

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI



Rezumatul tezei de doctorat

**Endometrioza non-obstructivă și
infertilitatea. Studiul implicării unor
markeri biologici**

Doctorand: GICĂ Nicolae

Conducător științific: Prof. Dr. PELTECU Gheorghe

București 2017

CUPRINS

I.	PARTEA GENERALĂ	1
	I.1 Considerații istorice	1
	I.2 Endometrioza; considerații generale	
	I.2.1 Definiție și incidență	1
	I.2.2 Clasificarea endometriozei pelvine	1
	I.2.3 Metode de diagnostic în endometrioză.....	2
	I.3 Endometrioza și infertilitatea	
	I.3.1 Incidență și cauzalitate	2
	I.3.2 Mecanisme etiopatogenice	2
	I.3.3 Tratatamentul endometriozei și al infertilității.....	2
	I.4 Sisteme de clasificare în endometrioză	3
	I.5 Endometrioza non-obstructivă	3
	I.6 Markerii biologici în endometrioză	3
II.	PARTEA SPECIALĂ	4
	II.1 Aspecte generale	4
	II.2 Scopul studiului	4
	II.3 Obiectivele studiului	4
	II.4 Metodologie generală	
	II.4.1 Designul studiului	5
	II.4.2 Selecția pacienților.....	5
	II.4.3 Evaluarea preoperatorie și metodologia evaluării leziunilor	6
	II.4.4 Recoltarea și prelucrarea probelor	7
	II.5 Analiza statistică	7

II.6 CA-125 biomarker pentru endometrioza non-obstructivă	
II.6.1 Introducere	8
II.6.2 Metodologie specială	8
II.6.3 Rezultate	8
II.6.4 Discuții	14
II.6.5 Concluzii	16
II.7 IL6 și IL8 biomarker pentru endometrioza non-obstructivă	
II.7.1 Introducere	18
II.7.2 Metodologie specială	18
II.7.3 Rezultate	18
II.7.4 Discuții	22
II.7.5 Concluzii	25
II.8 Concluzii finale	27
BIBLIOGRAFIE	29

I. Considerații istorice

Endometrioza reprezintă o maladie cu simptomatologie cronică, invalidantă, cu impact negativ asupra calității vieții pacientelor, simptomatologie ce a fost descrisă încă din secolul al XVIII lea și care a fost intens studiată, atribuidu-se diferite titulaturi dar care în esență descriu aceeași boală.

Privind istoria acestei maladii putem concluziona că, ceea ce numim în medicina contemporană boală endometriozică, la începuturi, a fost descrisă drept adenomioză externă, endometrioame ovariene și endometrioză peritoneală. Trecerea timpului și cercetarea aprofundată au dus la concluzia că, de fapt, toate aceste fenotipuri sunt rezultatul aceluiași proces patologic [1].

I.2 Endometrioza; considerații generale

1.2.1 Definiție și incidență

Endometrioza reprezintă o maladie cronică foarte frecventă în rândul femeilor aflate la vârstă reproductivă și care, prin simptomatologia sa, afectează calitatea vieții, integrarea socială și dezvoltarea profesională a pacientelor.

Incidența maximă a bolii apare în jurul vârstei de 27 de ani, mai frecvent la femeile caucaziene și cu statut economic și social ridicat, care obțin sarcini la o vârstă de peste 35 de ani [2,3]. Incidența exactă diferă în funcție de regiunea geografică, de statutul social al populației studiate precum și de accesul pacientelor la servicii medicale specializate.

1.2.2 Clasificarea endometriozei pelvine

În funcție de permeabilitatea tubară endometrioza poate fi clasificată în: endometrioză obstructivă (trompe nepermeabile) și non-obstructivă (când trompele sunt permeabile). Încă din 1997 J. Donnez et al. stabilesc existența a trei tipuri de leziuni de endometrioză pelvină și anume: endometrioză endometrioză peritoneală, endometrioză ovariană și endometrioză profundă sau endometrioza de lamă rectovaginală [4].

1.2.3 Metode de diagnostic în endometrioză

Standardul de diagnostic al endometriozei este reprezentat de vizualizarea directă a leziunilor prin laparoscopie și din ce în ce mai puțin frecvent prin laparotomie. Odată cu dezvoltarea societății și creșterea calității vieții, femeile sunt tot mai frecvent diagnosticate cu această boală. Explorările paraclinice frecvent utilizate în diagnosticul endometriozei sunt reprezentate de: ecografia endovaginală, rezonanța magnetică nucleară și markerii biologici nespecifici, în cercetare precum: CA125, TNF- α (tumor necrosis factor) și Interleukina 1,6,8.

