují produkci prostaglandinů. Enzym COX existuje ve dvou formách, COX-1 a COX-2. Tradiční NSAID jsou považovány za „neselektivní“, protože inhibují jak enzymy COX-1, tak COX-2. NSAID zahrnují běžné léky proti bolesti, aspirin, naproxen, ibuprofen (Marjoribanks et al., 2015). Imunomodulační terapie snižuje produkci a účinek zánětlivých cytokinů. Během terapie imunomodulačními léky nedochází k potlačení ovulace ani k hypoestrinnímu stavu. Patří zde pentoxifylin, interleukin 12, loxoribin a interferon alfa-2 b (Jiménez-López et al., 2015, s. 595-603).

Nové studie také poukazují na důležitost dietních opatření při léčbě endometriózy. Dietní léčba je založena na tvrzení, že se estrogen podílí na progresi endometriózy. Buňky nerostou, pokud je tělo zbaveno estrogenem. Strava s nízkým obsahem tuku a vysokým obsahem vlákniny může zmírnit progresi endometriózy změnou metabolismu steroidních hormonů, a tím ji lze použít k léčbě endometriózy. Změna stravy může napomoci ke snížení bolesti, křečí, zánětu, nadýmání, hladiny estrogenem, hmotnosti a toxinů. Protože velká část imunitního systému těla pochází z trávicího traktu, je pro účinnou léčbu nezbytný zdravý trávicí trakt (Ilham, Güragaç Dereli, Akkol, 2019, s. 386-399).

#### **2.4.3 Chirurgická léčba**

Chirurgická léčba umožňuje definitivní potvrzení diagnózy. Důraz musí být kladen na odstranění všech patrných ložisek. Zákrok by proto měl být směřován na pracoviště, ve kterých se zabývají i léčbou pokročilých stádií (Fanta, Koliba, Hrušková, 2011, s. 314-319). Chirurgická léčba se dělí na kauzální a symptomatickou. Kauzální terapie zahrnuje koagulaci ložisek a velmi účinnou vaporizaci CO2 laserem, zahrnuje také hysterektomii a adnexektomii s odstraněním všech viditelných ložisek. Symptomatická léčba se především zaměřuje na léčbu bolesti. Nejpoužívanější metodou je laparoskopická ablace uterinního nervu (LUNA), kterou se přerušuje sakrouterinní ligamenta (Hrušková, 2011, s. 394-396). Při odstraňování ovariálních endometriomů se používá laparoskopická incize, drenáž, stripping, excize a extirpace endometriomů. Odstranění ovariálních endometriomů výrazně zvyšuje šance na otěhotnění, velké a opakující se endometriomy však mohou snížit ovariální rezervu (Collinet et al., 2018,

s. 265-274). Chirurgická léčba DIE je velmi náročná a komplikovaná. Obvykle se provádí výkony na sakrouterinních vazech, rektovaginálním septu, pochvě, močovém měchýři či střevech. Výkon bývá spojen s vysokým rizikem komplikací, jako je poranění ureterů nebo střeva. V případě infiltrace pochvy bývá nutno kombinovat laparoskopický přístup s vaginálním (Fanta, Koliba, Hrušková, 2011, s. 314-319).

## **2.5 Endometrióza a její vliv na plodnost**

Neplodnost je definována jako neschopnost otěhotnět po dobu 12 měsíců pravidelného nechráněného styku (Lindsay, Vitrikas, 2015, s. 308). O vztahu mezi endometriózou a neplodností se diskutuje již mnoho let. U zdravých párů se plodnost pohybuje v rozmezí 15-20 % za měsíc a s věkem klesá. Ženy s endometriózou mají sníženou plodnost asi 2-10 % za měsíc (Bulletti et al., 2010, s. 441-447).

### **2.5.1 Mechanismy způsobující neplodnost**

Ačkoli endometrióza je často spojována s neplodností, mechanismy, jimiž jí působí, nejsou stále zcela známy. Za účelem objasnění těchto mechanismů bylo provedeno několik studií a byly navrženy různé teorie (Gomes Da Broi, Ferriani, Navarro, 2019, s. 273-280). Mechanismy vyvolávající neplodnost v souvislosti s endometriózou můžeme rozdělit na mechanické, biochemické, endokrinní, imunitní a genetické. Mezi mechanické řadíme změny v malé pánvi jako jsou peritubální a periovariální adheze, či redukce objemu funkčního ovariálního parenchymu. Tyto změny by mohly narušit zachycení oocytů fimbriemi, jejich průchod tubou, stejně jako gametická interakce a embryonální cestu do děložní dutiny (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549).

### **Peritoneální mikroprostředí a imunitní funkce**

Lin et al. ve svém přehledovém článku uvádějí, že neplodnost u pacientek s endometriózou je většinou způsobena chronickým zánětem způsobeným abnormálním peritoneálním mikroprostředím. Za normálních podmínek peritoneální tekutina (PF) obsahuje elektrolyty, močovinu, ovariální steroidní hormony jako je estrogen a progesteron a buněčné složky včetně endometriálních buněk, makrofágů, lymfocytů a červených krvinek (Lin et al., 2018, s. 2385). Zánětlivá reakce výrazně mění složení PF, včetně změn buněčných a humorálních mediátorů a prozánětlivých cytokinů (Ahn et al., 2015, s. 2591-2600). Protože PF omývá ovaria a udržuje přímý kontakt s oocyty během ovulace a ve svém počátečním průběhu přes vejcovody, mohou změny v tomto mikroprostředí vyvrcholit v poškození oocytů a být zapojeny do zhoršení jejich kvality (Gomes Da Broi, Ferriani, Navarro, 2019, s. 273-280).

Studie, které zkoumaly různé aspekty nespecifické imunity, jako jsou hladiny imunoglobulinu nebo hladiny komplementu, nezjistily žádné rozdíly v jejich hodnotách oproti ženám bez endometriózy (Králičková, Větvička, 2015, s. 153), kdežto specifická imunita je výrazně dysregulována (Miller et al., 2017, s. 7138-7147). Cytotoxicita zprostředkovaná T-lymfocyty je silně inhibována, což naznačuje možný imunologický základ neplodnosti (Králičková, Větvička, 2015, s. 153). Většina studií také zjistila, že počet cytotoxických NK buněk v PF u pacientek s endometriózou je výrazně snížen a snížena je také jejich celková aktivita. (Jeung, Cheon, Kim, 2016). Další elevací složek specifické imunity je zvýšení počtu makrofágů a cytokinů odvozených od makrofágů. Makrofágy reagují fagocytózou, která je alespoň částečně regulována aktivací matricových metaloproteináz a expresí receptoru CD36. Exprese obou těchto složek je u žen s endometriózou snížena. Za toto potlačení je zodpovědná molekula PGE2 (Králičková et al., 2018, s. 569-582). Cytokiny, jako je faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 a faktor tumorové nekrózy- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) jsou výrazně zvýšeny. Kromě cytokinů se zvyšuje také řada růstových faktorů (Králičková, Větvička, 2015, s. 153).

Imunitní dysfunkce má dopad na endokrinní systém. Pro správnou funkci reprodukčního systému, jako je folikulogeneze, ovulace, menstruace, implantace embrya a těhotenství, je důležitá rovnováha mezi zánětlivými faktory a hormonálním systémem (Miller et al., 2017, s. 7138-7147). Endometriální léze jsou charakterizovány nadměrnou lokální produkcí estrogenu, abnormální expresí estrogenového receptoru, zvýšenou expresí COX-2 a PG (Lin et al., 2018, s. 2385). Miller et al. uvádějí, že u žen s endometriózou je aromatáza P450 v eutopickém endometriu výrazně zvýšená ve srovnání s kontrolní skupinou. Aromatáza P450 je důležitá pro produkci estrogenu, protože katalyzuje reakci za vzniku E1 z androsteneionu a 17 B-hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1, která je katalyzována na biologicky aktivní formu estrogenu E2 (Miller et al., 2017, s. 7138-7147). To naznačuje, že u pacientů s endometriózou se eutopická i ektopická endometriální tkáň dále podílí na nadměrné produkci estrogenu. Navíc v přítomnosti růstových faktorů a prozánětlivých cytokinů, včetně IL-1 p, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  a IL-17, je indukována COX-2, která také katalyzuje syntézu PGE2 (Bulun, 2009, s. 268-279). Bylo prokázáno, že E2 stimuluje expresi COX-2, což naznačuje, že existuje smyčka pozitivní zpětné vazby (Santulli et al., 2015, s. 1465-1483). Zejména estrogen hraje rozhodující roli v reprodukčních událostech žen, včetně zrání oocytů, oplodnění, ovulace a implantace. Estrogen iniciuje proliferaci a diferenciaci granulózních buněk a usnadňuje působení luteinizačního hormonu a hormonu stimulujícího folikuly, které jsou důležité pro



folikulogenezi a ovulaci (Miller et al., 2017, s. 7138-7147). Neustálá vysoká exprese estrogenu se pravděpodobně prolíná s přechodem z proliferační fáze do sekreční fáze a dalšími důležitými reprodukčními ději. Také se ukázalo, že estrogen je inhibítozem avp3 integrinu, kritického markeru endometriální receptivity v děložní výstelce. Při analýze plodnosti je receptivita endometria rozhodujícím faktorem pro úspěšnou implantaci a těhotenství, a proto inhibice integrinů a adhezních molekul, které usnadňují příjem embrya, narušuje plodnost (Casper, 2011, s. 519-521). Při implantaci hraje roli také rezistence na progesteron a dysregulace progesteronových receptorů. Progesteron indukuje decidualizaci během luteální fáze, jeho přítomnost rozhoduje, jak bude těhotenství pokračovat. Nedávné studie prokázaly souvislost s abnormální rezistencí na progesteron a nevhodně perzistentní expresí matricové metaloproteinázy, která degraduje extracelulární matrice. Matricové metaloproteinázy jsou normálně inhibovány progesteronem v sekreční fázi, ale u žen s endometriózou zůstávají zvýšené během nevhodných fází cyklu, jako je například období implantace. Dezinhibice těchto proteinů by mohla teoreticky vést k prostředí konstantního rozkladu matrice, který neumožní implantaci (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549).

Imunitní dysfunkce má také dopad na oxidativní stres. V PF žen s endometriózou byly pozorovány vyšší hladiny markerů oxidativního stresu, konkrétně vysoké koncentrace malondialdehyd (MDA) a oxidovaného lipoproteinu s nízkou hustotou. Zvýšené koncentrace metabolitu lipidové peroxidace, 8-iso-prostaglandinu F2-alfa, byly rovněž zjištěny v PF a moči žen s endometriózou, což také může hrát roli v mechanismech neplodnosti (Sharma et al., 2010, s. 63 – 70). V jiné studii bylo prokázáno, že neplodné ženy s endometriózou mají ve srovnání s kontrolní skupinou zvýšenou koncentraci a syntézu oxidu dusnatého (NOS), enzymu nalezeného v peritoneálních makrofázích (Miller et al., 2017, s. 7138-7147).

Vysoké hladiny růstových faktorů, cytokinů, aktivovaných makrofágů, koncentrace TNF-a přítomných v PF mohou být také toxické pro funkci spermií. Tyto změněné faktory mohou indukovat fragmentaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA) spermií, narušit permeabilitu nebo integritu spermatické membrány a snížit motilitu spermií. Narušují také interakci mezi spermiemi a epitelem děložní sliznice, podporují abnormální acrosomální reakci spermií a narušují splnutí spermií a oocytů, což představuje další možný mechanismus zapojený do neplodnosti související s endometriózou (Gomes Da Broi, Ferriani, Navarro, 2019, s. 273-280).

## **Folikulární mikroprostředí, kvalita oocytů a embryí**

Folikulární tekutina (FF), produkovaná z granulárních, endoteliálních a bílých buněk, je metabolicky aktivní mikroprostředí skládající se ze steroidních hormonů, růstových faktorů, cytokinů, reaktivních druhů kyslíku a antioxidantů. Reaktivní druhy kyslíku normálně hrají důležitou roli v několika funkcích reprodukčního traktu. Avšak, když jsou ve zvýšených koncentracích, mají negativní dopad na hladiny E1, ovlivňují steroidogenezi, čímž brání maturaci a ovulaci oocytů (Vassilopoulou, 2018, s. 1043-1051). Nejen změny ve složení PF, ale také změny ve složení FF, jako jsou cytokiny, steroidní hormony, markery oxidativního stresu, růstové faktory, kovy, prostaglandiny, profil aktivace makrofágů a lipidické profily mohou vést k poškození oocytů (Gomes Da Broi, Ferriani, Navarro, 2019, s. 273-280). Singh et al. ve své studii uvádějí, že snížení kvality oocytů může způsobit změna mikroprostředí způsobená zánětem. Studie naznačují, že by cytokiny mohly ovlivňovat folikulogenezi (Singh et al., 2016, s. 1363-1371). Změny hladiny prozánětlivých cytokinů byly především pozorovány u pacientek s III. a IV. stupněm endometriózy podstupujících IVF, ve srovnání s pacientkami s tubulárním faktorem neplodnosti. FF pacientek s endometriózou vykazuje významně vyšší koncentrace IL-8 a IL-12 ve srovnání s kontrolní skupinou. Vyšší hladiny IL, které se vyskytují ve FF, mohou být také zapojeny do abnormálních funkcí vřetene oocytů (Sanchez et al., 2017, s. 43). Byla také prokázána pozitivní souvislost s výskytem IL-6 s maturací oocytů a IL-1 $\beta$  s vývojem embryí a těhotenstvím. Ve FF žen s endometriózou se také vyskytuje větší množství TNF-a, což pravděpodobně zhoršuje mikroprostředí ve folikulech. Studie také ukazují, že jednotlivé cytokiny ve FF lze použít jako prediktory výsledku IVF (Singh et al., 2016, s. 1363-1371). U žen s endometriózou jsou ve FF dále popsány pozměněné hladiny steroidních hormonů. Především je snížena hodnota estrogenu, androgenů a progesteronu, zatímco hodnota aktiviny je zvýšena (Vassilopoulou, 2018, s. 1043-1051). Kvalitu embryí ovlivňuje také hladina glutathionu, čím vyšší hladina, tím vyšší kvalita embryí. Hladiny glutathionu ve FF jsou u žen s endometriózou sníženy. Také hladiny antioxidantů, včetně vitamínu A, C a E, jsou ve FF u žen s endometriózou významně sníženy ve srovnání se ženami s tubulárním faktorem neplodnosti (Singh et al., 2013, s. 116-124).

Singh et al. detekovali vyšší hladiny reaktivních druhů kyslíku, NOS a MDA ve FF u žen s endometriózou (Singh et al., 2013, s. 116-124). Nakagawa et al. ve své studii nezjistili, že by zvýšené hladiny oxidativního stresu ve FF zásadně ovlivňovaly prostředí pro zrání folikulů oproti ženám bez endometriózy (Nakafawa et al., 2016, s.197-202). Avšak Agalwar et al. uvádějí, že oxidativní stres nabízí věrohodný mechanismus neplodnosti, protože IL-1 $\beta$

a TNF-a jsou schopny aktivovat apoptotické mechanismy. Apoptóza ovariálních buněk se používá jako indikátor nízké kvality oocytů, a naznačuje, že imunitní oxidativní stres může přímo zhoršovat kvalitu oocytů (Agalwar et al., 2012).

Goud et al. zkoumali funkční změny nezralých oocytů žen s endometriózou. Zjistili, že oocyty vykazovaly zvýšené ztráty kortikálních granulí a zvýšené kalení zony pellucidy (ZP). Tyto změny mohou zasahovat do oplodnění, rozpouštění ZP a schopnosti embrya dělit se a implantovat. Kromě toho testovali schopnost těchto nezralých oocytů podstoupit in vitro maturaci na metafázi II, přičemž zjistili, že byl významně nižší počet zárodečných vezikul a metafáz I oocytů oproti kontrolní skupině (Goud et al., 2014, s. 151-159). Borges et al. pozorovali výrazné zvýšení incidence extracytoplazmatických, ale nikoli intracytoplazmatických defektů oocytů u pacientek s endometriózou. Endometrióza negativně koreluje s vývojovým potenciálem embrya, zatímco rychlost tvorby blastocyst zůstala nezměněna (Borges Jr. et al., 2015, s. 235-240).

### **Ovariální rezerva**

Ovariální rezerva definuje reprodukční schopnost ovarií, přináší také informaci o zásobním počtu oocytů, které jsou schopny oplodnění (Barátová et al., 2016, s. 182-185). Ovariální rezerva je ovlivněna především věkem ženy, klesá po 30. roce života (Pankhurst, 2017, s. 1-13), a také zákroky provedenými na ovariích. K hodnocení se využívají markery ovariální odpovědi (Nelson, Klein, Arce, 2015, s. 923-930), jako je věk, folikulstimulační hormon (FSH), inhibin B, počet antrálních folikulů a antimüllerian hormon (AMH) (Nelson, 2013, s. 963-969). Bazální hladina FSH je zvýšena, sérové hladiny jsou nad 12 IU/l, hladina inhibinu B je pod 45 pg/ml. Nevýhodou je, že výsledky mohou být ovlivněny fází menstruačního cyklu a případnou hormonální terapií (Barátová et al., 2016, s. 182-185). AMH je glykoprotein patřící do velké skupiny růstových faktorů a hormonů. Ve vaječnicích je AMH primárně produkován v granulóznicích buňkách vyvíjejících se folikulů. Expres AMH se zvyšuje s tím, jak se folikul vyvíjí skrze preantrální a malá antrální stádia. Výhodou AMH je, že jeho hladiny jsou stabilní ve všech fázích menstruačního cyklu. Hodnoty AMH pod 0,8 µg/l signalizují sníženou ovariální rezervu a nižší odpověď na ovariální stimulaci (Pankhurst, 2017, s. 1-13). Ovariální endometrióza se vyskytuje u 20-40 % žen s endometriózou, které podstupují IVF (Bourdonet al., 2018). Nejčastěji používanou technikou odstranění endometriomu z ovaria je stripping endometriomu, při němž dochází k naříznutí a odsátí obsahu endometriomu, odstranění pseudokapsuly a zastavení krvácení pomocí koagulace. (Barátová et al., 2016, s. 182-185). Nejnovější studie vyvolávají určité obavy, že by chirurgická léčba ovariálních endometriomů

mohlo negativně ovlivnit ovariální rezervu a následně nepříznivě ovlivnit výsledky IVF / ICSI (intracytoplazmatická injekce spermií) (Hamdan et al., 2015, s. 809-825). Surrey také uvádí, že by endometriomy neměly být resekovány. Indikace pro tento postup by měla být omezena na rychlý růst, progresivní příznaky a neschopnost aspirovat folikuly v důsledku velikosti léze. Zásadní jsou konzervativní chirurgické přístupy, které dbají na to, aby nedošlo k ohrožení ovariální tkáně a krevního zásobení (Surrey, 2015, s. 1-8).

### **Osa hypofýza-ovaria a funkce ovaríí**

V normálním cyklu plodných žen hypofýza vylučuje FSH a luteinizační hormon (LH), ty stimulují rostoucí folikuly v ovaríích. Tyto folikuly poskytují pozitivní a negativní zpětnou vazbu hypofýze. Vrcholný nárůst LH signalizuje ovulaci. U žen s endometriózou však byla zaznamenána dysfunkce osy hypofýza-ovaria, která mění cesty zpětné vazby, čímž brání normálním cyklickým změnám v ovaríích (Stilley, Birt, Sharpe-Timmes, 2012, s. 849-862). Ve srovnání s kontrolními skupinami se prodlužuje délka folikulární fáze. Dochází k abnormální sekreci LH. Nárůst LH je zpožděn s přítomností nižších hladin LH. Příležitostně také dochází k bifázickým vlnám LH. Tyto děje mohou narušit růst folikulů, ovulaci a vývoj corpus luteum (Vassilopoulou, 2018, s. 1043-1051). Během fyziologické folikulární fáze je růst folikulu řízen rovnováhou hormonů. Když FSH způsobí růst a vývoj folikulů, folikuly dále produkují estradiol, aktivin a inhibin, které zase poskytují mechanismus zpětné vazby pro řízení osy hypotalamus-hypofýza-ovaria. Zatímco folikuly rostou, velikost buněk uvnitř folikulu se mění. Viditelně se vytvoří antrum, jež je naplněno folikulární tekutinou. Ve folikulárních buňkách se vyvíjejí receptory pro LH, které připravují folikul na ovulaci. U žen s endometriózou je folikulogeneze narušena. Počet preovulačních folikulů, růst folikulů, dominantní velikost folikulů a koncentrace folikulárních estradiolů jsou u žen s endometriózou sníženy. Jsou také narušeny mechanismy, které usnadňují normální ovulaci. Pro normální ovulaci je vyžadována fyziologická hodnota LH, dostatek folikulárních LH receptorů, normální hladiny estrogenu a progesteronu, protetických enzymů, cytokinů a zachování vaskularity. Po ovulaci dochází k vytvoření corpus luteum, jež produkuje progesteron. U pacientek s endometriózou byla zaznamenána změněná luteální funkce, která postihuje velké i malé luteální buňky. Což vede k poruše sekrece estrogen-progesteron (Stilley, Birt, Sharpe-Timmes, 2012, s. 849-862).