I.3 Endometrioza și infertilitatea

1.3.1 Incidență și cauzalitate

Există multe controverse cu privire la ipoteza că endometrioza cauzează infertilitate sau subfertilitate [5]. Endometrioza poate cauza infertilitate prin multiple mecanisme dintre care amintim modificarea anatomiei pelvine prin formarea de aderențe extensive.

1.3.2 Mecanisme etiopatogenice

Mecanismele prin care endometrioza cauzează subfertilitate sunt incerte. Deși puțin cunoscute, există câteva mecanisme care ar putea să influențeze fertilitatea la pacientele cu endometrioză: distorsiunea anatomiei locale pelvine, alterarea funcției peritoneului, alterarea funcției hormonale și a funcției mediate celular, anomaliile endocrine și de ovulație, implantare defectuoasă, calitatea ovocitară și embrionară, anomaliile de transport uterotubar și alterarea contractilității uterine

1.3.3 Tratamentul endometriozei și al infertilității

Tratamentul endometriozei asociată cu infertilitate este controversat. Endometrioza poate necesita tratament chirurgical, medical sau combinat pentru controlul bolii, în vederea suprimării simptomatologiei dureroase, a dismenoreei precum și pentru controlul celorlalte simptome asociate endometriozei.

I.4 Sisteme de clasificare în endometrioză

Clasificarea endometriozei se bazează pe o înregistrare și cuantificare intraoperatorie a leziunilor, cu diferențierea leziunilor superficiale și profunde. În momentul actual este unanim acceptată clasificarea revizuită a Societății Americane de Medicină Reproductivă (ASRM) [2,6]. Această clasificare, cea mai utilizată de clinicile de profil clasifică endometrioza în: endometrioză minimă, endometrioză ușoară, endometrioză moderată și endometrioză severă

I.5 Endometrioza non-obstructivă

Endometrioza non-obstructivă se referă la pacientele cu endometrioză, dar care prezintă trompe uterine permeabile. În cazul lucrării de față permeabilitatea trompelor a fost testată prin proba de cromopertubație realizată în timpul laparoscopiei. O altă metodă eficientă pentru testarea caracterului obstructiv al salpingelor este reprezentată fertiloscopie prin examinare transhisteroscopică sau prin histerosalpingografie.

I.6 Markerii biologici în endometrioză

Cel mai accesibil test diagnostic ar putea fi reprezentat de un biomarker identificat din sângele periferic, având avantajul de a fi accesibil și ușor de recoltat. Astfel de biomarkeri pentru endometrioză ar putea fi: glicoproteine (CA-125, CA-19-9, VEGF, Anexina V, Glicodelin A, Folistatin), factori de creștere, hormoni, fragmente proteice de proveniență imună și factorii de angiogeneză.

Contribuții personale

II.1 Aspecte generale

Endometrioza reprezintă o patologie care a atras, de-a lungul timpului, cercetări intense și a căror rezultate nu au reușit să devină edificatoare în stabilirea unor metode exacte de diagnostic și de tratament. Diagnosticul paraclinic, non-invaziv al endometriozei non-obstructive care asociază disfuncția fertilității rămâne în continuare un subiect cu puține informații demonstrate științific. Rezultatele cercetărilor din literatură nu au putut identifica un test diagnostic ideal, non-invaziv, din sângele periferic al pacientelor, care să prezinte specificitate sau sensibilitate mare pentru endometrioza.

II.2 Scopul studiilor

După observațiile din activitatea clinică, precum și după cercetarea datelor din literatură cu privire la testele existente pentru diagnosticul non-invaziv al endometriozei, am realizat necesitatea unui test care să evalueze variația unor biomarkeri, individuali sau în combinație pentru predicția infertilității asociate endometriozei non-obstructive. În stadiul actual al cunoașterii nu există teste paraclinice valide, cu dozare din sângele periferic pentru predicția fertilității la pacientele cu endometrioza [7,8].

Scopul principal al cercetării este identificarea unui test diagnostic non-invaziv, din sângele periferic, care să fie specific pentru endometrioza non-obstructivă și care să prezică infertilitatea pacientelor.

II.3 Obiectivele studiului

Obiectivele cercetării au fost atent alese în scopul stabilirii unui grup de teste diagnostice pentru endometrioza non-obstructivă care să prezică infertilitatea asociată. Mi-am propus investigarea utilității unui grup de markeri biologici (IL6, IL8, CA 125) individual și în combinație ca și biomarkeri pentru prezicerea fertilității pacientelor cu endometrioza non-obstructive. Datorită faptului că nu sunt disponibile date exacte în ceea ce privește diagnosticul non-invaziv pe baza dozării biomarkerilor mi-am propus:

- selecția biomarkerilor care pot deveni, după validare, teste diagnostice pentru endometrioza non-obstructivă ce asociază infertilitate;
- corelația valorilor biomarkerilor în funcție de fertilitatea pacientelor;
- corelația valorilor acestora cu stadiul bolii endometriotice;
- caracterizarea pacientelor infertile cu endometrioza non-obstructivă;
- identificarea de metode de depistare precoce a infertilității la pacientele cu endometrioza non-obstructivă;

II.4 Metodologie generală

II.4.1 Designul studiului

Cercetarea are la bază două studii prospective, nonrandomizate, unicentrice, triale clinice de tip "case control" care s-au desfășurat în perioada 2014 – 2017 în Spitalul Clinic de Obstetrică Ginecologie Filantropia București. Pacientele înrolate în studii au fost recrutate din rândul pacientelor supuse unei laparoscopii/laparotomii pentru infertilitate, endometrioza sau sindrom algic pelvin și la care intraoperator s-au decelat leziuni endometriotice.

Studiile au primit avizul Comisiei de Etică Medicală a Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Filantropia București, în clinicile caruia s-a desfășurat cercetarea.

Pacientele cu endometrioza spitalizate au fost consiliate cu privire la recoltarea sângelui periferic, au semnat consimțământul informat după care toate datele anamnestice, clinice și paraclinice au fost introduse în baza de date. Sângele a fost recoltat concomitent cu cel destinat analizelor uzuale preoperatorii după care a urmat prelucrarea lui conform protocolului impus de laborator.

II.4.2 Selecția pacientelor

Selecția pacientelor a respectat criteriile de includere și de excludere, stabilite de la începutul studiului.

Criteria de includere:

- paciente care au suferit o laparoscopie pentru endometrioza și care au avut permeabilitate tubara normala
- paciente cu infertilitate, teste hormonale normale, ovulatie prezenta.
- paciente de vârstă fertilă (20-45 ani)

Criteria de excludere:

- paciente care nu au suferit o intervenție chirurgicală în urmă cu cel puțin 3 luni de zile sau paciente cu boală inflamatorie pelvină
- alte afecțiuni în momentul recoltării probelor.
- Paciente care au refuzat participarea la studiu

Diagnosticul endometriozei non-obstructive a fost realizat clinic, paraclinic și confirmat intraoperator prin vizualizarea directă a leziunilor endometriotice. Biopsia nu a fost obligatorie, prezența leziunilor fiind patognomonică. Permeabilitatea tubară cel puțin unilaterală a fost confirmată prin proba de cromopertubație, care a fost efectuată tuturor pacientelor incluse în studiu.

Au fost selectate 152 paciente cu endometrioză non-obstructivă, 116 paciente în studiul 1 și 36 în studiul 2.

II.4.3 Evaluarea preoperatorie și metodologia evaluării leziunilor

Pacientele înrolate în studiu au fost evaluate preoperator anamnestice, clinice și paraclinice.

Anamneza a înregistrat detaliile demografice, antecedentele personale fiziologice și patologice ale pacientei. Evaluarea clinică preoperatorie a constat în examenul general pe aparate și sisteme și examenul local, ginecologic, cu identificarea semnelor specifice bolii endometriotice. Evaluarea paraclinică a fost obișnuită, specifică intervențiilor pentru infertilitate, cu hemoleucogramă, coagulogramă, uree și creatinină și sumar de urină.

Evaluarea ecografică a avut un rol esențial fiind atent realizată, pentru detectarea unor patologii care provoacă infertilitate, altele decât endometrioza.

II.4.4 Recoltarea și prelucrarea probelor

Recoltarea probelor de sânge periferic s-a realizat după acordul pacientei de participare la studiu și semnarea consimțământului informat. Recoltarea s-a realizat în ziua premergătoare intervenției chirurgicale, înainte de administrarea oricărui medicament. Întreg procesul s-a realizat conform protocolului laboratorului.

II.5 Analiza statistică

Pe baza informațiilor culese din foile de observație și din determinările paraclinice, s-a alcătuit o bază de date în Excel 2010. Datele au fost prelucrate statistic folosind IBM SPSS 18.