## **Endometriální receptivita**

Receptivita dělohy, která umožňuje implantaci vyvíjejícího se embrya, je složitý proces zahrnující regulaci hormonů, cytokinů, adhezivních molekul a další faktory (Stilley, Birt, Sharpe-Timmes, 2012, s. 849-862). Studie naznačují, že endometrium může být během implantačního okna funkčně změněno. Mezi molekulami, v nichž probíhá odlišná exprese, jsou především receptory progesteronu, estrogeneru a integriny, které souvisejí se stanovením endometriální receptivity a s interakcí mezi endometriem a embryem. Pro úspěšnou endometriální receptivitu musí dojít ke zvýšení hladiny progesteronu oproti estrogeneru. Rezistence na progesteron je způsobena absencí izoformy  $\beta$  progesteronového receptoru. Snížená receptivita dělohy může hrát roli v neplodnosti spojené s endometriózou (Revel, 2012, s. 1028-1032).

## **Genetická exprese a polymorfismus genů**

Navrhované mechanismy také představují pozměněnou genetickou expresi a genetické polymorfismy. Geny odpovědné za expresi prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul jsou exprimovány zvýšenou rychlostí (Miller et al., 2017, s. 7138-7147). Různé studie popsaly souvislost mezi genovými polymorfismy a nízkou plodností u žen s endometriózou. Genetické polymorfismy, o nichž bylo uvedeno, že tento předpoklad potvrzují, zahrnují: polymorfismus G-765C v promotorové oblasti genu COX-2, jež je zejména spojen s neplodností související s endometriózou 3. a 4. stupně (Cavalcanti et al., 2016, s. 109-115); polymorfismy rs16826658 a rs3820280 v genu WNT4 (Mafra et al., 2015, s. 1359-1364); polymorfismus HSD17B1 937G, popsáný jako rizikový faktor pro 1. a 2. stupeň endometriózy (Osiński et al., 2017, s. 789-794); polymorfismus u FCL3\_3 zvyšuje možnost neplodnosti u pacientek nezávisle na stádiu onemocnění (Zhan et al., 2015).

### **2.5.2 Léčba neplodnosti spojená s endometriózou**

Současná léčba neplodnosti související s endometriózou se zaměřuje na zlepšení plodnosti odstraněním nebo zmenšením ektopických endometriálních implantátů a obnovením normální pánevní anatomie (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549). Moderní léčba zahrnuje farmakologickou léčbu, chirurgické ošetření a ART (Bulletti et al., 2010, s. 441-447).

Pro léčbu endometriózy se využívají hormonální léky včetně COC, progestinů, danazolu a dalších (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549). Brown a Faquhar ve svém přehledu uvádějí, že u žen s endometriózou podstupujících ART užívání GnRHa po dobu tří až šesti měsíců před IVF nebo ICSI významně zvýšilo pravděpodobnost klinického těhotenství (Brown, Faquhar,

2014). Surrey ve svém přehledovém článku uvádí prospektivní randomizovanou multicentrickou studii, do které bylo zapojeno 41 pacientek s chirurgicky potvrzenou endometriózou. 25 pacientek bylo léčeno GnRHa tři měsíce před stimulací ovaríí a IVF. 26 pacientek podstoupilo standardní stimulaci ovaríí před IVF. I přes vyšší procento pacientů s pokročilejším onemocněním vykazovala skupina, jež byly podávány GnRHa vyšší míru implantace (42,7 % oproti 30,4 %) a výrazně vyšším podílům klinického těhotenství (80 % oproti 53,9 %) oproti kontrolní skupině (Surrey, 2015, s. 1-8).

Podobně jako GnRHa bylo prokázáno, že použití perorálních antikoncepčních prostředků zlepšuje výsledky ART, pokud jsou podávány 6–8 týdnů před výkonem (De Ziegler et al., 2010, s. 2796-2799).

Chirurgická léčba již dříve hrála důležitou roli v léčbě neplodnosti spojené s endometriózou. Při zvažování účinnosti chirurgické léčby je třeba vzít v úvahu stupeň onemocnění a výsledky ve srovnání s jiným způsobem léčby (Tanbo, Fedorcsak, 2017, s. 659-667). Cílem chirurgického zákroku u žen I. a II. stupně endometriózy, je odstranění všech nebo alespoň většiny endometrálních implantátů bez narušení okolních struktur. U žen s I. a II. stupněm endometriózy dvě metaanalýzy zveřejněné v roce 2014 dospěly k závěru, že odstranění implantátů zlepšuje plodnost (Jin, Ruiz Beguerie, 2014, s. 303-308). V těchto metaanalýzách dominovala velká kanadská multicentrická studie, ve které se po diagnostické laparoskopii zvýšila měsíční míra plodnosti a 36týdenní kumulativní pravděpodobnost těhotenství z 2,4 % na 17,7 % a po cílené laparoskopii na 30,7 %. U III. a IV. stupně endometriózy je cílem chirurgického zákroku obnovit normální anatomii pánve a odstranit velké endometriomy (Tanbo, Fedorcsak, 2017, s. 659-667). Bohužel neexistují žádné randomizované kontrolované studie týkající se účinku chirurgického zákroku oproti farmakologické léčbě nebo bez léčby (Angioni et al., 2015, s. 595-598).

Navzdory výrazně nižší míře plodnosti ve srovnání se ženami bez endometriózy jsou ženy s endometriózou I. a II. stupně schopny otěhotnět i bez farmakologické léčby nebo chirurgického zákroku (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549).

### **2.5.3 Endometrióza a ART**

Mnoho žen s endometriózou má problém otěhotnět, a z toho důvodu podstupují ART. ART jsou považovány za nejúčinnější terapii neplodnosti spojenou s endometriózou (Dong et al., 2013, s. 1911-1918). ART ale působí velkou ekonomickou zátěží, a také ovlivňují emoční zdraví a psychickou pohodu ženy (Keyhan et al., 2015, s. 1-9). ART zahrnují několik léčebných

postupů, jež kombinují hormonální stimulaci ovarii, přípravu gamet a následné vložení embrya do dělohy pacientky, tak aby se obešel důvod neplodnosti. ART lze rozdělit na postupy in vivo a in vitro. Nejčastěji používaným postupem in vivo je intrauterinní inseminace (IUI) s nebo bez stimulace ovarii (Tanbo, Fedorcsak, 2017, s. 659-667). Tato technika zahrnuje vložení zpracovaného vzorku spermatu do horní části děložní dutiny, a tím se překonají přirozené bariéry pro vstup spermií do ženského reprodukčního traktu. Jedná se o nákladově efektivní neinvazivní terapii první linie pro vybrané pacienty se zachovanou funkcí vejcovodů a neplodností v důsledku cervikálního faktoru, anovulace, mírného mužského faktoru, nevysvětlitelných faktorů, imunologického faktoru a ejakulačních poruch. Má však omezené použití u pacientek s endometriózou (Allahbadia, 2017, s. 385-392). Existují důkazy, že IUI společně s řízenou ovariální hyperstimulací ihned po chirurgickém ošetření endometriózy I. a II. stupně, může výrazně zvýšit šance na otěhotnění (Khine, Taniguchi, Harada, 2016, s. 217-225). IUI se obvykle nenabízí ženám se středně těžkou / těžkou endometriózou z důvodu pravděpodobného poškození vejcovodů (Tanbo, Fedorcsak, 2017, s. 659-667). V současné době je IVF nejúčinnějším metodou léčby neplodnosti spojenou s endometriózou. IVF je cyklus, při kterém jsou po řízené hyperstimulaci ovarii odebrány oocyty a následně mimotělně oplozeny a přeneseny do dělohy. Pokud se embrya zmrazí, následuje kryoembryotransfer (KET), což je proces, kdy se rozmrazí a poté vloží do dělohy vlastní embrya (Řežábek, Pohlová, 2017, s. 6). V případě výrazně snížené kvality spermií nebo předchozího neúspěšného IVF se mohou použít ICIS (Tanbo, Fedorcsak, 2017, s. 659-667). Společnost asistované reprodukce uvedla, že v roce 2009 bylo hlášeno více než 1400 živě narozených z 5600 cyklů IVF u pacientek s endometriózou (Macer, Taylor, 2012, s. 535-549). Optimální metoda léčby je individuální rozhodnutí, které by mělo být učiněno na základě konkrétní pacientky. Je třeba vzít v úvahu mnoho faktorů, včetně změněné anatomie pánve, ovariální rezervu pacientky, analýzy spermatu partnera, věku, přítomnosti endometriomů a délky neplodnosti (Senapati, Barhart, 2011, s. 720-726).

### **Vliv endometriózy na výsledky IVF**

Dopad endometriózy na plodnost a výsledky IVF je stále předmětem diskuzí (Senapati et al., 2016, s. 164-171). Několik studií uvádí, že míra oplodnění, implantace a těhotenství u pacientek s endometriózou byly ve srovnání s kontrolními skupinami významně sníženy (Radzinsky et al., 2019, s. 27-30). Se zvyšující se závažností endometriózy byla pozorována horší úspěšnost IVF. Téměř všechny aspekty IVF jsou negativně ovlivněny mírnou a těžkou endometriózou, od snížené ovariální rezervy a odezvy vaječníků na gonadotropiny

během stimulace, implantace až po míru těhotenství. Jedinou výjimkou je míra oplodnění (Pop-Trajkovic et al., 2014, s. 224-226). Senapati et al. ve své retrospektivní kohortní studii zjišťovali počty získaných oocytů, míru implantace a živou porodnost u žen s endometriózou oproti kontrolní skupině. Do studie bylo zahrnuto 347 185 provedených cyklů v letech 2008-2010. U pacientek s endometriózou bylo zahájeno 39 356 cyklů, což představovalo 11 % z celkového vzorku. Z toho 14 053 cyklů (4 %) bylo u žen, které měly pouze diagnózu endometriózy, zatímco 25 303 cyklů (7 %) bylo u žen, které měly diagnózu endometriózy a alespoň jednu další diagnózu. 25 906 cyklů (7 %) bylo u žen s izolovaným tubárním faktorem neplodnosti a 44 200 cyklů (12,7 %) bylo klasifikováno jako nevysvětlitelná neplodnost. Došli k závěru, že ženy s diagnózou endometriózy měly celkově snížený počet získaných oocytů, rychlost implantace, podíl přenosu blastocyst a 6% snížení živé porodnosti ve srovnání se ženami bez endometriózy v upravených analýzách čerstvých cyklů. Míra implantace a živá porodnost měly podobné výsledky u žen s endometriózou ve srovnání s kontrolní skupinou. Došli tedy k závěru, že endometrióza je spojena s nižším výtěžkem oocytů, nižší mírou implantace a nižší mírou těhotenství. Pokud je endometrióza spojena s dalšími změnami reprodukčního traktu, má žena velmi nízké šance na vznik klinického těhotenství. Naproti tomu u žen, které mají pouze diagnózu endometrióza, je porodnost v porovnání s jinými diagnózami neplodnosti podobná nebo mírně vyšší. (Senapati et al., 2016, s. 164-171). Pop-Trajkovic et al. ve své studii zjišťovali, zda mohou být výsledky IVF ovlivňovány různými stádii nemoci. Ve své studii srovnávali výsledky IVF 40 pacientek s chirurgicky potvrzenou endometriózou I. a II. stupně s 38 pacientkami s endometriózou III. stupně. Každá skupina byla také porovnána s kontrolní skupinou 157 pacientek s tubárním faktorem neplodnosti. Všechny pacientky s endometriózou byly po laparoskopii a před IVF léčeny třemi až šesti cykly GnRHa. Porovnávání se zaměřilo na počet folikulů, počet získaných oocytů, průměrný počet použitých ampulí gonadotropinu, klinická těhotenství a počet živě narozených dětí. Výsledky ukázaly, že u žen s endometriózou III. a IV. stupně byly ve srovnání s ženami s endometriózou I. a II. stupně a kontrolní skupinou nalezeny vyšší míry implantace, vyšší celkové požadavky na gonadotropin a nižší výtěžky oocytů. Míra oplodnění byla vyšší u žen s endometriózou III. a IV. stupně ve srovnání se stupněm I a II. Klinické těhotenství a živá porodnost byly srovnatelné mezi pacientkami s endometriózou I. a II. stupně a kontrolní skupinou, zatímco u pacientek s endometriózou III. a IV. stupně byly významně nižší (Pop-Trajkovic et al., 2014, s. 224-226). Harb et al. ve svém přehledu také uvádějí, že u žen s endometriózou I. a II. stupně je snížena míra oplodnění ve srovnání s kontrolní skupinou, nikoliv však u žen s III. a IV. stupněm (Harb et al., 2013, s.1308-1320). Barbosa et al. ve svém



přehledu dospěli k závěru, že šance na otěhotnění po ART byla snížena u žen s endometriózou ve srovnání s ženami bez endometriózy a že ženy s III. a IV. stupněm endometriózy mají sníženou šanci na dosažení těhotenství po ART oproti ženám s endometriózou I. a II. stupně (Barbosa et al., 2014, s. 261-278).

Radzinsky et al. ve své studii hodnotili kvalitu embryí a míru implantace u žen s neplodností spojenou s endometriózou. Studie zahrnovala neplodné ženy ve věku 26 až 40 let, které podstoupily postupy IVF a ICSI. Pacientky byly rozděleny do dvou skupin. Do první skupiny bylo zahrnuto 70 pacientek s recidivujícími jednostrannými endometriomy. Skupina dva byla kontrolní skupina žen s neplodností tubárního faktoru. Kvalita získaných embryí byla hodnocena podle obecně přijímané klasifikace Gardnera, jež ukazuje rychlost implantace v každé skupině. Embryo transfer byl proveden v případě vysoce kvalitních embryí. Při hodnocení indikátorů ovariální rezervy byla u pacientek s recidivujícími jednostrannými endometriomy ve skupině jedna významně nižší sérové hladiny AMH ( $2,1 \pm 1,75 \mu\text{g/l}$  vs.  $3,2 \pm 1,4 \mu\text{g/l}$ ) a také počet odebraných oocytů ( $8,1 \pm 3,9$  a  $10,1 \pm 6,8$ ). Analýza výsledků prokázala, že doba stimulace u pacientek skupiny jedna byla významně vyšší ve srovnání se skupinou dva ( $12,2 \pm 1,8$  dnů a  $10,2 \pm 1,6$  dnů). Počet získaných embryí dobré kvality byl nicméně v obou skupinách srovnatelný ( $2,2 \pm 1,5$  a  $2,8 \pm 1,8$ ). U pacientek ve skupině jedna došlo ke statisticky významnému snížení míry implantace (17,1 % vs. 24 %). Výsledky studie neodhalily statisticky významný rozdíl v kvalitě embryí ve studované kohortě. Avšak statisticky významný rozdíl byl prokázán v míře implantace. V první skupině byla míra implantace 1,5krát nižší než ve druhé skupině (15,8 % vs. 24,0 %) (Radzinsky et al., 2019, s. 27-30). Retrospektivní studie Sanchez et al. také zkoumala kvalitu embryí u žen s endometriózou. Celkem analyzovali 3818 embryí ve fázi štěpení. Primárním výsledkem studie byla kvalita štěpení embrya z hlediska počtu buněk, fragmentace buněk a symetrie. Sekundárním výsledkem byla míra oplodnění, počet životaschopných embryí ve fázi štěpení, míra blastulace, míra tvorby blastocyst a míra pokračujícího těhotenství. Celkově, nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi ženami s endometriózou a bez endometriózy, pokud jde o počet získaných embryí dobré kvality schopných štěpení. Také nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti blastulace nebo procentuálním podílu získaných blastocyst. Navzdory podobné míře oplodnění, počtu a kvalitě embryí bylo u pacientek s endometriózou pozorováno snížení míry pokračujícího těhotenství, pravděpodobně kvůli změně endometriální vnímavosti nebo omezené hodnotě konvenčního morfologického hodnocení embrya (Sanchez et al., 2020).

## Zachování plodnosti u žen s endometriózou

Používání technologií na zachování plodnosti (FPT) je široce přijímáno jako standard péče o ženy, které mají vysoké riziko předčasného selhání ovarii v důsledku poškození ovariální tkáně. FPT zahrnují techniky, jako je zamrazení oocytů, zmrazení embryí a kryokonzervaci tkáně vaječníků (OTCP) (Carrillo et al., 2016, s. 317-323). Ženy s endometriózou, především pak ty s ovariální endometriózou, mají vysoké riziko snížení ovariální rezervy z důvodu poškození ovariální tkáně (Kitajma et al., 2014, s. 1031-1037). Proto by těmto ženám měly být pro zachování plodnosti navrženy FPT, zejména pak pro ty, které nechtějí hned otěhotnět (Carrillo et al., 2016, s. 317-323).

Technice zamrazení oocytů a embryí předchází řízená hyperstimulace, kterou se stimulují ovaria ke zvýšené produkci oocytů. U pacientek se sníženou ovariální rezervou bývá většinou vyžadováno více stimulačních cyklů, aby byl dosažen dostatečný počet oocytů (kolem 12–20). Studie prokázaly, že počet stimulačních cyklů není spojen se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění (Benaglia et al., 2011, s. 2368-2372). Odběr oocytů by měl probíhat před chirurgickým zákrokem. Pacientkám s endometriózou se doporučuje zmrazit oocyty v mladším věku z důvodu klesající míry úspěšnosti zamrazení s přibývajícím věkem (Cil, Bang, Oktay, 2013, s. 492-499). Zmrazení embryí nebo neoplodněných oocytů se zdá být nejvhodnějším způsobem uchování plodnosti u žen trpících endometriózou. Neovlivňuje rezervu vaječníků a nabízí skutečnou šanci na budoucí těhotenství, pokud bylo uloženo velké množství oocytů nebo embryí (Carrillo et al., 2016, s. 317-323).

Technika OTCP je stále považována za experimentální, ačkoli se v posledních letech nashromáždily významné důkazy na podporu této techniky (Carrillo et al., 2016, s. 317-323) OTCP se v současnosti používá po celém světě k zachování plodnosti u mladých žen, které čelí chemoterapii nebo radioterapii, u nichž je vysoké riziko poškození ovarii. OTCP se také využívá v některých benigních případech spojených s vysokým rizikem snížení ovariální rezervy (Jadoul, Dalmans, Donnez, 2010, s. 617-638). Tato technika obvykle zahrnuje jednostranné chirurgické odstranění ovariální kortikální tkáně nebo kompletní ooforektomii. Získaná tkáň kůry se nařeže na tenké (1-2 mm) proužky o rozměrech 0,5 x 1 cm<sup>2</sup>, které jsou zamrazeny pro budoucí transplantaci. Primordiální folikuly se nacházejí ve špatně vaskulárním prostředí a jsou relativně odolné vůči ischemii. To umožňuje přežití folikulů během ischemického období po transplantaci a může to vést k úspěšnému obnovení plodnosti. V případě endometriózy může být odebrána a uložena kortikální tkáň, čímž se ušetří folikuly od potenciální budoucí progresi nemoci, která by se mohla objevit ve vaječniku

ponechaném in situ. U pacientek s endometriózou, které podstupují chirurgický zákrok, by měla být konzultace o ukládání ovariální tkáně individualizována podle věku, stavu ovariální rezervy, přítomnosti bilaterálních lézí vaječníků a opakovaného chirurgického zákroku. (Carrillo et al., 2016, s. 317-323).

## **2.6 Komplikace v I. trimestru těhotenství spojené s endometriózou**

Mnoho studií potvrzuje, že abnormality, jež endometrióza způsobuje, ovlivňují plodnost a výsledky IVF. Nově vznikající oblastí zájmu je, zda může mít endometrióza vliv na výsledky těhotenství. Vliv na pozdější průběh těhotenství může mít změna dynamické buněčné remodelace a lokální imunitní reakce v endometriu v časném stadiu těhotenství (Vigano, Corti, Berlanda, 2015, s. 802-812). Za kritickou událost při určování výsledku těhotenství je považována trofoblastická invaze do myometriální junkční zóny, protože nedostatečná placentace charakterizovaná abnormální remodelací spirální tepny, zánětem, oxidativním stresem a nerovnováhou v angiogenním prostředí je považována za společný základní faktor přispívající k různým nepříznivým dopadům na plod a matku (Brosens, Pijnenborg, Benagiano, 2013, s. 100-105). Důležitější problém se týká skutečnosti, že ženy s endometriózou častěji podstupují ART, která je sama o sobě rizikovým faktorem vzniku těhotenských komplikací (Vigano, Corti, Berlanda, 2015, s. 802-812).

### **2.6.1 Potrat**

Potrat je nejčastější komplikací prvního trimestru s incidencí 30 až 50 % v běžné populaci, v závislosti především na věku žen. Neexistuje přesvědčivá odpověď, zda se u žen s endometriózou zvyšuje míra potratovosti. Dřívější klinické studie zkoumaly především vliv chirurgické léčby na výskyt komplikací v těhotenství, tyto studie však nezahrnovaly věk jako rizikový faktor. Některé novější studie, které považují věk za rizikový faktor, prokázaly souvislost endometriózy s předchozími potraty. U žen s diagnózou endometrióza byla zjištěna vyšší míra potratovosti (29,1 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (19,4 %) (Kohl Schwartz et al., 2017, s. 807). Dřívější studie vedly ke protichůdným výsledkům ohledně zvýšeného rizika spontánních potratů u žen s endometriózou. Tyto nesrovnalosti lze připsat slabým stránkám studií, jako je malá velikost vzorku, absence histologického potvrzení nebo nepřesná klasifikace endometriózy. Chybí přesvědčivé klinické důkazy o souvislosti mezi endometriózou a rizikem potratů (Santulli et al., 2016, s. 1014-1023). Existuje mnoho údajů, jež naznačují, že endometrium a děloha žen s endometriózou mohou být změněny, a tak mohou být náchylnější k potratům. Tyto změny zahrnují endometriální rezistenci vůči selektivním účinkům progesteronu, a tím poruchu decidualizace; zánětlivý proces, jehož důsledky se mohou projevit

také na endometriální úrovni, zejména se zvýšeným uvolňováním reaktivních kyslíkových látek; nedostatečná kontraktilita dělohy, a především souvislost s adenomyózou, která sama o sobě zvyšuje riziko potratu (Leonardi et al., 2016, s.386-392). Mihai et al. také uvádí embryotoxický účinek endometriózy za rizikový faktor pro zvýšení počtu potratů. Endometrióza mění vývoj embrya, zpomaluje rychlost růstu embrya, zvyšuje rychlost apoptózy a fragmentaci DNA (Mihai et al., 2019, s. 67).

Kohl Schwartz et al. do své průřezové analýzy vnořené do retrospektivní observační studie zahrnuli 240 žen s endometriózou a 268 žen v kontrolní skupině. Celkový počet potratů na ženu byl v obou skupinách podobný. 36 žen s endometriózou a 30 žen z kontrolní skupiny prodělalo jeden potrat. Dva potraty prodělalo 13 žen s endometriózou a 8 žen z kontrolní skupiny. Opakující se potraty (tři a více) se vyskytly u 7 žen s endometriózou a 4 žen z kontrolní skupiny. Mírná i těžká endometrióza byla spojena s vyšší prevalencí potratů ve srovnání s kontrolní skupinou. Vyšší počet potratů byl u mírné endometriózy (I. a II. stupeň) oproti těžké endometrióze (III. a IV. stupeň). Míra potratů byla nejvyšší u žen s diagnózou superficiální peritoneální endometrióza (SUP), dále u žen s diagnózou DIE a poté u žen s diagnózou ovariální endometrióza (Kohl Schwartz et al., 2017, s. 807). Vercellini et al. předložili dvě hypotézy, které vysvětlují, proč ženy s I. a II. stupněm endometriózy mají vyšší počet potratů než ženy s endometriózou III. a IV. stupně. Časné metabolicky aktivní léze mohou ve srovnání s fibrotickými lézemi těžké endometriózy vykazovat vyšší úroveň molekulárních poruch, jako je zánět. Také předpokládají, že reprodukční výkonnost je u žen se závažnou endometriózou narušena, což vede k celkově sníženému počtu těhotenství a následně k snížené míře potratů (Vercellini et al., 2014, s. 261-275).

Leonardi et al. uvádějí, že IVF může být dobrým modelem k prokázání rizika potratu u žen s endometriózou, protože na rozdíl od spontánního těhotenství jsou ženy v počátečních stádiích těhotenství aktivně sledovány. Do své případové kontrolní studie zahrnuli 313 žen s chirurgicky potvrzenou endometriózou a 313 žen kontrolní skupiny, jež podstoupily IVF. Zjistili, že počet potratů u žen s endometriózou a bez ní byl podobný 48 (15 %) a 60 (19 %). Pravděpodobnost potratu u žen s endometriózou byla 0,76. Poměr šancí upravený o index tělesné hmotnosti, paritu, trvání neplodnosti a neplodnost mužského faktoru byl 0,81. Došli k závěru, že riziko potratu u žen s endometriózou při použití IVF není zvýšeno (Leonardi et al., 2016, s. 386-392). Ke stejnému názoru došli Yang et al. ve své retrospektivní kohortové studii, jejichž cílem bylo zjistit dopad endometriózy na těhotenství vzniklá pomocí přenosu čerstvých embryí IVF cyklů a riziko potratů. Studie proběhla v letech 2008-2016 a bylo do ní zahrnuto

1006 žen s laparoskopicky potvrzenou endometriózou. Výsledky porovnávali s kontrolní skupinou žen bez endometriózy s převážně mužským faktorem neplodnosti nebo nevysvětlitelnou neplodností. Dále mezi sebou porovnávali výsledky žen s různými velikostmi endometriomů ovaríí. Došli k závěru, že míra potratů u žen s endometriózou a bez ní byla podobná (22,4 % vs. 20,1 %). Míra potratů u žen s endometriomem  $\geq 30$  mm a  $<30$  mm se také významně nelišila (24, % vs. 18,5 %) (Yang at el., 2019).

### **2.6.2 Mimoděložní těhotenství**

Ektopické těhotenství je stav, kdy se oplozené plodové vejce uhnízdí mimo dutinu děložní. V české literatuře se uvádí spíše pojem mimoděložní těhotenství, ten však nezahrnuje uterinní formy (Hajek et al., 2014, s. 255). Mimoděložní těhotenství je hlavní příčinou mateřské morbidity a mortality během prvního trimestru těhotenství a incidence se dramaticky zvyšuje u těhotenství dosažených pomocí ART. Většina mimoděložních těhotenství z IVF, ale i ze spontánního těhotenství se vyskytuje ve vejcovodech, ale k implantaci může dojít i na jiných místech, jako je děložní čípek, vaječník nebo peritoneum (Yoder, Tal, Martin, 2016).

Dánská kohortní studie Hjorda Hensena et al. prezentuje data získaná ze čtyř národních registrů. Jejich cílem bylo posoudit dlouhodobou reprodukční prognózu u žen s endometriózou. Studie se v letech 1977-2009 zúčastnilo 24 667 s endometriózou a 98 668 žen bez endometriózy ve věku 15-49 let. Po stratifikaci podle způsobu početí zjistili o 8 % méně přirozeně počatých těhotenství u žen s endometriózou než u kontrolní skupiny a stále přetrvávající dvojnásobné riziko mimoděložního těhotenství. Celkově 1,9 % žen s endometriózou a 0,5 % žen bez endometriózy dosáhlo těhotenství po ART. U žen s endometriózou je 2,7krát vyšší výskyt mimoděložních těhotenství po ART ve srovnání se ženami bez endometriózy. Celkový počet mimoděložních těhotenství ve skupině žen s endometriózou byl 1076, z toho 1060 po spontánní graviditě a 16 po ART. V kontrolní skupině byl celkový počet mimoděložních těhotenství 2227, z toho 2203 po spontánní graviditě a 24 po ART. Relativní riziko (RR) mimoděložních těhotenství po spontánní graviditě se zvýšilo z 1,6 v první kohortě na 2,2 v roce 1998. RR mimoděložního těhotenství po spontánní graviditě bylo v roce 1980 1,6 a v roce 1998 se zvýšilo na 2,1. RR mimoděložních těhotenství po ART bylo v roce 1986 0,67 v roce 1998 se zvýšilo na 5,1. Došli tedy k závěru, že ženy s endometriózou mají až dvojnásobně zvýšené riziko mimoděložních těhotenství po spontánní graviditě, a ještě vyšší riziko mimoděložních těhotenství po ART. Existují různé názory na to, proč mají ženy s endometriózou zvýšené riziko mimoděložního těhotenství, včetně retrográdního toku fragmentů endometriální tkáně do vejcovodů (Hjord Hansen et al., 2014, s. 483-489).

Saraswat et al. ve své kohortní studii zjišťovali vliv endometriózy na výsledky těhotenství. Ve své studii porovnávali výsledky těhotenství u 5375 žen s chirurgicky potvrzenou endometriózou s výsledky u 8710 žen bez endometriózy, které byly těhotné ve stejném časovém období. Výsledky těhotenství byly rozděleny na „časné“ a „pozdní“. Mezi „výsledky časného těhotenství“ zařadili potrat, mimoděložní těhotenství a umělé přerušení těhotenství. Ženy s endometriózou měly významně vyšší riziko mimoděložního těhotenství ve srovnání se skupinou bez endometriózy. Po odstranění zavádějících faktorů jako je věk, parita, socioekonomický status, vykazovaly ženy s endometriózou nadále výrazně vyšší pravděpodobnost komplikací v časném těhotenství. Ve skupině žen s endometriózou mělo 86 (1,6 %) diagnostikováno mimoděložní těhotenství, v kontrolní skupině jich bylo 51 (0,6 %). RR pro mimoděložní těhotenství bylo 2,70. Ze studie vyplývá, že ženy s endometriózou mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství (Saraswat et al., 2016, s. 444-452).

### **2.6.3 Poruchy hluboké placentace**

Ve fyziologickém těhotenství se přibližně 100 spirálních tepen, které zásobují placentu, transformuje v důsledku invaze endovaskulárních trofoblastů do velkých sinusových cév s amorfní fibrinoidní stěnou. Aby byla uspokojena poptávka po zvýšené placentární perfúzi v pozdním stádiu těhotenství, musí tato transformace zahrnovat jak deciduální, tak i junkční zóny spirálních tepen (Bronsens et al., 2012, s. 30-35). Defektní hluboká placentace je charakterizována výrazně zvýšeným počtem myometriálních spirálních tepen junkční zóny s chybějící nebo částečnou transformací tepen (Bronsens et al., 2011, s. 193-201). Proces hluboké placentace začíná před implantací s P-dependentní decidualizací endometria. Kromě charakteristických změn ve stromě zahrnuje decidualizace také remodelaci segmentů spirálních tepen endometria, která spočívá v otoku endotelu, vakuolizaci a deorganizaci cév hladkého svalstva a otoku jednotlivých buněk hladkého svalstva. Transformace segmentu spojovacích zón tepen začíná ve středu placentárního lůžka přibližně v 13. týdnu těhotenství a postupuje tak, že do poloviny těhotenství zahrnuje 90 % spirálních tepen placentárního lůžka. Během tohoto procesu a před invazí endovaskulárních trofoblastů vykazují spirální tepny junkční zóny také otok endotelu, fragmentaci a ztrátu elasticity a dezorganizaci hladkého svalstva (Bronsens et al., 2012, s. 30-35). Histologicky defektní přestavba spirálních tepen v placentárním lůžku představuje spektrum remodelací a vaskulárních lézí, které lze klasifikovat na základě závažnosti jako částečnou remodelaci, chybějící remodelaci a chybějící remodelaci s obstrukčními lézemi (Bronsens et al., 2011, s. 193-201). Strukturální a molekulární změny v endometriu a myometriální junkční zóně před početím mají za následek tvorbu

vaskulárního placentárního lůžka, a tím mohou mít vliv na vznik porodnických komplikací. Tyto změny jsou především pozorované ve spojení s endometriózou a adenomyózou (Bronsens et al., 2012, s. 30-35). Mezi tyto porodnické komplikace patří potrat v I. trimestru těhotenství, potrat ve II. trimestru těhotenství, předčasný porod, předčasný odtok plodové vody (PROM), abdukcce placenty, preeklampsie, intrauterinní růstová restrikce (IUGR) (Romero et al., 2011, s. 313-327). Typickým rysem preeklampsie je absence remodelace spirálních tepen. Absentní remodelace v kombinaci s obstrukčním vaskulárním onemocněním je typičtější pro spirální tepny junkční zóny u pacientů s chronickou hypertenzí a se superponovanou preeklampsií. Částečná vaskulární remodelace v placentárním lůžku je spojována s předčasným porodem, PROM a IUGR při nepřítomnosti hypertenze matky (Bronsens et al., 2011, s. 193-201).

## 3 Praktická část

### 3.1 Metodika výzkumu

Empirická část diplomové práce je zaměřena na zkoumání vztahu mezi endometriózou a výsledky IVF a komplikacemi v prvním trimestru těhotenství. Před zahájením výzkumné části diplomové práce byly stanoveny cíle a hypotézy. Pro sběr dat byla zvolena metoda kvantitativního výzkumného řešení formou retrospektivního výzkumu z dokumentace pacientek.

#### 3.1.1 Výzkumný problém

Vzhledem k teoretickým poznatkům byl definován výzkumný problém, jehož součástí jsou proměnné, které budou předmětem zkoumání tohoto výzkumu. Výzkumný problém zní takto: Do jaké míry endometrióza ovlivňuje plodnost.

#### 3.1.2 Výzkumné cíle a hypotézy.

Pomocí metodologie výzkumu byl definován hlavní cíl a následně i dílčí cíle. Hlavním cílem empirické části diplomové práce bylo zjistit vliv endometriózy na výsledky IVF a komplikace v prvním trimestru těhotenství.

#### Dílčí cíle

1. Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a potratovostí.
2. Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a výskytem extrauterinního těhotenství.
3. Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a celkovou délkou snahy o početí.
4. Zjistit souvislost mezi a hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí po jejím diagnostikování.
5. Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a tím, jaká metoda IVF byla úspěšná.
6. Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a počtem cyklů umělého oplodnění.

#### Výzkumné hypotézy

Po stanovení hlavního cíle a dílčích cílů byly stanoveny výzkumné hypotézy.

**1H0:** Neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů.

**1HA:** Existuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů.

**2H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy.



**2HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy.

**3H0:** Neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí.

**3HA:** Existuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí.

**4H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

**4HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

**5H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda umělého oplodnění byla úspěšná.

**5HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda umělého oplodnění byla úspěšná.

**6H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů IVF.

**6HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů IVF.

### **3.1.3 Charakteristika výzkumného souboru**

Výzkumný soubor tvořily respondentky, které byly vybrány záměrně. Respondentky byly ženy s laparoskopicky diagnostikovanou endometriózou ve věku 18-45 let, které se léčily s neplodností v IVF Clinic a.s Olomouc v letech 2013-2020. U všech respondentek byla endometrióza považována za hlavní příčinu neplodnosti. Všechny respondentky podstoupily dlouhý stimulační protokol.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Dlouhý stimulační protokol znamená, že na začátku stimulace (tj. obvykle 5 dní před menstruací) je aplikován GnRHa k utlumení funkce ovarií a přibližně 12 den následujícího cyklu je aplikován lidský choriogonadotropin ke stimulaci ovarií a dozrání folikulů (Trávník, 2015, s. 123-125).<sup>1</sup>

### 3.1.4 Metoda sběru dat

K uskutečnění výzkumného šetření byl zvolen kvantitativní přístup. Ke sběru dat byl použit retrospektivní výzkum. Byly osloveny 4 IVF centra s žádostí o vytvoření výzkumného souboru a možnosti provedení výzkumného šetření. Žádosti vyhověl pouze MUDr. Štěpán Machač, Ph.D. z IVF Clinic a.s Olomouc (příloha 4). K prostudování bylo poskytnuto 111 dokumentací z období 2013-2020. Každé dokumentaci bylo přiřazeno pořadové číslo, aby byla zachována anonymita respondentek.

Ve výzkumném šetření byly zjišťovány následující údaje:

#### Obecné informace

- věk ženy
- parita
- počty porodů
- délka menstruačního cyklu a menstruace
- potraty v anamnéze
- extrauterinní těhotenství v anamnéze

#### Informace o endometriózy

- jak byla endometrióza diagnostikována
- kdy byla endometrióza diagnostikována
- stupeň endometriózy
- léčba/postup po diagnostikování

#### Informace o početí

- délka snahy o početí před diagnostikováním endometriózy
- délka snahy o početí pod diagnostikování endometriózy
- počty prodělaných IUI, ET, KET, spontánních těhotenství
- jaká metoda ART byla úspěšná

### 3.1.5 Realizace výzkumu

Na začátku výzkumného šetření bylo zapotřebí rešeršní činnosti na danou problematiku a na základě získaných informací byl formulován výzkumný problém. Následně byl stanoven hlavní cíl práce, dílčí cíle a výzkumné hypotézy. Před zahájením výzkumného šetření byla podána žádost o realizaci výzkumu Etické komisi FZV UP, která 2.11.2019 udělila souhlasné stanovisko (příloha 5). MUDr. Štěpán Machač, Ph.D., vedoucího lékaře IVF clinic a.s. vytvořil

soubor 111 respondentek, do jejichž dokumentace bylo možné nahlížet. Data byla prostudována v období od 6.2 – 13.2.2020, poté byla zpracována a následně zaznamenána do programu Microsoft Excel. Následně proběhlo zpracování popisné statistiky a statistické testování stanovených výzkumných hypotéz. Etické aspekty výzkumného šetření byly posouzeny Etickou komisí FZV UP. V průběhu výzkumu byla dodržena objektivnost, čestnost, pravdivost a originalita. Výsledky nejsou ovlivněné, získané údaje nejsou změněné, zamlčené nebo záměrně vyřazené. Při vypracovávání diplomové práce byly dodrženy aspekty citování a všechny použité zdroje byly citovány dle normy ČSN ISO 690.

### **3.1.6 Metody zpracování dat**

V první řadě byla data pečlivě zaznamenána do programu Microsoft Excel a následně vytvořeny tabulky a grafy. Pro popis dat byla použita popisná statistika (průměr, medián, maximum, minimum, směrodatná odchylka, standartní chyba průměru, absolutní a relativní četnost). Na začátku testování jednotlivých hypotéz bylo nutné určit jednotlivé proměnné a ověřit normalitu dat. Normalita byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Na základě jeho výsledku bylo poté rozhodnuto o výběru vhodného statistického testu. Byl použit Fisherův exaktní test a Mann-Whitneyův test. Testy byly provedeny na hladině významnosti  $\alpha = 5 \%$ . Pro vyhodnocení dat byl použit statistický software Grafpad. Výzkumné šetření, metody sběru a zpracování dat byly konzultovány se statistikem.

## 3.2 Výsledky výzkumu

Výsledky jsou rozděleny do dvou částí. V první části je charakterizován základní soubor respondentů, který se skládá z obecných údajů, údajů o endometrióze a údajů o početí. Druhá část obsahuje výsledky matematicko-statistického testování jednotlivých hypotéz.

### 3.2.1 Základní charakteristika souboru

#### Obecné údaje

Ve výsledném souboru se nacházelo 45 respondentek, jejichž data byla dále analyzována. Průměrný věk respondentek byl 35,56 let. Nejmladší respondentce bylo 26 let, nejstarší 43 let (tabulka 1).

Tabulka 1: Věk respondentek

	<b>věk</b>
<b>Počet respondentek</b>	45
<b>Průměr</b>	35,56
<b>Medián</b>	35,00
<b>Minimum</b>	26,00
<b>Maximum</b>	43,00
<b>Směr. Odchylka</b>	3,77
<b>Stand. Chyba průměru</b>	0,56

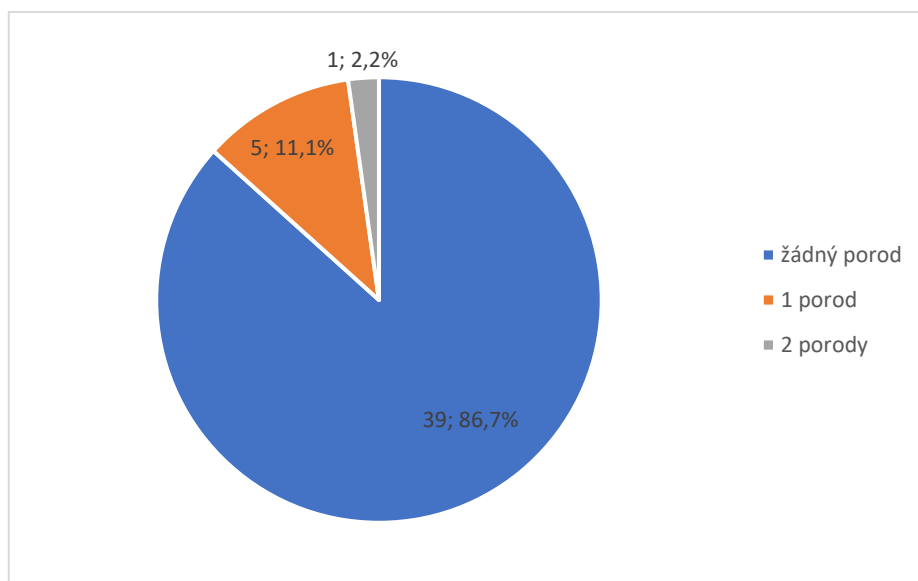
Tabulka 2 znázorňuje paritu respondentek. Nejčastěji se jednalo o první těhotenství (23 respondentek; 51,1 %), dále druhé těhotenství (10 respondentek, 22,2 %), třetí těhotenství (8 respondentek, 17,8 %), čtvrté těhotenství (3 respondentky, 6,7 %), jedné z respondentek se nepodařilo otěhotnět ani jednou (tabulka 2).