II.6 CA-125 biomarker pentru endometrioza non-obstructivă asociată cu infertilitatea

II.6.1 Introducere

Diagnosticul endometriozei în mod frecvent este întârziat ani de zile, datorită simptomatologiei nespecifice și necesității intervenției chirurgicale pentru stabilirea diagnosticului.

Studii care au testat nivelul de CA125 la femeile cu endometrioză, fără a lua în considerare gradul de obstrucție au demonstrat o sensibilitate și o specificitate de 54% respectiv 91% (<0.001) [9]. Plecând de la datele din literatură, mi-am imaginat studiul de față care va evalua valoarea CA-125 ca biomarker pentru endometrioza non-obstructivă în funcție de fertilitatea pacientelor.

Scopul principal al studiului este identificarea unui test diagnostic non-invaziv, din sângele periferic, care să fie specific pentru endometrioză și care să prezică infertilitatea

II.6.2 Metodologie specială

După aplicarea criteriilor de includere și excludere în studiu 116 paciente cu endometrioza non-obstructivă au fost înrolate în studiu. Toate pacientele au avut endometrioză non-obstructivă obiectivată prin proba de cromopertubație intraoperatorie. Modul de abord chirurgical a fost preponderent prin laparoscopie, din cele 116 paciente, numai 3 (2,58%) au suferit conversie la laparotomie din cauza dificultăților tehnice (aderențe intime ale structurilor pelvine cu colonul sigmoid), restul de 113 (97,41%) fiind operate laparoscopic.

II.6.3 Rezultate

Studiul cuprinde 116 paciente cu endometrioză non-obstructivă. În ceea ce privește fertilitatea acestora ele au fost împărțite astfel: 22 paciente cu fertilitate necunoscută (18,96%), 54 paciente cu fertilitate păstrată (46,55%), 36 paciente cu infertilitate primară (31,03%), 4 paciente cu infertilitate secundară (3,44%)

S-au stabilit cele două grupuri, în funcție de statusul fertilității, în 2 grupuri: fertile și infertile (cu infertilitate primară, respectiv secundară) după ce au fost excluse pacientele pentru care acest status a fost necunoscut ($n = 22$).

Vârsta medie (\pm SD) a pacientelor fertile a fost de 36.69 (\pm 5.58), în timp ce vârsta medie (\pm SD) a celor cu infertilitate a fost 36.43 (\pm 4.56). În grupul pacientelor fertile, vârsta minimă a fost de 25 de ani, iar cea maximă de 45 de ani, valori similare observându-se și în grupul celor diagnosticate ca fiind infertile, acestea din urmă având o vârstă minimă de 26 de ani și o vârstă maximă de 45 de ani. Normalitatea distribuției valorilor vârstei în cele 2 grupuri a fost distribuită astfel: în grupul pacientelor fertile s-a obținut un $p = 0.085 > 0.05$ iar în grupul celor cu infertilitate un $p = 0.051 > 0.05$, ceea ce sugerează distribuții normale, aspect ce se poate observa și în graficele Q-Q următoare care urmează, cu aproximație, o linie dreaptă.

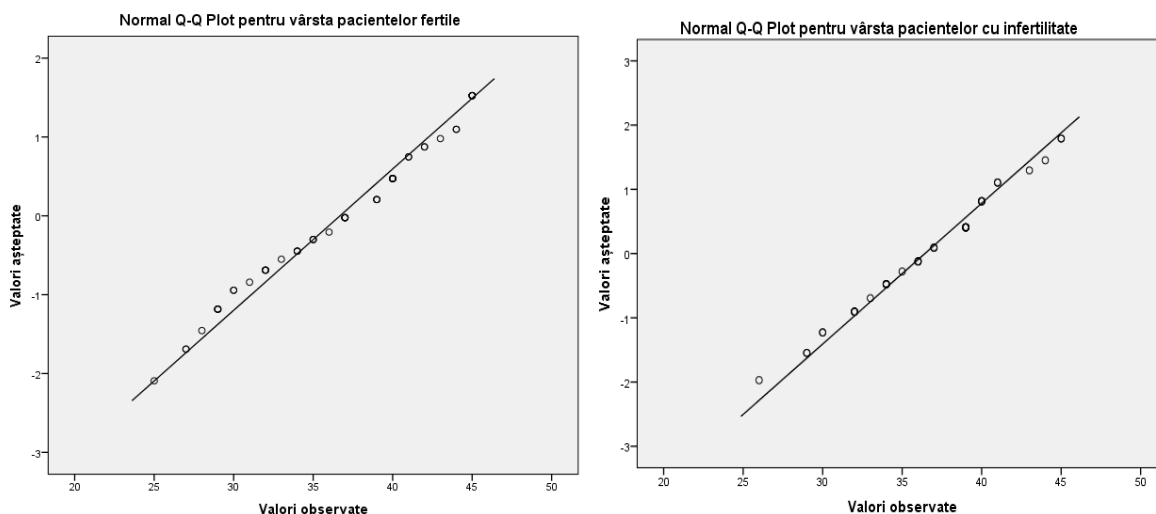


Figura 1 . Normalitatea distribuției valorilor vârstei

Normalitatea distribuțiilor ne permite utilizarea unui test Student pentru a compara diferența dintre vârstele medii în cele 2 grupuri. Nu au existat diferențe semnificative statistice între cele două grupuri în ceea ce privește vârsta pacientelor ($p = 0.81 > 0.05$).

Anamneza atentă a pacientelor incluse în studiu a relevat o serie de simptome specifice pentru boala endometriotică. Dintre pacientele interogate 22 (18,96%) au acuzat durere cronică pelvină, 61 (52,58%) dispareunie, 89 (76,7%) dismenoree dintre care 9 (7,75%) dismenoree gradul 1, 37 (31,89%) dismenoree gradul 2, 43 (37,06%) dismenoree gradul 3, 2 (1,72%) rectoragii și 11 (9,48%) simptomatologie iritativă urinară.

Pacientele recrutate în studiu au prezentat următoarele tipuri de leziuni: leziuni superficiale ale peritoneului vezico-uterin 47 paciente (40,51%), leziuni superficiale situate la nivelul fosetei ovariene 43 paciente (37,06%), leziuni situate la nivelul ligamentelor sacrouterine 71 paciente (61,2%), leziuni situate la nivel ovarian (inclusiv endometriomele) 39 paciente (33,62%), leziuni la nivel vezical – mici noduli vezicali 8 paciente (6,89%), leziuni la nivel rectovaginal 7 paciente (6,03%) și leziuni cu alte localizări (diafragmatică, apendiculară etc.) 7 paciente (6,03%).

Se poate observa că cea mai frecventă localizare a leziunilor endometriotice se întâlnește la nivelul ligamentelor sacrouterine 61,2%, fiind urmată de leziuni superficiale ale peritoneului vezico-uterin 40,51% și de leziunile ovariene 37,06%.

Localizarea leziunii	Număr paciente	Procent %
Leziuni ale peritoneului vezico-uterin	47	40,51
Leziuni situate la nivelul fosetei ovariene	43	37,06
Leziuni situate la nivelul ligamentelor sacrouterine	71	61,2
Leziuni situate la nivel ovarian	39	33,62
Leziuni la nivel vezical	8	6,89
Leziuni la nivel rectovaginal	3	2,58
Leziuni cu alte localizări	7	6,03

Tabelul 1. Leziuni endometriotice decelate intraoperator

Pacientele introduse în studiu au prezentat următoarele complicații: o pacientă (0,86%) operată pentru o leziune nodulară de lamă rectovaginală, la care s-a practicat excizia leziunii a dezvoltat peritonită imediat postoperator, o pacientă (0,86%) a dezvoltat hemoperitoneu postoperator, o pacientă (0,86%) a dezvoltat retenție urinară la suprimarea cateterului Foley și 2 paciente (1,72%) au necesitat re-intervenție. Din datele studiului se poate

observa că riscul de complicații este mai mare la pacientele ce prezintă leziuni ce interesează tubul digestiv, riscul de lezare a rectului fiind crescut la pacientele la care se practică excizia nodulilor de lamă rectovaginală.

Complicație	Număr paciente	Procent %
Peritonită	1	0,86
Fistulă rectovaginală	0	0
Hemoperitoneu	1	0,86
Fistula ureterală	0	0
Retenție urinară	1	0,86
Reintervenție	2	1,72

Tabelul 2. Complicații postoperatorii

Pacientele recrutate în studiul nostru au fost stadializate utilizând sistemul de scoring al ASRM după cum urmează: 15 paciente (12,93%) au fost încadrate în stadiul I, 57 paciente (49,13%) în stadiul II, 30 paciente (25,86%) în stadiul III și 14 paciente (12,06%) în stadiul IV de boală.