Tabulka 2: Parita žen

	<b>Absolutní četnost</b>	<b>Relativní četnost (%)</b>
<b>0.</b>	1	2,2
<b>I.</b>	23	51,1
<b>II.</b>	10	22,2
<b>III.</b>	8	17,8
<b>IV.</b>	3	6,7
<b>Celkem</b>	45	100,0

Graf 1 znázorňuje počty prodělaných porodů. Respondentky nejčastěji neabsolvovaly žádný porod (86,7 %), v menší míře 1 porod (11,1 %) a v jednom případě 2 porody.

Graf 1: Četnost porodů



Průměrná délka menstruačního cyklu respondentek byla 28 dní, nejkratší zaznamenaná délka cyklu byla 20 dní a 10 žen uvedlo nepravidelný menstruační cyklus (tabulka 3).

Tabulka 3: Délka menstruačního cyklu

Počet dní	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
20	1	2,2
24	1	2,2
26	1	2,2
27	5	11,1
28	17	37,8
29	2	4,4
30	8	17,8
nepravidelný	10	22,2
celkem	45	100,0

Průměrná délka menstruace respondentek byla 4,6 dní. Nejčastěji měly menstruaci 5 dní (42,32 %) (tabulka 4).

Tabulka 4: Délka menstruace

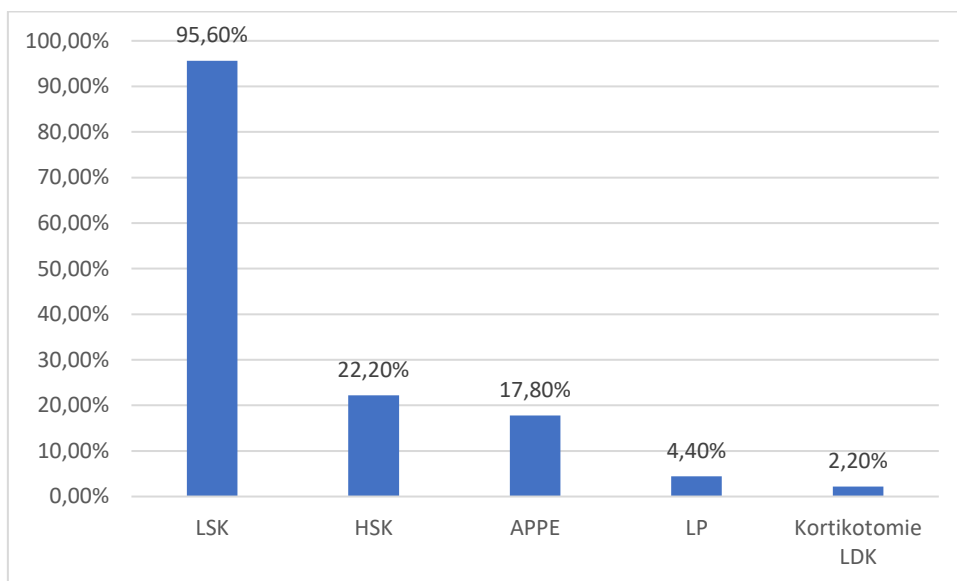
Počet dní	Četnost	Relativní četnost (%)
3	1	2,2
4	14	31,1
5	19	42,2
6	1	2,2
nepravidelná	10	22,2
celkem	45	100,0

V tabulce 5 vidíme kombinace prodělaných zákroků. Na základě této tabulky byl vytvořen přehled prodělaných zákroků přepočtený na celkový počet sledovaných žen (graf 2). Z tabulky i grafu vyplývá, že respondentky nejčastěji podstoupily laparoskopii (LSK). Pouze LSK prodělalo 53,3 % respondentek, v kombinaci s jinými zákroky ji absolvovalo 95,6 %. Některé respondentky tento zákrok prodělaly vícekrát. Druhým nejčastěji prováděným zákrokem je hysteroskopie (HSK). Tento zákrok absolvovalo celkově 22,2 % respondentek. Dále 17,8 % respondentek podstoupilo appendektomii (APPE).

Tabulka 5: Prodělané operace

	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
<b>LSK</b>	24	53,3
<b>LSK - 2x</b>	5	11,1
<b>LSK, APE</b>	4	8,9
<b>LSK, HSK</b>	4	8,9
<b>LSK, HSK, APE</b>	3	6,2
<b>HSK</b>	1	2,2
<b>LP, APE, kortikotomie LDK</b>	1	2,2
<b>LSK - 3x</b>	1	2,2
<b>LSK - 3x, HSK</b>	1	2,2
<b>LSK - 3x, HSK, LP</b>	1	2,2
<b>Celkem</b>	45	100,0

Graf 2: Prodělané operace

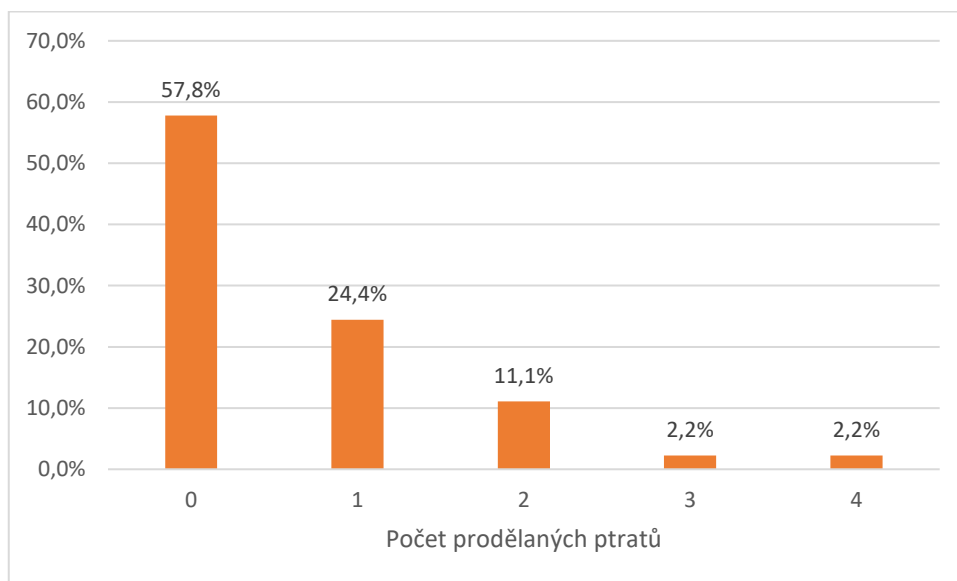


Z pohledu prodělaných spontánních potratů v průměru respondentky proděly 0,6 potratů. Nejčastěji neproděly žádný potrat (57,8 % žen), 1 potrat prodělo 24,4 % respondentek, 3 a 4 potraty prodělo 2,2 % respondentek (tabulka 6 a graf 3).

Tabulka 3: Prodělané spontánní potraty

	<b>potraty</b>
<b>Počet respondentek</b>	45
<b>Průměr</b>	0,6
<b>Medián</b>	0,0
<b>Modus</b>	0,0
<b>Minimum</b>	0,0
<b>Maximum</b>	4,0
<b>Směr. Odchylka</b>	0,9
<b>Stand. chyba průměru</b>	0,1

Graf 1: Prodělané spontánní potraty



Ve sledovaném vzorku prodělaly 4 respondentky (8,9 %) extrauterinní těhotenství (tabulka 7).

Tabulka 4 – Výskyt extrauterinního těhotenství

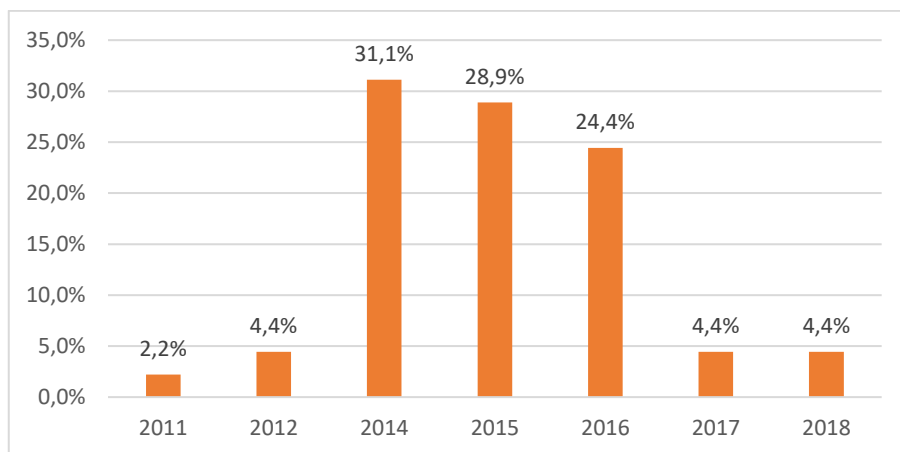
	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
<b>Ne</b>	41	91,1
<b>ano</b>	4	8,9
<b>celkem</b>	45	100,0



## Údaje o endometrióze

Na grafu 4 vidíme, že respondentkám byla nejčastěji endometrióza diagnostikována v letech 2014 (31,1 % žen), v roce 2015 (28,9 % žen) a v roce 2016 (24,4 %).

Graf 2 – Rok diagnostikování endometriózy



Nejčastěji byla endometrióza diagnostikována pomocí LSK (43 respondentek, 95,6 %), u jedné respondentky byla endometrióza diagnostikována při laparotomické operaci (LP) a u jedné pomocí ultrazvukového vyšetření (UZ) (tabulka 8).

Tabulka 5 – Diagnostika endometriózy

	<b>Absolutní četnost</b>	<b>Relativní četnost (%)</b>
<b>LSK</b>	43	95,6
<b>LP</b>	1	2,2
<b>UZ</b>	1	2,2
<b>Celkem</b>	45	100,0

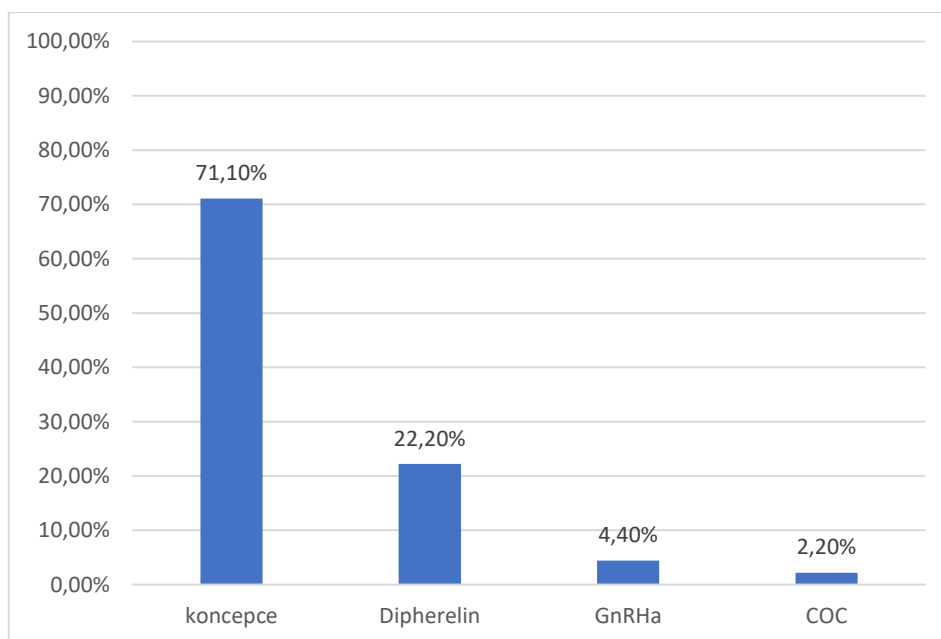
Ve sledovaném vzorku respondentek mělo 8 (17,8 %) endometriózu I. stupně, 1 (2,2 %) respondentka II. stupně, 21 (46,7 %) respondentek III. stupně a 15 (33,3 %) respondentek IV. stupně (tabulka 9). Tato proměnná nám v ověřování cílů práce bude sloužit jako třídící faktor. Pro další práci, zvláště pak pro testy hypotéz budeme z důvodu větší vypovídající hodnoty výsledků používat sloučené skupiny – I. + II. a III. + IV. stupeň.

Tabulka 6 – Stupně endometriózy

Stupeň	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
<b>I.</b>	8	17,8
<b>II.</b>	1	2,2
<b>III.</b>	21	46,7
<b>IV.</b>	15	33,3
<b>Celkem</b>	45	100,0

Z pohledu léčby v 71,1 % respondentky po diagnostikování endometriózy nepodstoupily žádnou hormonální léčbu a snažily se ihned o těhotenství (konceptce), v 22,2 % užívaly dipherelin, ve 4,4 % užívaly GnRHa a ve 2,2 % užívaly kombinovanou orální kontracepci (COC) (graf 5).

Graf 3: Léčba endometriózy



Následující proměnné sledují délku snahy o početí před diagnostikováním endometriózy, délkou snahy po diagnostikování a celkovou délkou snahy o početí. Výsledky vidíme v tabulce 11. Průměrná délka snahy před diagnózou byla 2,6 let, nejdelší doba byla 10 let. Průměrná délka snahy po diagnostikování byla 1,7 let, nejdelší sledovaná doba byla 5 let. V 5 případech se respondentkám ve sledovaném období otěhotnět nepodařilo. Celková délka snahy otěhotnět byla v průměru 4,5 let. Nejkratší celková doba byla 1,3 let a nejdelší 13 let. Nejčastější doba pro otěhotnění byla 3 roky.

Tabulka 10 – Délky snahy o početí

	<b>Délka snahy před diagnostikováním</b>	<b>Délka snahy po diagnostikování</b>	<b>Celková délka snahy</b>
<b>Počet</b>	45	45	45
<b>Chybějící údaje</b>	0	5	5
<b>Průměr</b>	2,6	1,7	4,5
<b>Medián</b>	2,0	1,8	4,0
<b>Modus</b>	2,0	2,0	3,0
<b>Minimum</b>	0,5	0,3	1,3
<b>Maximum</b>	10,0	5,0	13,0
<b>Směr. Odchylka</b>	1,9	1,0	2,3
<b>Stand. chyba průměru</b>	0,3	0,2	0,4

V níže uvedených tabulkách (tabulky 11-14) vidíme rozdělené jednotlivé typy a počty prodělaných metod asistované reprodukce. Nejčastěji respondentky podstoupily embryotransfer (ET), poté kryoembryotransfer (KET), dále pak intrauterinní inseminaci (IUI) a některým respondentkám se podařilo i spontánně otěhotnět.

Tabulka 11 - IUI

Počet pokusů	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
0	35	77,8
1	1	2,2
2	4	8,9
3	4	8,9
4	1	2,2
<b>Celkem</b>	45	100,0

Tabulka 12 - ET

Počet pokusů	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
0	2	4,4
1	23	51,1
2	11	24,4
3	9	20,0
<b>Celkem</b>	45	100,0

Tabulka 13 - KET

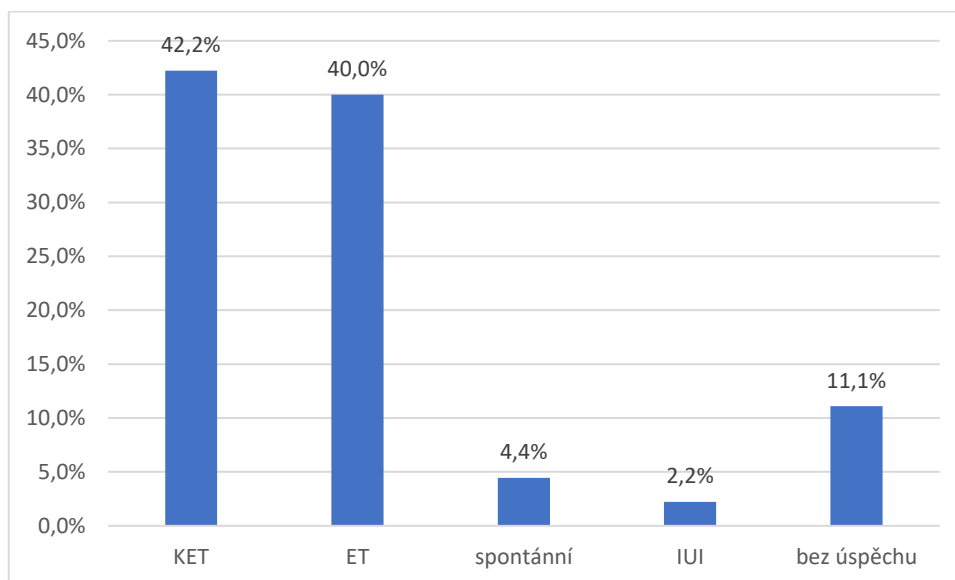
Počet pokusů	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
0	15	33,3
1	13	28,9
2	10	22,2
3	4	8,9
4	1	2,2
5	1	2,2
7	1	2,2
<b>Celkem</b>	45	100,0

Tabulka 14 – Spontánní těhotenství

Počet	Absolutní četnost	Relativní četnost (%)
0	41	91,1
1	3	6,7
2	1	2,2
<b>Celkem</b>	45	100,0

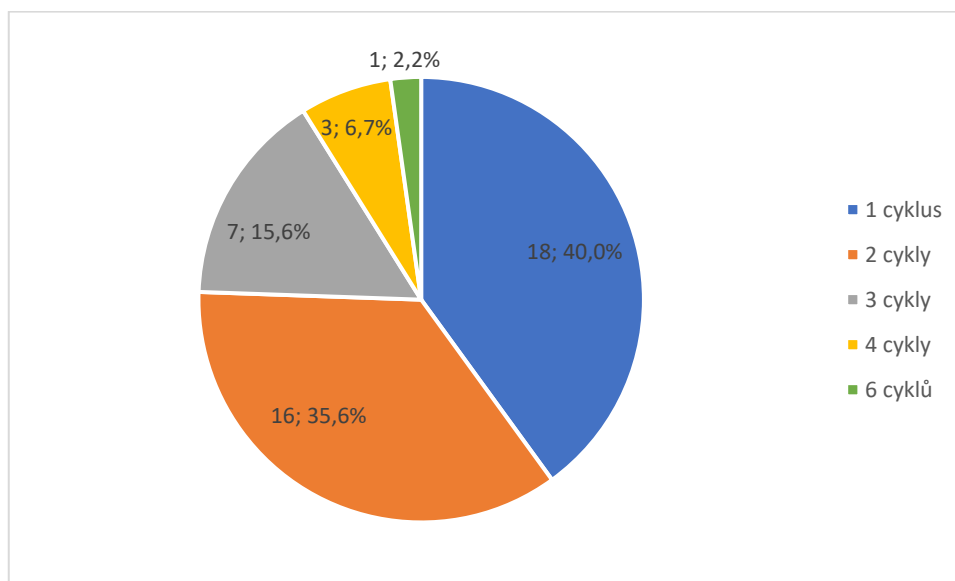
Poslední graf 6 znázorňuje, po jaké metodě ART respondentky otěhotněly. Z grafu je patrné, že nejčastěji se jednalo o KET (42,2 % žen) a poté ET (40,0 %). 11,1 % respondentek se otěhotnět nepodařilo, 4,4 % respondentek otěhotněly spontánně a 2,2 % otěhotnělo po IUI.

Graf 6: Po jaké metodě ART respondentky otěhotněly



Na grafu 7 pak můžeme vidět počet podstoupených cyklů IVF. Nejčastěji se jednalo o 1 cyklus (18 respondentek; 40,0 %) nebo 2 cykly (16 respondentek; 35,6 %). V menší míře pak 3 cykly (7 respondentek; 15,6 %), 4 cykly (3 respondentky; 6,7 %) a 6 cyklů podstoupila 1 respondentka (2,2 %).