Stadiul ASMR	Numar paciente	Procent %
Stadiul I	15	12,93
Stadiul II	57	49,13
Stadiul III	30	25,86
Stadiul IV	14	12,06

Tabelul 3. Stadiualizarea pacientelor înrolate în studiu

Pacientele cu endometrioză non-obstructivă au fost împărțite în două grupuri în funcție de statusul de fertilitate: paciente fertile și paciente cu infertilitate (primară sau secundară). Pentru a testa dacă stadiul endometriozei a influențat fertilitatea pacientelor s-a realizat un tabel de contingență și s-a aplicat testul Chi-square. Astfel, în lotul de lucru, s-a observat că nu a existat o influență semnificativă statistic în ceea ce privește stadiul endometriozei asupra fertilității ($p = 0.83 > 0.05$).

Pacientele cu endometrioză non-obstructivă au fost clasificate în funcție de statusul fertilității în două grupuri: fertile și cu infertilitate (primară sau secundară). Pentru a putea compara valorile medii ale parametrului CA-125 între cele 2 grupuri, s-au explorat caracteristicile valorilor CA-125 pentru fiecare grup în parte.

În figura de mai jos se pot observa două valori extreme ale markerului, identificate prin asterisc și indicativul de poziție, precum și o valoare outlier, notată prin cerc și indicativul de poziție. În analizele ulterioare s-a decis păstrarea acestor valori extreme și outlier și aproximarea lor la valorile imediat următoare.

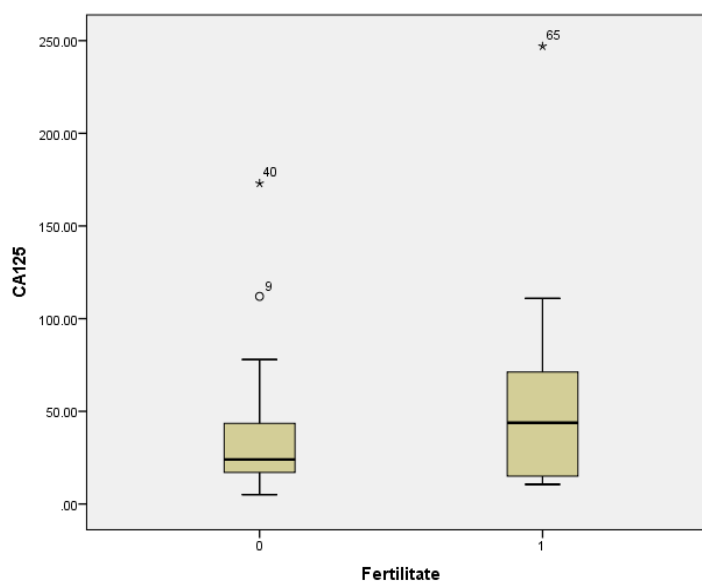


Figura 2. Caracteristicile valorilor CA-125 pentru cele două grupuri

În grupul pacienților fără probleme de fertilitate, media valorilor CA 125 (+/- SD) a fost de 31.43 (+/- 19.98) iar mediana de 24, în timp ce în grupul celor diagnosticate ca infertile, media (+/-SD) a fost de 45.99 (+/- 30.37) și mediana 43.8. Distribuția valorilor CA-125 în grupul pacienților fertile a fost una non-parametrică ($p = 0.00 < 0.05$) și parametrică pentru valorile markerului măsurate în grupul pacienților cu infertilitate (acest lucru se poate vizualiza în figurile corespunzătoare graficelor Q-Q).