Graf 7: Počet cyklů IVF



### 3.2.2 Analýza výzkumných hypotéz

**Dílčí cíl 1:** Zjistit souvislost mezi stupněm endometriózy a potratovostí.

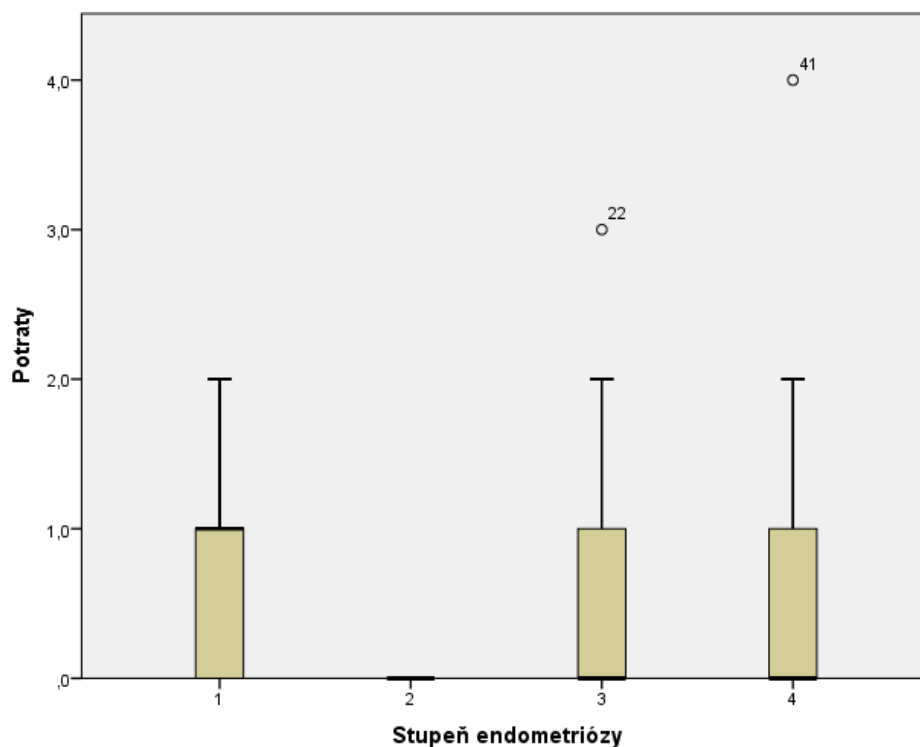
**1H0:** Neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů.

**1HA:** Existuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů.

Tabulka 15 – Potraty podle stupně endometriózy

Potraty	Stupeň endometriózy			
	I.	II.	III.	IV.
Počet respondentek	8	1	21	15
Průměr	0,8	0,0	0,7	0,6
Medián	1,0	0,0	0,0	0,0
Modus	1,0	0,0	0,0	0,0
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	2,0	0,0	3,0	4,0
Směr. Odchylka	0,7	-	0,9	1,2
Stand. chyba průměru	0,3	-	0,2	0,3

Graf 4 – Potraty podle stupně endometriózy



Tabulka 16: Potraty-spojené stupně Endometriózy

Potraty	Stupeň endometriózy	
	I. a II. stupeň	III. a IV. stupeň
Počet respondentek	9	36
Průměr	0,7	0,6
Medián	1,0	0,0
Směr. Odchylka	0,7	1,0
Stand. chyba průměru	0,2	0,2

Průměrný počet potratů na jednu respondentku byl 0,64. Průměrný počet potratů byl nejvyšší u I. stupně endometriózy, a to 0,8 na respondentku (tabulka 15 a graf 8). U III. a IV. stupně pozorování vidíme 2 odlehlá pozorování, kdy sledované ženy měly 3 a v druhém případě 4 potraty (graf 1). U II. stupně bylo pouze 1 pozorování. Pro další testování byl spojen I. a II. stupeň do jedné skupiny a III. a IV. stupeň do druhé skupiny (tabulka 16). Po spojení skupin byl průměrný počet potratů u první skupiny 0,7 na respondentku a u druhé skupiny 0,6 na respondentku.

Proměnná „Potraty“ dle Shapiro Wilkova testu nepocházejí z normálního rozdělení, proto pro ověření hypotézy byl zvolen neparametrický dvou výběrový Man Whitnův test. Na základě provedeného testu ( $U = 138,0$ ;  $p$ -hodnota = 0,520) testovanou hypotézu  $H_0$  na hladině významnosti  $\alpha = 5 \%$  nezamítáme.

**Závěr:** Neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů.

**Dílčí cíl 2:** Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a výskytem extrauterinního těhotenství.

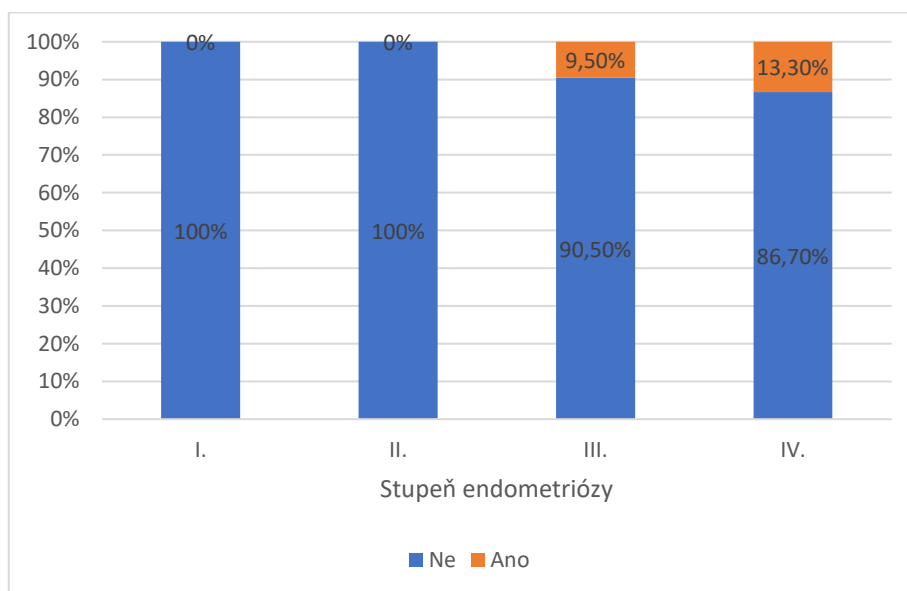
**2H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy.

**2HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy.

Tabulka 17 – Souvislost stupně endometriózy a extrauterinního těhotenství

		GEU		celkem
		ne	ano	
Stupeň endometriózy	I.	8	0	8
	II.	1	0	1
	III.	19	2	21
	IV.	13	2	15
Celkem		41	4	45

Graf 5 – Souvislost stupně endometriózy a extrauterinního těhotenství



U respondentek s I. a II. stupněm endometriózy se extrauterinní těhotenství neobjevilo vůbec. Extrauterinní těhotenství se objevilo u 2 respondentek s III. stupněm (9,5 %) a u 2 respondentek se IV. stupněm (13,3 %) (tabulka 17 a graf 9).

Pro ověření hypotéz byly použity spojené skupiny. Na základě provedeného Fischerova exaktního testu ( $p$ -hodnota = 0,569) testovanou hypotézu  $2H_0$  na hladině významnosti  $\alpha = 5\%$  nezamítáme.

**Závěr:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy.



**Dílčí cíl 3:** Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a celkovou délkou snahy o početí.

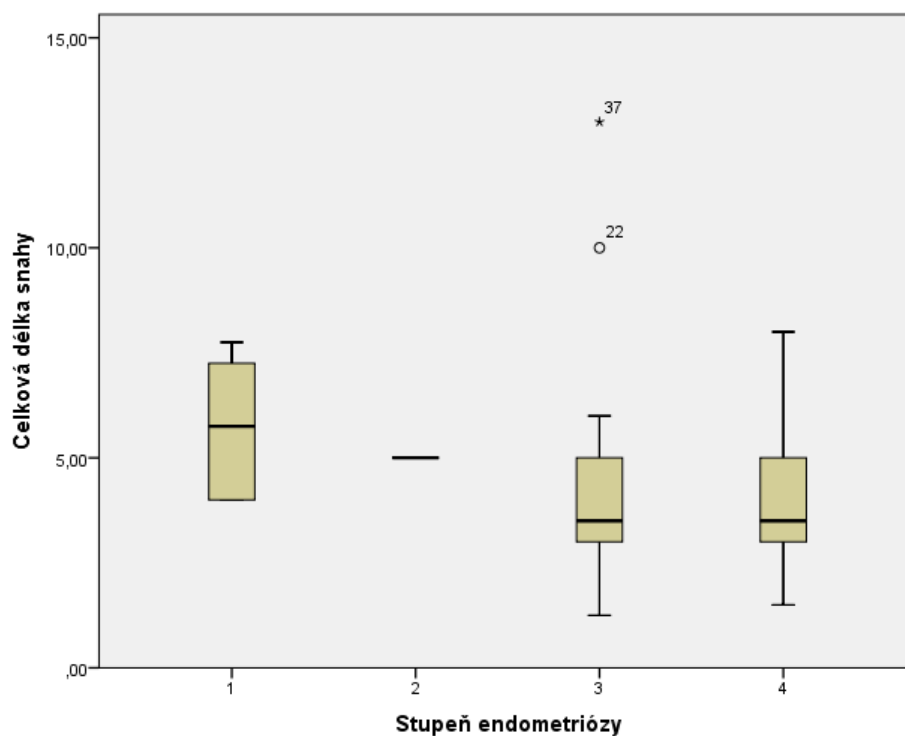
**3H0:** Neexistuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí.

**3HA:** Existuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí.

Tabulka 18 – Celková délka snahy o početí podle stupňů endometriózy

Celková délka snahy	Stupeň endometriózy			
	I.	II.	III.	IV.
Počet respondentek	8	1	21	15
Průměr	5,7	5,0	4,4	3,9
Medián	5,8	5,0	3,5	3,5
Modus	4,0	5,0	3,0	3,0
Minimum	4,0	5,0	1,3	1,5
Maximum	7,8	5,0	13,0	8,0
Směr. Odchylka	1,7	-	2,8	1,8
Stand. chyba průměru	0,7	-	0,6	0,5

Graf 6 – Celková délka snahy o početí podle stupňů endometriózy



Tabulka 19 – Celková délka snahy – spojené stupně endometriózy

Celková délka snahy	Stupeň endometriózy	
	I. a II. stupeň	III. a IV. stupeň
Počet respondentek	9	36
Chybějící údaje	1	4
Průměr	5,6	4,2
Medián	5,4	3,5
Směr. Odchylka	1,6	2,4
Stand. chyba průměru	0,6	0,4

Základní informace o celkové délce snahy o početí podle jednotlivých stupňů endometriózy vidíme v tabulce 18 a grafu 10. Průměrná délka snahy o početí u respondentek s endometriózou I. stupně byla 5,7 let, II. stupně 5,0 let, III. stupně 4,4 roky a IV. stupně 3,9 let. Po spojení I. a II. stupně byla průměrná délka snahy o početí 5,6 let a u III. a IV. stupně byla 4,2 let (tabulka 19).

K ověření hypotézy byly použity spojené skupiny. Pro testování volíme dvou výběrový Mann Whitneyův test, protože proměnná „Celková délka snahy“ nepochází z normálního rozdělení (Shapiro Wilk, p-hodnota = 0,000). Na základě provedeného testu ( $U = 56,50$ ; p-hodnota = 0,015) testovanou hypotézu  $3H_0$  na hladině významnosti zamítáme a přijímáme  $3H_A$ . V tomto testu ovšem nebyly zahrnuty respondentky, kterým se nepodařilo za sledovanou dobu otěhotnět. Tyto respondentky jsou označeny jako chybějící údaje.

**Závěr: Existuje statisticky prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí.**

**Dílčí cíl 4:** Zjistit souvislost mezi a hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí po jejím diagnostikování.

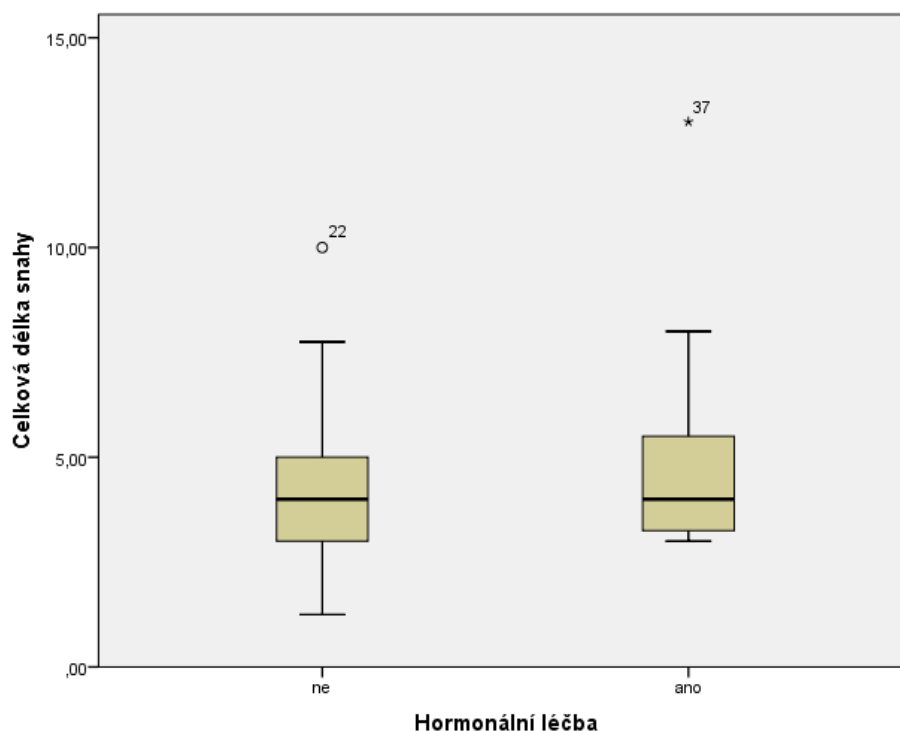
**4H<sub>0</sub>:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

**4H<sub>A</sub>:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

Tabulka 20 – Celková délka snahy o početí podle hormonální léčby

Celková délka snahy	Hormonální léčba	
	ne	ano
Počet	32	13
Chybějící údaje	3	2
Průměr	4,2	5,2
Medián	4,0	4,0
Modus	3,0	3,0
Minimum	1,3	3,0
Maximum	10,0	13,0
Směr. Odchylka	2,0	3,0
Stand. chyba průměru	0,4	0,9

Graf 7 – Celková délka snahy o početí podle hormonální léčby



Za hormonální léčbu bereme užívání COC, GnRHa a Dipherelinu. Výsledky vidíme v tabulce 20 a grafu 11. Průměrná doba snahy o početí u hormonální léčby byla 5,2 let, u nehormonální (tedy pouze u koncepcí) 4,3 roku. V rámci hormonální léčby se jedná o 13 pozorování. Respondentky, kterým se za sledované období nepodařilo otěhotnět jsou opět označeny jako chybějící údaje.

Pro ověření hypotéz byl použit Mann Whithneyův test pro 2 výběry. Na základě provedeného testu ( $U = 125,5$ ;  $p$ -hodnota = 0,308) testovanou hypotézu  $H_0$  nezamítáme. Na základě našich dat nemůžeme říci, že by existovala statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

**Závěr:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí.

**Dílčí cíl 5:** Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a tím, jaká metoda IVF byla úspěšná.

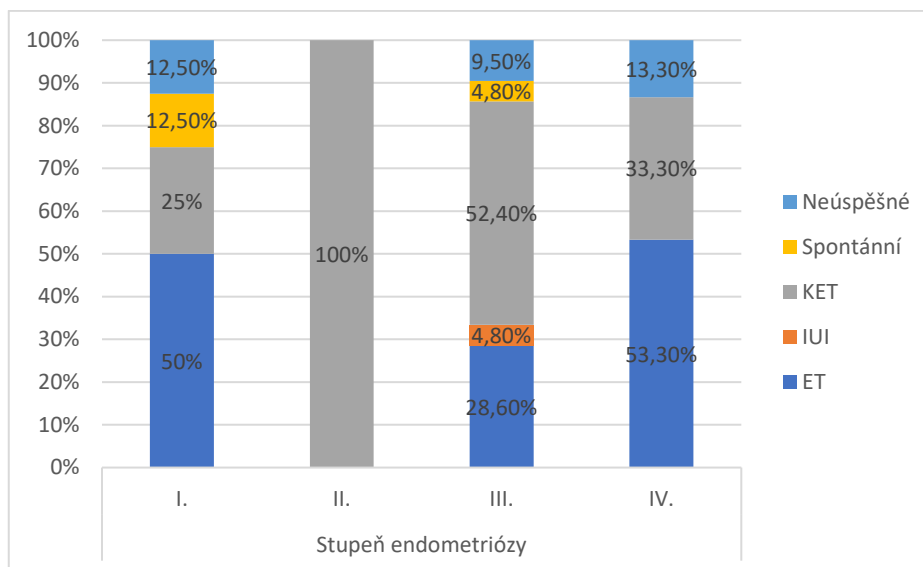
**5H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda umělého oplodnění byla úspěšná.

**5HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda umělého oplodnění byla úspěšná.

Tabulka 21 – Úspěšné metody IVF podle stupně endometriózy

		Stupeň endometriózy				celkem
		I.	II.	III.	IV.	
Úspěšná metoda umělého oplodnění	ET	4	0	6	8	18
	IUI	0	0	1	0	1
	KET	2	1	11	5	19
	Spontánní	1	0	1	0	2
	Neúspěšné	1	0	2	2	5
Celkem		8	1	21	15	45

Graf 8 – Úspěšné metody IVF podle stupně endometriózy



Úspěšné metody IVF a stupně endometriózy vidíme v tabulce 21 a grafu 12. Po ET otěhotněly 4 respondentky s I. stupněm endometriózy (50 %), 6 respondentek s III. stupněm (28,6 %) a 8 respondentek s IV. stupněm (53,3 %). Po IUI otěhotněla pouze 1 respondentka, a to s III. stupněm endometriózy. Po KET otěhotněly 2 respondentky s I. stupněm endometriózy (25 %), 1 respondentka s II. stupněm (100 %), 11 respondentek s III. stupněm (52,4 %) a 5 respondentek s IV. stupněm (33,3 %). Spontánně otěhotněly pouze 2 ženy a to s I. a IV. stupněm endometriózy. Pěti respondentkám se za sledované období otěhotnět nepodařilo.

K ověření hypotézy byly použity spojené stupně I + II a III + IV. Pro ověření hypotéz byl použit Fischerův exaktní test. Na základě provedeného testu (p-hodnota = 0,684) testovanou hypotézu na hladině významnosti  $\alpha = 5 \%$  nezamítáme.

**Závěr: Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda umělého oplodnění byla úspěšná**

**Dílčí cíl 6:** Zjistit souvislost mezi stupni endometriózy a počtem cyklů umělého oplodnění.

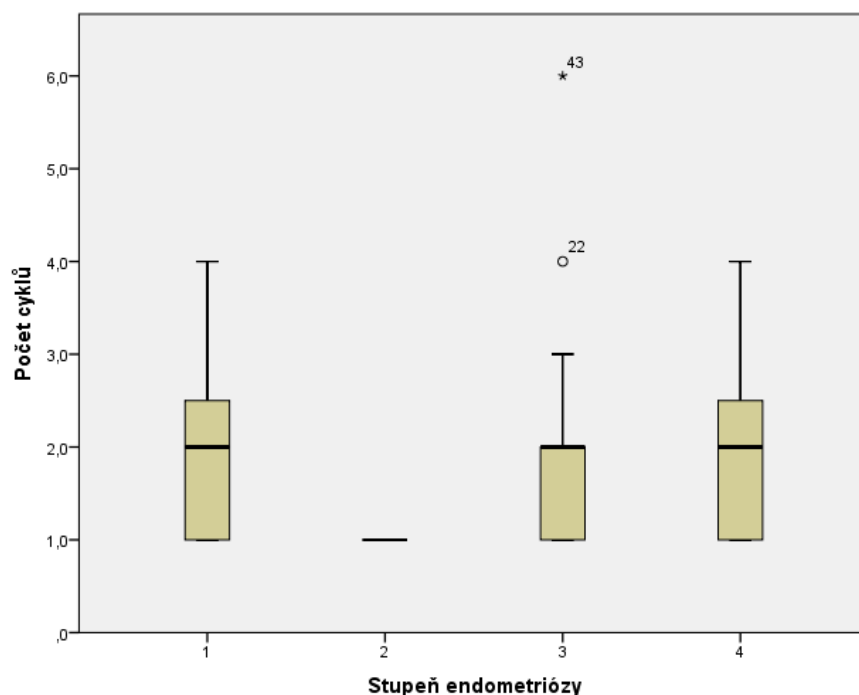
**6H0:** Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem IVF.

**6HA:** Existuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů IVF.

*Tabulka 22 – Počet cyklů IVF a stupně endometriózy*

Počet cyklů IVF	Stupeň endometriózy			
	I.	II.	III.	IV.
Počet respondentek	8	1	21	15
Průměr	2,0	1,0	2,0	1,9
Medián	2,0	1,0	2,0	2,0
Modus	1,0	1,0	1,0	1,0
Minimum	1,0	1,0	1,0	1,0
Maximum	4,0	1,0	6,0	4,0
Směr. Odchylka	1,1	-	1,2	1,0
Stand. chyba průměru	0,4	-	0,3	0,2

Graf 9 – Počet cyklů IVF a stupně endometriózy



Celkové počty prodělaných cyklů jsou znázorněny na grafu 6 výše. Výsledky za jednotlivé stupně vidíme v tabulce 22 a grafu 13. Průměrný počet cyklů IVF u všech stupňů jsou 2 cykly, pouze v případě II. stupně se jedná o 1 cyklus<sup>2</sup>. Jedná se však o stupeň, kde máme pouze 1 pozorování.

K ověření hypotézy byly použity spojené skupiny. Pro takto upravená data použijeme dvou výběrový Mann Whitneyův test. Na základě provedení testu ( $U = 153,5$ ;  $p$ -hodnota = 0,798) testovanou hypotézu na hladině významnosti  $\alpha = 5 \%$  nezamítáme.

**Závěr: Neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů umělého oplodnění.**

<sup>2</sup> 1 cyklus znamená, že po řízené hyperstimulaci ovarií jsou odebrány oocyty a následně mimotělně oplozeny a přeneseny do dělohy (Řežábek, Pohlová, 2017, s. 6).

## Diskuse

Diplomová práce se zabývala endometriózou a jejím vlivem na plodnost žen. Hlavním cílem bylo zjistit vliv endometriózy na výsledky IVF a komplikace v prvním trimestru těhotenství. Po pečlivém prostudování literatury byl stanoven výzkumný problém, výzkumné cíle a hypotézy. Celkem bylo stanoveno šest dílčích cílů a šest hypotéz, přičemž každá z nich je tvořena nulovou a alternativní hypotézou. Dále došlo k provedení výzkumného šetření, na jehož základě byly jednotlivé hypotézy buďto potvrzeny nebo vyvráceny. Výsledky výzkumu byly následně porovnávány s dohledanými zahraničními studiemi.

První hypotézou byl zjišťován vliv stupně endometriózy na počet prodělaných potratů. Průměrný počet potratů na jednu respondentku byl 0,64. Průměrný počet potratů byl nejvyšší u I. stupně endometriózy. Po sloučení I. a II. stupně endometriózy byl průměrný počet potratů 0,7 na respondentku a u III. a IV. stupně 0,6 na respondentku. Na základě provedených testů bylo zjištěno, že neexistuje prokazatelný vliv stupně endometriózy na počet potratů. Ke stejnému závěru došla retrospektivní kohortní studie *Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women*, která zkoumala souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem prodělaných potratů. Studie proběhla v letech 2003-2013. Zahrnovala 284 pacientek s histologicky prokázanou endometriózou. Pacientky byly rozděleny podle stadia endometriózy na: I. stupeň - 53 (18,7 %), II. stupeň - 72 (25,4 %), III. stupeň - 67 (23,6 %) a IV. stupeň - 92 (32,4 %). Studie zjistila, že počty prodělaných potratů byly stejné u všech stupňů endometriózy (stupeň I. a II. 28,8 %, stupeň III. a IV. 29,3 %) (Santulli et al., 2016, s. 1014-1023). Ke stejnému výsledku také došla průřezová studie *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease*. Ve skupině pacientek s endometriózou I. a II. stupně prodělalo potrat 32,4 % žen a ve skupině s endometriózou III. a IV. stupně 33,3 % žen (Sinaii et al., 2008, s. 538-545).

Druhou hypotézou bylo zjišťováno, zda je statisticky prokazatelná souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy. Z testovaného souboru prodělaly extrauterinní těhotenství 4 pacientky z toho u respondentek s I. a II. stupněm endometriózy se extrauterinní těhotenství neobjevilo vůbec, u respondentek s 3. stupněm v 9,5 % případů a u respondentek s IV. stupněm v 13,3 % případů. Na základě provedeného testování bylo zjištěno, že neexistuje souvislost mezi výskytem extrauterinního těhotenství a stupněm endometriózy. Většina studií hodnotí endometriózu obecně bez rozdělení na stupně jako rizikový faktor pro vznik extrauterinního těhotenství. Saraswat et al. ve své kohortní studii také došli k závěru, že ženy s endometriózou mají zvýšené riziko extrauterinního těhotenství.



Z 5375 žen s endometriózou mělo 86 (1,6 %) diagnostikováno mimoděložní těhotenství. Relativní riziko pro mimoděložní těhotenství vypočítali na 2,70. Ze studie vyplývá, že ženy s endometriózou mají zvýšené riziko mimoděložního těhotenství (Saraswat et al., 2016, s. 444-452). Stejného názoru je také studie nesoucí název *Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes*, do které bylo zapojeno 116 429 pacientek s laparoskopicky diagnostikovanou endometriózou. Výsledky také prokázaly zvýšené riziko extrauterinního těhotenství u žen s endometriózou (Farland et al., 2019, s. 527-536).

Třetí hypotézou bylo zjišťováno, zda má stupeň endometriózy statisticky prokazatelný vliv na celkovou délku snahy o početí. Celková délka snahy o těhotenství byla v průměru 4,5 let. Nejkratší celková doba byla 1,3 let a nejdelší 13 let. Nejčastější byla délka snahy o těhotenství 3 roky. Po sloučení skupin byla průměrná délka snahy o početí u žen s endometriózou I. a II. stupně 5,6 let a u žen s endometriózou III. a IV. stupně byla 4,2 let. Na základě provedeného testu bylo zjištěno, že existuje prokazatelný vliv stupně endometriózy na celkovou délku snahy o početí. Naše výsledky podporuje Taiwanská studie s názvem *Stages of endometriosis: Does it affect in vitro fertilization outcome*, do které bylo zapojeno 40 pacientek s endometriózou I. a II. stupně a 38 pacientek s endometriózou III. a IV. stupně. Z jejich výsledků vyplývá, že ženám s endometriózou I. a II. stupně trvá snaha o početí v průměru až o tři roky déle než ženám s endometriózou III. a IV. stupně (Pop-Trajkovic et al., 2014, s. 224-226). Naopak Íránská studie s názvem *The outcome of in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection in endometriosis-associated and tubal factor infertility*, do které bylo zahrnuto 80 žen s endometriózou, z toho 32 s endometriózou I. a II. stupně a 48 s endometriózou III. a IV. stupně. Výsledky ukázaly, že u žen s endometriózou I. a II. stupně je průměrná doba snahy o početí 8,5 let a u žen s endometriózou III. a IV. stupně je průměrná doba 8,1 let (Shahrokh Tehrani Nejad et al., 2009, s. 1-5).

Čtvrtou hypotézou bylo zjišťováno, zda má hormonální léčba endometriózy před početím souvislost s celkovou délkou snahy o početí. Z celkového počtu 45 respondentek 71 % nepodstoupilo po diagnostikování endometriózy žádnou hormonální léčbu. 22 % respondentek užívalo Dienogest, 4,4 % GnRHa a pouze 2,2 % kombinovanou orální kontracepci. Průměrná délka snahy o početí u respondentek, které podstoupily hormonální terapii byla 5,2 let. U respondentek, jež hormonální terapii nepodstoupily byla průměrná délka snahy o početí 4,2 roku. Na základě provedeného testu nemůžeme říci, že by existovala statisticky prokazatelná souvislost mezi hormonální léčbou endometriózy před početím a celkovou délkou snahy o početí. Podobným tématem se zabývala čínská retrospektivní případová studie

s názvem *Influence of combined use of GnRHa on the rate of clinical pregnancy after conservative laparoscopic treatment of endometriosis*. Do této studie bylo v letech 2011-2016 zapojeno 324 žen ve věku 20-39 let s chirurgicky potvrzenou endometriózou. Pacientky byly dle závažnosti onemocnění rozděleny do 4 skupin. 81 pacientek s endometriózou I. stupně, 106 s endometriózou II. stupně, 71 s endometriózou 3. stupně a 66 s endometriózou IV. stupně. Pacientky byly dále rozděleny do dvou skupin. První skupina po operaci užívala po dobu 3-6 měsíců GnRHa a druhá skupina podstoupila pouze operaci bez následné hormonální léčby. Z výsledků této studie vyplývá, že kombinované použití GnRHa po operaci nezvyšuje míru těhotenství u pacientek s endometriózou I. a II. stupně, ale může významně zvýšit míru těhotenství u pacientek s endometriózou III. a IV. stupně (Xuzi, Wang Y., Wang X., 2018, s. 596-600). K obdobným výsledkům jako my došlo Cochrane systematic review s názvem *Long-term in vitro GnRH agonist therapy (IVF) to achieve fertility outcomes in women with endometriosis*, které uvádí, že nejsou jasné důkazy, že by užívání GnRHa jakkoliv ovlivňovala výsledky IVF (Georgiou et al., 2019). Přípravek Dienogest se spíše používá v dlouhodobé léčbě endometriózy a zmírnění jejích příznaků, především bolesti. Nejsou důkazy, že by užívání Dienogestu mělo vliv na výsledky ART (McCormack, 2010, s. 2073-2088). Naopak hormonální antikoncepce může mít pozitivní účinek na výsledky ART. Toto tvrzení potvrzuje studie s názvem *Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes*. Výsledky jejich výzkumu ukazují, že 6 až 8 týdnů nepřetržitého užívání hormonální antikoncepce před ART nejen zlepšuje příznaky endometriózy, ale nejspíš je stejně účinné jako užívání GnRHa po dobu 3-6 měsíce před ART (DeZiegler et al., 2010, s. 2796-2799).

Pátou hypotézou bylo zjišťováno, zda existuje souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda IVF byla úspěšná. ET byl úspěšný u 50 % respondentek s endometriózou I. stupně, u 28,6 % respondentek s endometriózou III. stupně a u 53,3 % respondentek s endometriózou IV. stupně. IUI bylo úspěšné pouze u jedné respondentky, která měla endometriózu III. stupně. KET byl úspěšný u 25 % respondentek s endometriózou I. stupně, u II. stupně endometriózy byla pouze jedna respondentka, u které byl úspěšný KET. Dále byl KET úspěšný u 52,4 % respondentek s endometriózou III. stupně a u 33,3 % respondentek s endometriózou IV. stupně. Bez rozdělení na stupně endometriózy byl nejuspěšnější KET (42,2 %) dále ET (40,0 %) a IUI (2,2 %). Z výsledku provedeného testu vyplývá, že neexistuje statisticky prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a tím, jaká metoda IVF byla úspěšná. Úspěšnost ET a KET porovnávala studie s názvem *Impact of endometriosis on IVF results: Evaluation of the*

*Society for Records of Assisted Reproductive Technologies*, která však hodnotila úspěšnost těchto technik u endometriózy obecně, bez rozlišení na stupně. Do studie bylo zahrnuto 39 356 cyklů pacientek s endometriózou, což představovalo 11 % studovaného vzorku. Došli ke stejnému závěru, a to k takovému, že u žen s endometriózou je větší úspěšnost implantace embrya po KET (59,0 %) oproti ET (31,1 %) (Senapati et. al, 2016, s. 164-171). Malou úspěšnost IUI u žen s endometriózou vysvětluje studie Van der Howera et. al s názvem *Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis*, která uvádí, že IUI se ve většině případů provádí jen u pacientek s velmi mírnou endometriózou. Pacientky s těžšími formami endometriózy mají velkou pravděpodobnost poškození vejcovodů, proto by tato metoda nemusela být úspěšná (Van der Hower et al., 2014, s. 590-598).

Poslední šestou hypotézou bylo zjišťováno, zda existuje souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů umělého oplodnění. Z našich dat vyplývá, že 40 % respondentek podstoupilo 1 cyklus IVF, 35 % podstoupilo 2 cykly IVF, 15,6 % podstoupilo 3 cykly IVF, 6,7 % podstoupilo 4 cykly IVF a 2,2 % respondentek muselo podstoupit 6 cyklů IVF. Průměrný počet cyklů IVF je u všech stupňů endometriózy stejný, a to 2 cykly. Pouze v případě 2. stupně se jedná o 1 cyklus, jedná se však o stupeň, kde máme pouze 1 respondentku. Z výsledku vyplývá, že neexistuje prokazatelná souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem cyklů IVF. K obdobnému závěru došla také kohortní studie s názvem *Impact of endometriosis on IVF / ICSI results*, jež proběhla od ledna 2011 do července 2012. V této studii tvořilo testovací skupinu 431 cyklů pacientek s endometriózou, z toho 152 cyklů pacientek s endometriózou I. a II. stupně a 279 cyklů pacientek s endometriózou III. a IV. stupně. Míra zrušených cyklů byla u žen s endometriózou I. a II. stupně stejná (18,4 %) jako u žen s endometriózou III. a IV. stupně (18,3 %), to znamená, že vyžadují podobné počty cyklů IVF. Studie tedy došla ke stejnému závěru, k jakému jsme došli v našem výzkumu, a to k takovému, že stupeň endometriózy neovlivňuje počet prodělaných cyklů IVF (Dong et al., 2013, s. 1911-1918). Naopak Pop-Trajkovic et al. uvádějí, že ženy s endometriózou I. a II. stupně mají daleko menší míru zrušených cyklů (12,7 %) oproti ženám s endometriózou III. a IV. stupně (20,8 %) (Pop-Trajkovic et al., 2014, s. 224-226). K podobným závěrům jako ve studii Pop-Trajkovic et. al došla také italská retrospektivní kohortní studie s názvem *Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference*. V této studii bylo analyzováno 164 cyklů IVF-ET u 148 žen s chirurgicky potvrzenou endometriózou. Cílem této studie bylo zhodnotit skutečný účinek endometriózy na parametry a výsledky cyklu IVF-ET. Endometrióza byla rozdělena podle závažnosti na I. a II. stupeň (54

pacientek) a III. a IV. stupeň (94 pacientek). Došla k závěru, že míra zrušených cyklů je u pacientek s endometriózou I. a II. stupně 3,6 % a u pacientek s endometriózou III. a IV. stupně je 13,8 % (Coccia et al., 2011, s. 1232-1238).

Limitací výzkumu je malý počet respondentek, které byly zařazeny do studie a nevytvoření kontrolní skupiny z důvodu špatné dostupnosti k záznamům pacientek. Výsledky práce nelze zevšeobecňovat, neboť jsou získané z jednoho zdravotnického zařízení. Jako další limitaci výzkumu lze uvést, že výzkumné šetření probíhalo pouze pro účely diplomové práce. Výsledky výzkumu vyžadují rozsáhlejší šetření.

## **Závěr**

Každým rokem dochází k nárustu incidence diagnostikovaných případů žen s endometriózou, přičemž až 80 % pacientek je v reprodukčním věku (Indreille-Kelly et al., 2019, s. 252-259). Endometrióza výrazně ovlivňuje kvalitu života žen. Bolest je jeden z hlavních příznaků, který může vyvolat až stavy deprese (Koliba, Kužel, Fanta, 2017, s. 411-418). Většina žen s endometriózou má problém přirozeně otěhotnět, a proto musejí následně využít technik ART (Pop-Trajkovic et al., 2014, s.224-226). Cílem teoretické části diplomové práce bylo předložit publikované poznatky o endometrióze. V teoretické části je popsáno, jak toto onemocnění vzniká, jak se diagnostikuje a léčí. Dále je v teoretické části uvedeno, jakými mechanismy endometrióza způsobuje neplodnost, jak se neplodnost u žen s endometriózou léčí, techniky ART, jež se u této diagnózy využívají a vliv endometriózy na výsledky ART.

Praktická část diplomové práce vyhodnocovala data z 45 dokumentací pacientek z IVF Clinic a.s Olomouc. V dokumentaci byly dohledávány požadované údaje k provedení výzkumu (věk ženy, parita, počty porodů, délka menstruačního cyklu a menstruace, potraty v anamnéze, extrauterinní těhotenství v anamnéze, jak byla endometrióza diagnostikována, kdy byla endometrióza diagnostikována, stupeň endometriózy, léčba/postup po diagnostikování, délka snahy o početí před diagnostikováním endometriózy, délka snahy o početí pod diagnostikování endometriózy, počty prodělaných IUI, ET, KET, spontánních těhotenství, jaká metoda ART byla úspěšná) a následně statisticky analyzovány. Hlavním cílem diplomové práce bylo zjistit vliv endometriózy na výsledky IVF a komplikace v prvním trimestru těhotenství. Po stanovení hlavního výzkumné cíle byly stanoveny dílčí cíle a k nim příslušné hypotézy. Po provedení příslušných testů nebyla zjištěna souvislost mezi stupněm endometriózy a počtem prodělaných potratů, výskytu extrauterinního těhotenství, hormonální léčbou po diagnostikování tohoto onemocnění a celkovou délkou snahy o početí, tím, jaká metoda IVF byla úspěšná a počtem prodělaných cyklů IVF. Byla však zjištěna souvislost mezi stupněm endometriózy a celkovou délkou snahy o početí.

### **Doporučení pro praxi**

Na základě zjištěných informací, především ze zahraničí, by bylo vhodné provést další studie na téma vliv endometriózy na plodnost, výsledky IVF a komplikace v I. trimestru těhotenství i v České republice. Z poznatků diplomové práce lze říct, že endometrióza ovlivňuje

jak kvalitu oocytů a embryí, tak míru oplodnění, implantace a klinického těhotenství. Tyto poznatky by měly být brány v úvahu při podstupování umělého oplodnění.

## Referenční seznam

- 1) ABU HASHIM, Hatem. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* [online]. 2014, **6**, 671-680 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.2147/IJWH.S34684. ISSN 1179-1411. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/potential-role-of-aromatase-inhibitors-in-the-treatment-of-endometriosis-peer-reviewed-article-IJWH>
- 2) AGARWAL, Ashok, Anamar APONTE-MELLADO, Beena J PREMKUMAR, Amani SHAMAN a Sajal GUPTA. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2012, **10**(1) [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49. ISSN 1477-7827. Dostupné z: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-10-49>
- 3) AGARWAL, Sanjay K., Charles CHAPRON, Linda C. GIUDICE, Marc R. LAUFER, Nicholas LEYLAND, Stacey A. MISSMER, Sukhbir S. SINGH a Hugh S. TAYLOR. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2019, **220**(4), [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781930002X>
- 4) AHN, Soo Hyun, Andrew K. EDWARDS, Sukhbir S. SINGH, Steven L. YOUNG, Bruce A. LESSEY a Chandrakant TAYADE. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *The Journal of Immunology* [online]. 2015, **195**(6), 2591-2600 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.4049/jimmunol.1501138. ISSN 0022-1767. Dostupné z: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1501138>
- 5) ALLAHBADIA, Gautam N. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [online]. 2017, **67**(6), 385-392 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1007/s13224-017-1060-x. ISSN 0971-9202. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-017-1060-x>
- 6) ANGIONI, Stefano, Vito CELA, Federica SEDDA, Emanuela STOCHINO LOI, Vito COFELICE, Alessandro PONTIS a Gian Benedetto MELIS. Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis. *Gynecological Endocrinology* [online]. 2015, **31**(8), 595-598 [cit. 2020-04-17].