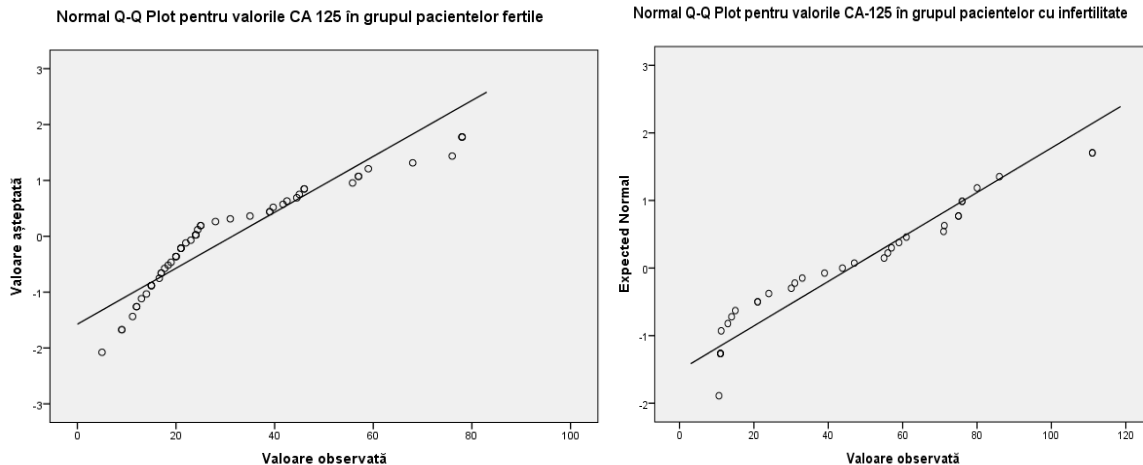


Figura 3. Graficele Q-Q ale celor două grupuri. Se poate observa că distribuția valorilor CA-125 în grupul pacientelor fertile a fost una non-parametrică ($p = 0.00 < 0.05$) și parametrică pentru valorile markerului măsurate în grupul pacientelor cu infertilitate

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între media valorilor CA-125 între cele două grupuri ($p = 0.00$). Magnitudinea acestei diferențe a fost apreciată prin calculul Cohen's $d = 0.57$, corespunzător unei mărimi a efectului moderate.

O analiză de regresie logistică a fost făcută pentru a vedea dacă pe baza unui model în care am inclus valorile CA-125 și vârsta, putem prezice statusul de fertilitate al unei paciente (fertilă/infertilă). Astfel, variația explicată pe baza modelului nostru în variabila dependentă (fertilitate/infertilitate) se află în intervalul cuprins între 7.7% și 10%.

Procentul de cazuri care au prezentat infertilitate și care au fost corect prezise de modelul nostru (Sensibilitatea) a fost de 68.75%, Procentul de cazuri care nu au prezentat infertilitate și care au fost corect prezise de modelul nostru (Specificitate) a fost de 61.90%, Procentul de cazuri corect prezise ca având infertilitate raportat la numărul total de cazuri prezise ca fiind infertile (Valoarea predictivă pozitivă) a fost de 84.61%, Procentul de cazuri corect prezise ca fiind fertile raportat la numărul total de cazuri prezise ca fiind fertile (Valoarea predictivă negativă) a fost de 39.39%. Variabila CA 125 a fost singura care a contribuit semnificativ statistic la acest model ($p = 0.01$), altfel spus creșterea acestui marker a fost asociată cu o creștere a probabilității de a fi diagnosticată cu infertilitate.

II.6.4 Discuții

Diagnosticul în stadii incipiente al endometriozei non-obstructive este dificil, simptomatologia fiind nespecifică și orientativă. Diagnosticul bazat pe biomarkeri identificabili în sângele periferic reprezintă metoda noninvazivă ideală, însă rezultatele pot fi ușor influențate de factori care nu țin de boală și care determină rezultate fals pozitive.

Cho et al. a fost primul care a sugerat în studiile lui retrospective că o asociere dintre valorile CA-125 și raportul neutrofile/limfocite (NLR) ar putea avea valoare diagnostică pentru endometrioză. Dozarea CA-125 a avut o sensibilitate de 55.8% respectiv o specificitate de 92.8%. Raportul neutrofile/limfocite o sensibilitate și o specificitate de 60%. Analiza combinată având o sensibilitate de 69.3% [10,11]. Studiul s-a bazat pe date retrospective, necesitând alte studii prospective pentru validare.

Dayangan et al. au cercetat utilitatea dozării IL8, CRP și raportului neutrofile limfocite cu scopul de a elabora un test diagnostic pentru endometrioză. Sensibilitatea și specificitatea globala pentru toate testele combinate a fost de 80.0% respectiv 86.0% utilizând valoare de 43.1 ca și „cut-off” pentru detecția endometriozei. Valorile CA-125 și IL8 au fost crescute pt stadiile mai avansate de endometrioză. În ceea ce privește IL8, ea a avut niveluri crescute la pacientele cu endometrioză, comparativ cu grupul control, nivelurile acesteia fiind colerate cu stadiul bolii. Exista date contradictorii în literatură în ceea ce privește dozarea acestor biomarkeri din sângele periferic pentru diagnosticul endometriozei [12,13,14].