- DOI: 10.3109/09513590.2015.1062868. ISSN 0951-3590.  
Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1062868>
- 7) BARÁTOVÁ, D., L. MEKIŇOVÁ, K. SLABÁ a I. CRHA. Operace endometriomů ovaria a ovariální rezerva. *Česká gynekologie* [online]. 2016, **81**(3), 182-185 [cit. 2020-03-07]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2016-3-13/operace-endometriomu-ovaria-a-ovarialni-rezerva-59618/download?hl=cs>
- 8) BARBOSA, M. A. P., D. M. TEIXEIRA, P. A. A. S. NAVARRO, R. A. FERRIANI, C. O. NASTRI a W. P. MARTINS. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. 2014, **44**(3), 261-278 [cit. 2020-04-19]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.13366>
- 9) BEDAIWY, Mohamed A., Catherine ALLAIRE a Sukinah ALFARAJ. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertility and Sterility* [online]. 2017, **107**(3), 537-548 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216630960>
- 10) BEDAIWY, Mohamed A., Sukinah ALFARAJ, Paul YONG a Robert CASPER. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2017, **107**(3), 555-565 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.025. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216630972>
- 11) BENAGLIA, L., E. SOMIGLIANA, G. SANTI, C. SCARDUELLI, G. RAGNI a L. FEDELE. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Human Reproduction* [online]. 2011, **26**(9), 2368-2372 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1093/humrep/der208. ISSN 0268-1161. Dostupné z: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/der208>
- 12) BERKER, Bulent a Murat SEVAL. Problems with the Diagnosis of Endometriosis. *Women's Health* [online]. 2016, **11**(5), 597-601 [cit. 2020-03-14]. DOI: 10.2217/whe.15.44. ISSN 1745-5065. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2217/whe.15.44>



- 13) BORGES JR., Edson, Daniela P. A. F. BRAGA, Amanda S. SETTI, Livia S. VINGRIS, Rita Cassia S. FIGUEIRA a Assumpto IACONELLI JR. Endometriosis Affects Oocyte Morphology in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *JBRA Assisted Reproduction* [online]. 2015, **19**(4), 235-240 [cit. 2020-04-13]. DOI: 10.5935/1518-0557.20150046. ISSN 1518-0557. Dostupné z: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1518-0557.20150046>
- 14) BOURDON, Mathilde, Jade RAAD, Yaniv DAHAN, et al. Endometriosis and ART: A prior history of surgery for OMA is associated with a poor ovarian response to hyperstimulation. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(8) [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1371/journal.pone.0202399. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0202399>
- 15) BRĂȚILĂ, Elvira, Diana Elena COMANDAȘU, Ciprian COROLEUCĂ, Monica Mihaela CÎRSTOIU, Costin BERCEANU, Claudia MEHEDINTU, Petre BRATILA a Simona VLADAREANU. Diagnosis of endometriotic lesions by sonovaginography with ultrasound gel. *Medical Ultrasonography* [online]. 2016, **18**(4), 469-474 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.11152/mu-875. ISSN 2066-8643. Dostupné z: <http://medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/875>
- 16) BROSENS, I., R. PIJNENBORG a G. BENAGIANO. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta* [online]. 2013, **34**(2), 100-105 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.017. ISSN 01434004. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400412004523>
- 17) BROSENS, Ivo, Jan J. BROSENS, Luca FUSI, Marwa AL-SABBAGH, Keiji KURODA a Giuseppe BENAGIANO. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2012, **98**(1), 30-35 [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.024. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028212002580>
- 18) BROSENS, Ivo, Robert PIJNENBORG, Lisbeth VERCRUYSSSE a Roberto ROMERO. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2011, **204**(3), 193-201 [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810009981>

- 19) BROWN, Julie a Cindy FARQUHAR. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014 [cit. 2020-04-17]. DOI: 10.1002/14651858.CD009590.pub2. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009590.pub2>
- 20) BROWN, Julie, Alice PAN a Roger J HART. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2010 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
- 21) BULLETTI, Carlo, Maria Elisabetta COCCIA, Silvia BATTISTONI a Andrea BORINI. Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2010, **27**(8), 441-447 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1007/s10815-010-9436-1. ISSN 1058-0468. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-010-9436-1>
- 22) BURNEY, Richard O. a Linda C. GIUDICE. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2012, **98**(3), 511-519 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028212006826>
- 23) CARRILLO, L., D. S. SEIDMAN, E. CITTADINI a D. MEIROW. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2016, **33**(3), 317-323 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1007/s10815-016-0646-z. ISSN 1058-0468. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-016-0646-z>
- 24) CASPER, Robert F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertility and Sterility* [online]. 2011, **96**(3), 519-521 [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211021935>
- 25) CAVALCANTI, Viviane, Tatiana Guida PONCE, Fernanda Abani MAFRA, Gustavo Mendonça ANDRÉ, Denise Maria CHRISTOFOLINI, Caio Parente BARBOSA a Bianca BIANCO. Evaluation of the frequency of G-765C polymorphism in the promoter region of the COX-2 gene and its correlation with the expression of this gene in the endometrium of women with endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2016, **293**(1), 109-115 [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1007/s00404-015-3808-9. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3808-9>

- 26) CIL, Aylin Pelin, Heejung BANG a Kutluk OKTAY. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and Sterility* [online]. 2013, **100**(2), 492-499 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.023. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028213005190>
- 27) COCCIA, MARIA ELISABETTA, FRANCESCA RIZZELLO, GIULIA MARIANI, CARLO BULLETTI, ANTONIO PALAGIANO a GIANFRANCO SCARSELLI. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2011, **90**(11), 1232-1238 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0412.2011.01247.x>
- 28) COLLINET, P., X. FRITEL, C. REVEL-DELHOM, et al. Management of endometriosis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [online]. 2018, **47**(7), 265-274 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003. ISSN 24687847. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468784718302447>
- 29) DAI, Yi, Xiaoyan LI, Jinghua SHI a Jinhua LENG. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reproductive Health* [online]. 2018, **15**(1) [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1186/s12978-018-0506-7. ISSN 1742-4755. Dostupné z: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-018-0506-7>
- 30) DE ZIEGLER, Dominique, Vanessa GAYET, François Xavier AUBRIOT, Patricia FAUQUE, Isabelle STREULI, Jean Philippe WOLF, Jacques DE MOUZON a Charles CHAPRON. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertility and Sterility* [online]. 2010, **94**(7), 2796-2799 [cit. 2020-04-17]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.056. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028210009325>
- 31) DIVASTA, Amy D., Henry A. FELDMAN, Jenny SADLER GALLAGHER, Natalie A. STOKES, Marc R. LAUFER, Mark D. HORNSTEIN a Catherine M. GORDON. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2015, **126**(3), 617-627 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000964. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00006250-201509000-00024>

- 32) DONG, Xiyuan, Xiuhua LIAO, Rui WANG a Hanwang ZHANG. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol* [online]. 2013, **6**(9), 1911-1918 [cit. 2020-04-19]. ISSN 1936-2625. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759500/>
- 33) FANTA, M., P. KOLIBA a H. HRUŠKOVÁ. Endometrióza. *Česká gynekologie* [online]. 2012, **77**(4), 314-319 [cit. 2019-11-23]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2012-4-1/endometrioza-38906>
- 34) FARLAND, Leslie V., Jennifer PRESCOTT, Naoko SASAMOTO, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2019, **134**(3), 527-536 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003410. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00006250-201909000-00014>
- 35) GEORGIU, Ektoras X, Pedro MELO, Philip E BAKER, et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1002/14651858.CD013240.pub2. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013240.pub2>
- 36) GHEORGHISAN-GALATEANU, A. Hormonal Therapy in Women of Reproductive Age with Endometriosis: an Update. *Acta Endocrinologica (Bucharest)* [online]. 2019, **15**(2), 276-281 [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.4183/aeb.2019.276. ISSN 18410987. Dostupné z: <http://www.acta-endo.ro/Archive/Abstract?doi=2019.276>
- 37) GLAVIND, Maria Tølbøll, Axel FORMAN, Linn Håkonsen ARENDT, Karsten NIELSEN a Tine Brink HENRIKSEN. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertility and Sterility* [online]. 2017, **107**(1), 160-166 [cit. 2020-05-30]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216628406>
- 38) GOMES DA BROI, Michele, Rui Alberto FERRIANI a Paula Andrea NAVARRO. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction* [online]. 2019, **23**(3), 273-280 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029. ISSN 1518-0557. Dostupné z: [https://www.jbra.com.br/trab/pub/download\\_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq\\_1551&fileName=1443-Ethiopathogenic.pdf&id\\_trabalho=653](https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_1551&fileName=1443-Ethiopathogenic.pdf&id_trabalho=653)

- 39) GOUD, Pravin T., Anuradha P. GOUD, Narendra JOSHI, Elizabeth PUSCHECK, Michael P. DIAMOND a Husam M. ABU-SOUD. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2014, **102**(1), 151-159 [cit. 2020-04-13]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.053. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028214003082>
- 40) GUI, Benedetta, Anna Lia VALENTINI, Valeria NINIVAGGI, et al. Shining light in a dark landscape: MRI evaluation of unusual localization of endometriosis. *Diagnostic and Interventional Radiology* [online]. 2017, **23**(4), 272-281 [cit. 2020-03-10]. DOI: 10.5152/dir.2017.16364. ISSN 13053825. Dostupné z: <https://www.dirjournal.org/en/shining-light-in-a-dark-landscape-mri-evaluation-of-unusual-localization-of-endometriosis-131715>
- 41) HAMDAN, M., G. DUNSELMAN, T.C. LI a Y. CHEONG. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [online]. 2015, **21**(6), 809-825 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1093/humupd/dmv035. ISSN 1355-4786. Dostupné z: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmv035>
- 42) HARB, HM, ID GALLOS, J CHU, M HARB a A COOMARASAMY. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2013, **120**(11), 1308-1320 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1111/1471-0528.12366. ISSN 14700328. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12366>
- 43) HJORDT HANSEN, Maj V., Torur DALSGAARD, Dorthe HARTWELL, Charlotte W. SKOVLUND a Øjvind LIDEGAARD. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2014, **93**(5), 483-489 [cit. 2020-04-22]. DOI: 10.1111/aogs.12373. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.12373>
- 44) HRUŠKOVÁ, Hana. Endometrióza: Výrazný dopad na kvalitu ženy. Interní medicína pro praxi. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, **13**(10), 394-396 [cit. 2020-03-27]. ISSN 12-12-7299. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/10/07.pdf>
- 45) HUDEČEK, R., G. JELEN a M. FELSINGER. Farmakoterapie endometriózy v reprodukční gynekologii. *Česká gynekologie* [online]. 2011, **15**(2), 70-77 [cit. 2019-

- 11-23]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticka-gynekologie/2011-2/farmakoterapie-endometriozy-v-reprodukci-gynekologii-35170>
- 46) Chen Y, Zhu HL, Tang ZW, et al. Evaluation of circulating endometrial cells as a biomarker for endometriosis. *Chin Med J (Engl)* [online]. 2017, 130, 2339–45 [cit. 2020-03-14]. Doi: 10.4103 / 0366-6999.215325. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634086/>
- 47) ILHAN, Mert, Fatma Tuğçe GÜRAĞAÇ DERELI a Esra Küpeli AKKOL. Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis. *Current Drug Delivery* [online]. 2019, 16(5), 386-399 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.2174/1567201816666181227112421. ISSN 15672018. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637095/>
- 48) INDRIELLE-KELLY, T., F. FRÜHAUF, A. BURGETOVÁ, M. FANTA a D. FISHEROVÁ. Diagnostika endometriózy 1. část – Přehled diagnostických metod. *Česká gynekologie* [online]. 2019, 85(4), 252-259 [cit. 2020-03-07]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2019-4-8/diagnostika-endometriozy-1-cast-prehled-diagnosticky-ch-metod-118473/download?hl=cs>
- 49) JADOUL, P., M.-M. DOLMANS a J. DONNEZ. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Human Reproduction Update* [online]. 2010, 16(6), 617-630 [cit. 2020-04-24]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmq010>
- 50) JANOUŠKOVÁ, K., T. PLÁTENÍKOVÁ, M. HÁJEK, M. PROCHÁZKA a M. KLUGAR. Endometrióza a její vliv na plodnost a kvalitu života. *Česká gynekologie* [online]. 2018, 98(4), 147-152 [cit. 2019-11-23]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2018-4-4/endometrioza-a-jeji-vliv-na-plodnost-a-kvalitu-zivota-105305>
- 51) JELENEK, Gabriel a Michal FELSINGER. Diagnostika a terapie vybraných forem extragenitální endometriózy. *Praktická gynekologie* [online]. 2012, 16(2-4), 89-95 [cit. 2020-03-10]. ISSN 1801–8750. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticka-gynekologie/2012-2-4/diagnostika-a-terapie-vybranych-forem-extragenitalni-endometriozy-39743/download?hl=cs>

- 52) JEUNG, InCheul, Keunyoung CHEON a Mee-Ran KIM. Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *BioMed Research International* [online]. 2016, 1-6 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.1155/2016/2916070. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2916070/>
- 53) JIMÉNEZ-LÓPEZ, Jesus, Leticia MUÑOZ-HERNANDO, Laura MARQUETA-MARQUES, et al. Endometriosis: alternative methods of medical treatment. *International Journal of Women's Health* [online]. 2015, **7**, 595-603 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.2147/IJWH.S78829. ISSN 1179-1411. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/endometriosis-alternative-methods-of-medical-treatment-peer-reviewed-article-IJWH>
- 54) JIN, Xingzhong a Julieta RUIZ BEGUERIE. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2014, **53**(3), 303-308 [cit. 2020-04-17]. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.02.004. ISSN 10284559. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455914001211>
- 55) KEYHAN, Sanaz, Claude HUGHES, Thomas PRICE a Suheil MUASHER. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *BioMed Research International* [online]. 2015, **2015**, 1-9 [cit. 2020-04-23]. DOI: 10.1155/2015/204792. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/204792/>
- 56) KHINE, Yin Mon, Fuminori TANIGUCHI a Tasuku HARADA. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reproductive Medicine and Biology* [online]. 2016, **15**(4), 217-225 [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.1007/s12522-016-0237-9. ISSN 14455781. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1007/s12522-016-0237-9>
- 57) KITAJIMA, Michio, Marie-Madeleine DOLMANS, Olivier DONNEZ, Hideaki MASUZAKI, Michelle SOARES a Jacques DONNEZ. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertility and Sterility* [online]. 2014, **101**(4), 1031-1037 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028213034857>
- 58) KOHL SCHWARTZ, Alexandra Sabrina, Monika Martina WÖFLER, Vera MITTER, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertility and Sterility* [online]. 2017, **108**(5), 806-814.e2 [cit. 2019-11-21].

- Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028217317478>
- 59) KOLIBA, P., D. KUŽEL a M. FANTA. Endometrióza a kvalita života. *Česká gynekologie* [online]. 2017, **82**(5), 411-418 [cit. 2019-11-24]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2017-5-3/endometrioza-a-kvalita-zivota-61961>
- 60) KRÁLÍČKOVÁ, Milena a Václav VĚTVIČKA. Imunologické aspekty endometriózy: přehled. *Ann Transl Med* [online]. 2015, **3**(11), 153 [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08. ISSN 2305-5847. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499658/>
- 61) KRÁLÍČKOVÁ, Milena, Ludek FIALA, Petr LOSAN, Pavel TOMES a Vaclav VETVICKA. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations* [online]. 2018, **47**(6), 569-582 [cit. 2020-04-11]. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820139.2018.1467926>
- 62) LEONARDI, Marta, Enrico PAPALEO, Marco RESCHINI, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* [online]. 2016, **106**(2), 386-392 [cit. 2020-04-21]. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216610543>
- 63) LIN, Xiao-Na, Min-Ling WEI, Xiao-Mei TONG, Wei-Hai XU, Feng ZHOU, Qiong-Xiao HUANG, Guo-Feng WEN a Song-Ying ZHANG. Outcome of in Vitro Fertilization in Endometriosis-Associated Infertility: A 5-year Database Cohort Study. *Chin Med J* [online]. 2012, **125**(15), 2688-2693 [cit. 2020-05-26]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.15.008. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22931976>
- 64) LIN, Yi-Heng, Ya-Hsin CHEN, Heng-Yu CHANG, Heng-Kien AU, Chii-Ruey TZENG a Yen-Hua HUANG. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(8), 2385 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.3390/ijms19082385. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2385>
- 65) LINDSAY, TAMMY J. a KIRSTEN R. VITRIKAS. Evaluation and Treatment of Infertility. *Am Fam Physician* [online]. 2015, **91**(5), 308-314 [cit. 2020-05-23]. ISSN 1532-0650. Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2015/0301/p308.html>



- 66) MACER, Matthew Latham a Hugh S. TAYLOR. Endometriosis and Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* [online]. 2012, **39**(4), 535-549 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002. ISSN 08898545. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854512000836>
- 67) MAFRA, Fernanda, Michele CATTO, Bianca BIANCO, Caio Parente BARBOSA a Denise CHRISTOFOLINI. Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2015, **32**(9), 1359-1364 [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1007/s10815-015-0523-1. ISSN 1058-0468. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-015-0523-1>
- 68) MARJORIBANKS, Jane, Reuben Olugbenga AYELEKE, Cindy FARQUHAR a Michelle PROCTOR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015, **7** [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001751.pub3>
- 69) MCCORMACK, Paul L. Dienogest. *Drugs* [online]. 2010, **70**(16), 2073-2088 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.2165/11206320-000000000-00000. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/11206320-000000000-00000>
- 70) MIHAI, Diana, Andreea VELIȘCU, Diana elena COMANDAȘU, Cătălin bogdan COROLEUCĂ, Ciprian andrei COROLEUCĂ, Claudia MEHEDINȚU, Elena silvia NADĂ a Ovidiu BRATU. ENDOMETRIOSIS: WHAT ARE THE MECHANISMS RESPONSIBLE FOR INFERTILITY? *Research* [online]. 2019, 60-71 [cit. 2019-11-21]. ISSN 22474455. Dostupné z: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=5a82095a-6fe4-476f-b187-df77df3e6c7d%40pdc-v-sessmgr03>
- 71) MILLER, Jessica E., Soo Hyun AHN, Stephany P. MONSANTO, Kasra KHALAJ, Madhuri KOTI a Chandrakant TAYADE. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* [online]. 2017, **8**(4), 7138-7147 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.18632/oncotarget.12577. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <http://www.oncotarget.com/fulltext/12577>
- 72) MILONE, Marco. Role of colonoscopy in the diagnostic work-up of bowel endometriosis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2015, **21**(16), 4997-5001 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.4997. ISSN 1007-9327. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i16/4997.htm>

- 73) MORGAN-ORTIZ, Fred, Manuel Antonio LÓPEZ-DE LA TORRE, Marco Antonio LÓPEZ-ZEPEDA, Fred Valentín MORGAN-RUIZ, José Cándido ORTIZ-BOJÓRQUEZ a Martín Adrián BOLÍVAR-RODRÍGUEZ. Clinical characteristics and location of lesions in patients with deep infiltrating endometriosis using the revised Enzian classification. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* [online]. 2019, **20**(3), 133-137 [cit. 2020-03-10]. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2018.0120. ISSN 1309-0399. Dostupné z: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_20517/JTGGGA-20-133-En.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_20517/JTGGGA-20-133-En.pdf)
- 74) NAKAGAWA, Koji, Michi HISANO, Rikikazu SUGIYAMA a Koushi YAMAGUCHI. Measurement of oxidative stress in the follicular fluid of infertility patients with an endometrioma. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2016, **293**(1), 197-202 [cit. 2020-04-12]. DOI: 10.1007/s00404-015-3834-7. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3834-7>
- 75) NELSON, Scott M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertility and Sterility* [online]. 2013, **99**(4), 963-969 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028212024636>
- 76) NELSON, Scott M., Bjarke M. KLEIN a Joan-Carles ARCE. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertility and Sterility* [online]. 2015, **103**(4), 923-930 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.114. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502821402545X>
- 77) OSIŃSKI, Maciej, Adrianna MOSTOWSKA, Przemyslaw WIRSTLEIN, Jana SKRZYPCZAK, Paweł Piotr JAGODZIŃSKI a Malgorzata SZCZEPAŃSKA. Involvement of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type gene 1 937 A>G polymorphism in infertility in Polish Caucasian women with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2017, **34**(6), 789-794 [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1007/s10815-017-0911-9. ISSN 1058-0468. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-017-0911-9>
- 78) PAPIKOVÁ, Z., R. HUDEČEK, P. VENTRUBA a M. SZYPULOVÁ. Účinnost dienogestu v terapii klinických symptomů endometriózy rektovaginálního septa. *Česká gynekologie* [online]. 2019, **84**(5), 331-336 [cit. 2020-03-27]. ISSN 1805-4455. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-gynekologie/2019-5-8/ucinnost->

- dienogestu-v-terapii-klinickych-symptomu-endometriozy-rektovaginalniho-septa-118511/download?hl=cs
- 79) POP-TRAJKOVIC, Sonja, Jasmina POPOVIĆ, Vladimir ANTIĆ, Dragana RADOVIĆ, Milan STAVANOVIC a Predrag VUKOMANOVIĆ. Stages of endometriosis: Does it affect in vitro fertilization outcome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2014, **53**(2), 224-226 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.10.040. ISSN 10284559. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S102845591400076X>
- 80) RADZINSKY, Victor Yevseyevich, Mekan Rakhimberdievich ORAZOV, Igor Isaakovich IVANOV, Marina Borisovna KHAMOSHINA, Igor Nikolaevich KOSTIN, Elena Varlamovna KAVTELADZE a Victoriya Borisovna SHUSTOVA. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecological Endocrinology* [online]. 2019, **35**(sup1), 27-30 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632089. ISSN 0951-3590. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2019.1632089>
- 81) RAFIQUE, SAIMA a ALAN H. DECHERNEY. Medical Management of Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [online]. 2017, **60**(3), 485-496 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000292. ISSN 0009-9201. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00003081-201709000-00005>
- 82) REVEL, Ariel. Defective endometrial receptivity. *Fertility and Sterility* [online]. 2012, **97**(5), 1028-1032 [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028212003779>
- 83) RIAZI, Hedyeh, Najmeh TEHRANIAN, Saeideh ZIAEI, Easa MOHAMMADI, Ebrahim HAJIZADEH a Ali MONTAZERI. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Women's Health* [online]. 2015, **15**(1) [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.1186/s12905-015-0196-z. ISSN 1472-6874. Dostupné z: <http://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-015-0196-z>
- 84) ROLLA, Edgardo. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research* [online]. 2019, **8** [cit. 2020-03-10]. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1. ISSN 2046-1402. Dostupné z: <https://f1000research.com/articles/8-529/v1>

- 85) ROMERO, Roberto, Juan Pedro KUSANOVIC, Tinnakorn CHAIWORAPONGSA a Sonia S. HASSAN. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2011, **25**(3), 313-327 [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006. ISSN 15216934. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411000435>
- 86) ŘEŽÁBEK, Karel a Radka POHLOVÁ. *Asistovaná reprodukce v ČR 2017* [online]. Praha 2: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním registrem asistované reprodukce, 2017 [cit. 2020-05-25]. ISBN 978-80-7472-182-3.
- 87) SANCHEZ, Ana M., Luca PAGLIARDINI, Greta C. CERMISONI, et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics* [online]. 2020, **10**(2) [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.3390/diagnostics10020083. ISSN 2075-4418. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/2/83>
- 88) SANCHEZ, Ana Maria, Valeria Stella VANNI, Ludovica BARTIROMO, Enrico PAPALEO, Eran ZILBERBERG, Massimo CANDIANI, Raoul ORVIETO a Paola VIGANÒ. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *Journal of Ovarian Research* [online]. 2017, **10**(1), 43 [cit. 2020-04-12]. DOI: 10.1186/s13048-017-0341-4. ISSN 1757-2215. Dostupné z: <http://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-017-0341-4>
- 89) SANTULLI, Pietro, Louis MARCELLIN, Claudia TOSTI, Sandrine CHOUZENOUX, Olivier CERLES, Bruno BORGHESE, Frédéric BATTEUX a Charles CHAPRON. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? *Expert Opinion on Therapeutic Targets* [online]. 2015, **19**(11), 1465-1483 [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.1517/14728222.2015.1090974. ISSN 1472-8222. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728222.2015.1090974>
- 90) SANTULLI, Pietro, Louis MARCELLIN, Sophie MENARD, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Human Reproduction* [online]. 2016, **31**(5), 1014-1023 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1093/humrep/dew035. ISSN 0268-1161. Dostupné z: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dew035>

- 91) SARASWAT, L, DT AYANSINA, KG COOPER, S BHATTACHARYA, D MILIGKOS, AW HORNE a S BHATTACHARYA. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2016, **124**(3), 444-452 [cit. 2020-04-23]. DOI: 10.1111/1471-0528.13920. ISSN 1470-0328. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.13920>
- 92) SENAPATI, SUNEETA a KURT BARNHART. Managing Endometriosis-associated Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [online]. 2011, **54**(4), 720-726 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182353e06. ISSN 0009-9201. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003081-201112000-00022>
- 93) SENAPATI, Suneeta, Mary D. SAMMEL, Christopher MORSE a Kurt T. BARNHART. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and Sterility* [online]. 2016, **106**(1), 164-171.e1 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216610440>
- 94) SHAHROKH TEHRANI NEJAD, Ensieh, Batool HOSEIN RASHIDI, Atefeh LARTI, Zahra EZABADI, Nadia JAHANGIRI a Elham AZIMI NEKOO. The outcome of in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection in endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* [online]. 2009, **7**(1), 1-5 [cit. 2020-05-04]. ISSN 2476-3772. Dostupné z: <http://journals.ssu.ac.ir/ijrmnew/article-1-139-en.pdf>
- 95) SHEN, Minghui, Ya GAO, Xueni MA, et al. Hormonal biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Medicine* [online]. 2018, **97**(42) [cit. 2020-03-14]. DOI: 10.1097/MD.00000000000012898. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201810190-00080>
- 96) SINAI, Ninet, Katherine PLUMB, Louise COTTON, Ann LAMBERT, Stephen KENNEDY, Krina ZONDERVAN a Pamela STRATTON. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and Sterility* [online]. 2008, **89**(3), 538-545 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.069. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028207007911>

- 97) SINGH, Abhay K., Ratna CHATTOPADHYAY, Baidyanath CHAKRAVARTY a Koel CHAUDHURY. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reproductive Toxicology* [online]. 2013, **42**, 116-124 [cit. 2020-04-11]. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.08.005. ISSN 08906238. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623813003420>
- 98) SINGH, Abhay Kumar, Mainak DUTTA, Ratna CHATTOPADHYAY, Baidyanath CHAKRAVARTY a Koel CHAUDHURY. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. 2016, **33**(10), 1363-1372 [cit. 2020-04-12]. DOI: 10.1007/s10815-016-0782-5. ISSN 1058-0468. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-016-0782-5>
- 99) STILLEY, Julie A. W., Julie A. BIRT a Kathy L. SHARPE-TIMMS. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell and Tissue Research* [online]. 2012, **349**(3), 849-862 [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1007/s00441-011-1309-0. ISSN 0302-766X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00441-011-1309-0>
- 100) SURREY, Eric S. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. *BioMed Research International* [online]. 2015, **2015**, 1-8 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1155/2015/482959. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/482959/>
- 101) TANBO, Tom a Peter FEDORCSAK. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2017, **96**(6), 659-667 [cit. 2020-04-17]. DOI: 10.1111/aogs.13082. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aogs.13082>
- 102) THOMASSIN-NAGGARA, I., S. BENDIFALLAH, P. ROUSSET, M. BAZOT, M. BALLESTER a E. DARAI. Performances et critères de qualité de l'IRM, du colo-scanner, de l'entéro IRM/CT pour le diagnostic d'endométriose pelvienne, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [online]. 2018, **46**(3), 177-184 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.02.023. ISSN 24687189. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S24687189183005522020-03-21>. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.02.023. ISSN 24687189.

- 103) TOSTI, Claudia, Antonella BISCIONE, Giuseppe MORGANTE, Giuseppe BIFULCO, Stefano LUISI a Felice PETRAGLIA. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. 2017, **209**, 61-66 [cit. 2020-03-29]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032. ISSN 03012115. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211516302500>
- 104) TRÁVNÍK, Pavel. Moderní tendence ve stimulaci ovarií. *Prakt. lékařem.* [online]. 2015, **11**(4), 12-125 [cit. 2020-05-25]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2015/04/02.pdf>
- 105) VAN DER HOUWEN, Lisette E.E., Anneke M.F. SCHREURS, Roel SCHATS, Martijn W. HEYMANS, Cornelis B. LAMBALK, Peter G.A. HOMPES a Velja MIJATOVIC. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 2014, **28**(5), 590-598 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.01.005. ISSN 14726483. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648314000571>
- 106) VASSILOPOULOU, Loukia, Michail MATALLIOTAKIS, Maria ZERVOU, Charoula MATALLIOTAKI, Demetrios SPANDIDOS, Ioannis MATALLIOTAKIS a George GOULIELMOS. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. 2018, **16**(2), 1043-1051 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.3892/etm.2018.6307. ISSN 1792-0981. Dostupné z: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6307>
- 107) VERCELLINI, Paolo, Paola VIGANÒ, Edgardo SOMIGLIANA a Luigi FEDELE. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* [online]. 2014, **10**(5), 261-275 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255. ISSN 1759-5029. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2013.255>
- 108) VIGANO, Paola, Laura CORTI a Nicola BERLANDA. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertility and Sterility* [online]. 2015, **104**(4), 802-812 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030. ISSN 00150282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028215018762>
- 109) WARREN, Laura A., Andrew SHIH, Susana Marquez RENTEIRA, et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Molecular*

- Medicine* [online]. 2018, **24**(1) [cit. 2020-03-14]. DOI: 10.1186/s10020-018-0009-6. ISSN 1076-1551. Dostupné z: <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10020-018-0009-6>
- 110) XUZI, Cai, Yan WANG a Xuefeng WANG. Influence of combined use of GnRHa on the rate of clinical pregnancy after conservative laparoscopic treatment of endometriosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* [online]. 2018, **8**(5), 596–600. [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.15. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6743896>
- 111) YANG, Puyu, Yang WANG, Zhangxin WU, Ningning PAN, Liying YAN a Caihong MA. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2019, **17**(1) [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.1186/s12958-019-0463-1. ISSN 1477-7827. Dostupné z: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0463-1>
- 112) YODER, Nicole, Reshef TAL a J. Ryan MARTIN. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer: a case report and systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. 2016, **14**(1) [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.1186/s12958-016-0201-x. ISSN 1477-7827. Dostupné z: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0201-x>
- 113) ZHANG, Haiyan, Zhen ZHANG, Guang LI, Surong WANG, Shiqian ZHANG a Beibei XIE. Association of FCRL3 Genetic Polymorphisms With Endometriosis-Related Infertility Risk. *Medicine* [online]. 2015, **94**(35) [cit. 2020-04-15]. DOI: 10.1097/MD.0000000000001168. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201509010-00009>



## Seznam zkratek

% – procenta

< – méně než

> – více než

± – plus mínus

$\alpha$  – alfa

$\beta$  – beta

AMH – antimüllerian hormon

ART – asistované reprodukční technologie

cAMP – cyklický 3',5'-adenosinmonofosfát

CEC – cirkulující endometriální buňky

CO<sub>2</sub> – oxid uhličitý

COC – Kombinovaná orální kontracepce

COX – Cyklooxygenáza

CT – počítačová tomografie

DIE – hluboká infiltrující endometrióza

DNA – deoxyribonukleová kyselina

E1 – estron

E2 – estradiol

EFI – index plodnosti

ET – přenos čerstvého embrya

FF – folikulární tekutina

FPT – technologie na zachování plodnosti

FSH – folikul stimulační hormon

GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů

GnRH – hormon uvolňující gonadotropin

GnRHa – GnRH analoga

IA – Inhibitory aromatáz

ICAM-1 - intercelulární adhézní molekula 1

ICSI – intracytoplazmatická injekce spermií

IL – interleukin

IUGR – intrauterinní růstová restrikce

IUI – intrauterinní inseminace

IVF – in vitro fertilizace

KET – přenos zrazeného embrya

KIR – zabijácké imunoglobulinové receptory

LFA1 – antigenu spojeného s lymfocytovými funkcemi 1

LH – luteinizační hormon

LUNA – laparoskopická ablace uterinního nervu

MDA – malondialdehyd

ME – menstruační tekutinu

MRI – Nukleární magnetická rezonance

NK – přirozené zabijácké buňky

NOS – syntézu oxidu dusnatého

NSAID – Nesteroidní antiflogistika

OTCP – kryokonzervace tkáně vaječnicků

PF – peritoneální tekutina

PG – prostaglandin

PP14 – placentárního proteinu 14

PROM – předčasný odtok plodové vody

rASRM – revidovaná americké společnosti pro reprodukční medicínu

RR – Relativní riziko

SERM – Selektivní modulátory estrogenových receptorů

SPRM – Selektivní modulátory progesteronového receptoru

SUP – superficiální peritoneální endometrióza

TATI – inhibitor trypsinu asociovaný s nádorem

TAU – transabdominální ultrazvuk

TNFa – faktor tumorové nekrózy-a

TRU – transrektální ultrazvuk

TVS – transvaginální ultrazvuk

TZN. – to znamená

VAS – vizuální analogová stupnice

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

ZP – zony pellucidy

## **Seznam tabulek a grafů**

**Tabulka 1:** Věk respondentek

**Tabulka 2:** Parita

**Tabulka 3:** Délka menstruačního cyklu

**Tabulka 4:** Délka menstruace

**Tabulka 5:** Prodělané operace

**Tabulka 6:** Prodělané spontánní potraty

**Tabulka 7:** Výskyt extrauterinního těhotenství

**Tabulka 8:** Diagnostika endometriózy

**Tabulka 9:** Stupně endometriózy

**Tabulka 10:** Délka snahy o početí

**Tabulka 11:** IUI

**Tabulka 12:** ET

**Tabulka 13:** KET

**Tabulka 14:** Spontánní těhotenství

**Tabulka 15:** Potraty podle stupně endometriózy

**Tabulka 16:** Potraty – spojené stupně

**Tabulka 17:** Souvislost stupně endometriózy a extrauterinního těhotenství

**Tabulka 18:** Celková délka snahy o početí podle stupně endometriózy

**Tabulka 19:** Celková délka snahy o početí – spojené stupně

**Tabulka 20:** Celková délka snahy o početí podle léčby endometriózy

**Tabulka 21:** Úspěšné metody IVF podle stupně endometriózy

**Tabulka 22:** Počet cyklů IVF a stupně endometriózy

**Graf 1:** Četnost porodů

**Graf 2:** Prodělané operace

**Graf 3:** Prodělané spontánní potraty

**Graf 4:** Rok diagnostikování endometriózy

**Graf 5:** Léčba endometriózy

**Graf 6:** Po jaké metodě ART respondentky otěhotněly

**Graf 7:** Počet cyklů IVF

**Graf 8:** Potraty podle stupně endometriózy

**Graf 9:** Souvislost stupně endometriózy a extrauterinního těhotenství

**Graf 10:** Celková délka snahy o početí podle stupně endometriózy

**Graf 11:** Celková délka snahy o početí podle léčby

**Graf 12:** Úspěšné metody IVF

**Graf 13:** Počet cyklů IVF

## **Seznam příloh**

Příloha 1: Klasifikace endometriózy podle rASRM


Příloha 2: Klasifikace endometriózy Enzian

Příloha 3: Hodnocení EFI

Příloha 4: Souhlas s realizací výzkumu v IVF Clinic a.s Olomouc

Příloha 5: Souhlas etické komise s výzkumem

Příloha 1: Klasifikace endometriózy podle rASRM



**THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

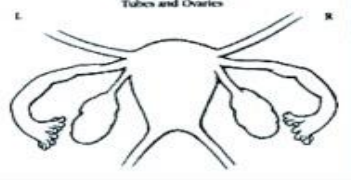
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R. Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L. Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBSTRUCTION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/5-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L. Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R. Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L. Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16


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

Additional Endometriosis \_\_\_\_\_ Associated Pathology \_\_\_\_\_

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries




To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



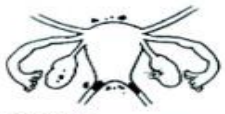
**EXAMPLES & GUIDELINES**

**STAGE I (MINIMAL)**




PERITONEUM  
Superficial Endo - 1-5cm - 2  
R. OVARY  
Superficial Endo - < 1cm - 1  
Filmy Adhesions - < 1/3 - 1  
TOTAL POINTS - 4

**STAGE II (MILD)**




PERITONEUM  
Deep Endo - > 3cm - 6  
R. OVARY  
Superficial Endo - < 1cm - 1  
Filmy Adhesions - < 1/3 - 1  
L. OVARY  
Superficial Endo - < 1cm - 1  
TOTAL POINTS - 9

**STAGE III (MODERATE)**




PERITONEUM  
Deep Endo - > 5cm - 6  
CULDESAC  
Partial Obliteration - 4  
L. OVARY  
Deep Endo - 1-5cm - 16  
TOTAL POINTS - 20

**STAGE III (MODERATE)**



PERITONEUM  
Superficial Endo - > 5cm - 5  
R. TUBE  
Filmy Adhesions - < 1/3 - 1  
R. OVARY  
Filmy Adhesions - < 1/3 - 1  
L. TUBE  
Dense Adhesions - < 1/3 - 16\*  
L. OVARY  
Deep Endo - < 1cm - 4  
Dense Adhesions - < 1/3 - 4  
TOTAL POINTS - 29


**STAGE IV (SEVERE)**



PERITONEUM  
Superficial Endo - > 5cm - 5  
L. OVARY  
Deep Endo - 1-5cm - 32\*\*  
Dense Adhesions - < 1/3 - 8\*\*  
L. TUBE  
Dense Adhesions - < 1/3 - 8\*\*  
TOTAL POINTS - 51

\*Point assignment changed to 16  
\*\*Point assignment doubled

**STAGE IV (SEVERE)**



PERITONEUM  
Deep Endo - > 5cm - 6  
CULDESAC  
Complete Obliteration - 40  
R. OVARY  
Deep Endo - 1-5cm - 16  
Dense Adhesions - < 1/3 - 4  
L. TUBE  
Dense Adhesions - > 2/3 - 16  
L. OVARY  
Deep Endo - 1-5cm - 16  
Dense Adhesions - > 2/3 - 16  
TOTAL POINTS - 114

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 7). A 4cm deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

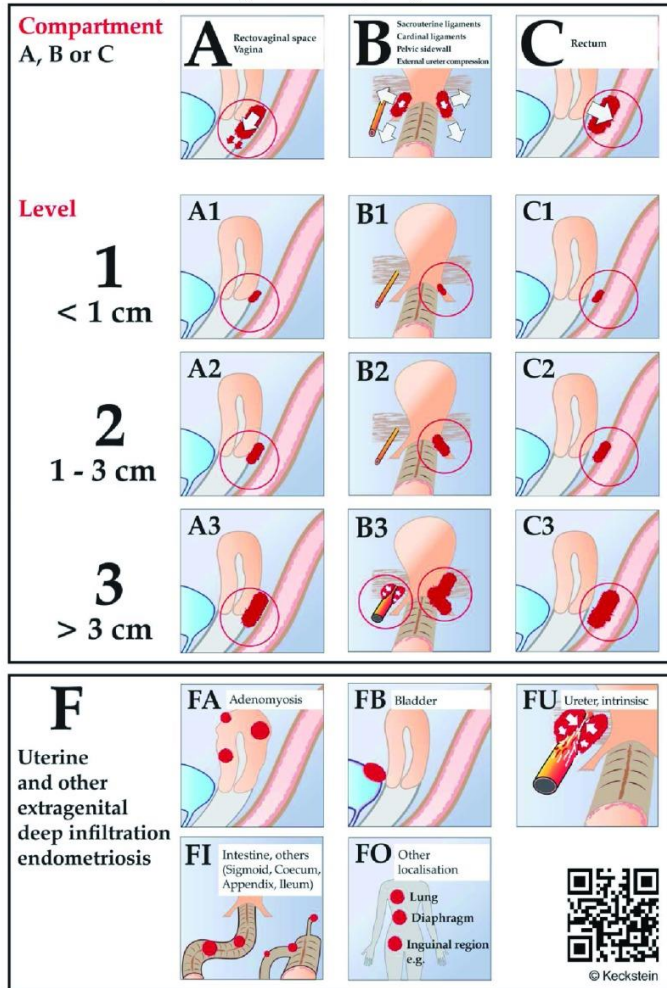
In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. \* Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc. should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Příloha 2: Klasifikace endometriózy Enzian

**ENZIAN 2012**

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)





Příloha 3: Hodnocení EFI

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

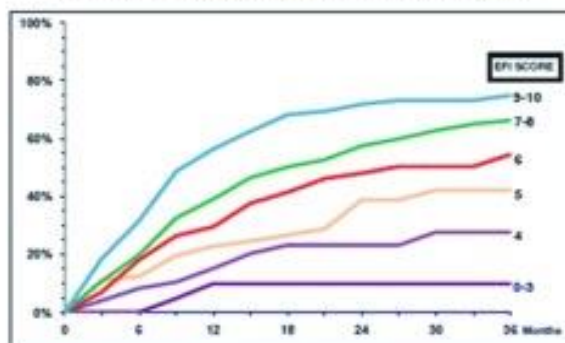
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	Left	+	Right	=	LF Score
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>

### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
<b>Age</b>	If age is ≤ 35 years	2	<b>LF Score</b>	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
<b>Years Infertile</b>	If years infertile is ≤ 3	2	<b>AFS Endometriosis Score</b>				
	If years infertile is > 3	0	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1			
<b>Prior Pregnancy</b>	If there is a history of a prior pregnancy	1	If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0			
	If there is no history of prior pregnancy	0	<b>AFS Total Score</b>				
<b>Total Historical Factors</b>			<b>Total Surgical Factors</b>				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input style="border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

### ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Příloha 4: Souhlas s realizací výzkumu v IVF Clinic a.s Olomouc

**Žádost o povolení výzkumného šetření**

Vážený pane doktore,

Jmenuji se Eliška Berkovcová a jsem studentkou 2. ročníku oboru Intenzivní péče v porodní asistenci na fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Obracím se na vás s žádostí o vyjádření souhlasu s realizací výzkumného šetření v IVF clinic a.s Olomouc. Data budou využita ke zpracování praktické části diplomové práce s názvem „Endometrióza a její vliv na plodnost, výsledky IVF a komplikace v I. trimestru“. Data budou získávána retrospektivně z dokumentací. Se získanými daty budu zacházet dle platných etických norem.

Děkuji za kladné vyjádření.

Bc. Eliška Berkovcová

Souhlasím

Nesouhlasím

.....

.....

Příloha 5: Souhlas etická komise s výzkumem



Fakulta  
zdravotnických věd

UPOL-28681/1040-2019

Vážená paní  
Bc. Eliška Berkovcová

2019-11-02

Vyjádření Etické komise FZV UP

Vážená paní bakalářko,

na základě Vaší Žádosti o stanovisko Etické komise FZV UP byla Vaše výzkumná část diplomové práce posouzena a po vyhodnocení všech zaslaných dokumentů Vám sdělujeme, že diplomové práci s názvem „**Komplikace u žen s endometriózou v průběhu těhotenství, porodu a porodního období**“, jehož jste hlavní řešitelkou, bylo uděleno

**souhlasné stanovisko Etické komise FZV UP .**

S pozdravem,

Mgr. Lenka Mazalová, Ph.D.  
předsedkyně  
Etické komise FZV UP

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
Fakulta zdravotnických věd  
Etická komise  
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Fakulta zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci  
Hněvotínská 3 | 775 15 Olomouc | T: 585 632 880  
[www.fzv.upol.cz](http://www.fzv.upol.cz)