Lermann et al. a testat CRP și hsCRP (high-sensitivity CRP) ca și marker pentru endometrioză, rezultatele nefiind semnificativ statistice, rezultatele fiind comparabile cu lotul de control. hsCRP prezintă valori crescute nespecific în stadiile mai avansate de endometrioză, astfel încât nu poate fi considerat un biomarker util în diagnosticul endometriozei [12,15,16].

Multiple subtipuri de molecule au fost testate ca biomarkeri pentru endometrioză dintre care: proteina S100, fibronectina, neutrofil-esteraza care nu au fost specifici, fiind influențați de stresul oxidativ și asociați cu inflamația cronică [17-20].

Signorile et al. a elaborat un studiu de tip case control în care a testat antigene specifice pentru endometrioză. Rezultatele au demonstrat semnificativ statistic ($P = 0.019$) că

Zn-alpha2-glycoprotein poate fi utilizată ca test de diagnostic non-invaziv pentru endometrioză. Studiul a fost realizat pe un număr mic de pacienți și necesită cercetări ulterioare pentru validare [21,22,23].

Nu au fost studiați până în prezent biomarkerii la pacientele cu endometrioză non-obstructivă și nici nu au fost făcute corelații în funcție de fertilitate. Biomarkerii din sângele periferic au fost cercetați în general pentru endometrioză. Au fost studiați ținând cont de mai multe variabile precum faza menstruală și faza foliculară.

Datele din literatură sunt controversate, unele studii demonstrând valori crescute ale interleukinelor IL6 și IL8 la pacientele cu endometrioză în timp ce altele au citat rezultate similare în grupul cu endometrioză versus control.

CA-125 a fost cel mai studiat biomarker pentru endometrioză în general, și a fertilității alterate [102,103].

Majoritatea studiilor publicate cu privire la testele de diagnostic din sângele periferic bazate pe dozarea diferiților biomarkeri au avut mai multe limitări precum: numărul mic de paciente, momentul recoltării care nu a ținut cont de ciclul menstrual, alte boli asociate, stresul chirurgical și anestezic, variabilitatea circadiană a markerilor, confuzia aderențelor non-endometriotice cu leziuni endometriotice, prin lipsa examenului anatomopatologic. %.

În prezentul studiu am evaluat valoarea CA-125 ca biomarker pentru endometrioza-nonobstructivă precum și corelația acestuia cu fertilitatea. Vârsta medie (+/-SD) a pacientelor fertile a fost de 36.69 (+/-5.58), în timp ce vârsta medie (+/- SD) a celor cu infertilitate a fost 36.43 (+/-4.56). Distribuției valorilor vârstei în cele 2 grupuri (fertile/infertile) s-a obținut un $p = 0.085 > 0.05$ respectiv $p = 0.051 > 0.5$, ceea ce sugerează distribuții normale.

În ceea ce privește complicațiile postoperatorii din datele studiului se poate observa că riscul este mai mare la pacientele ce prezintă leziuni ce interesează tubul digestiv, riscul de lezare a rectului fiind crescut la pacientele la care se practică excizia nodulilor de lamă rectovaginală. Stadializarea endometriozei s-a realizat utilizând sistemul ASRM. După interpretarea analizei statistice am concluzionat că nu a existat o influență semnificativă statistic în ceea ce privește stadiul endometriozei asupra fertilității ($p = 0.83 > 0.05$).

După testarea valorilor CA-125 distribuția valorilor CA-125 în grupul pacientelor fertile a fost una non-parametrică ($p = 0.00 < 0.05$) și parametrică pentru valorile markerului măsurate în grupul pacientelor cu infertilitate. Media valorilor CA-125 (+/- SD) a fost de 31.43 (+/- 19.98) iar mediana de 24 pentru pacientele fertile, în timp ce în grupul celor diagnosticate ca infertile, media (+/-SD) a fost de 45.99 (+/- 30.37) și mediana 43.8. După analiza statistică a datelor se poate observa că a existat o diferență semnificativă statistic între media valorilor CA-125 între cele două grupuri ($p = 0.00$).

Valorile CA-125 în grupul pacientelor fertile a fost una non-parametrică ($p = 0.00 < 0.05$) și parametrică pentru valorile markerului măsurate în grupul pacientelor cu infertilitate.

Variabila CA 125 a fost singura care a contribuit semnificativ statistic la acest model ($p = 0.01$), altfel spus creșterea acestui marker a fost asociată cu o creștere a probabilității de a fi diagnosticată cu infertilitate. Valori crescute ale CA-125 crește riscul de infertilitate.

Ghidurile NICE publicate septembrie 2017 recomandă a nu se exclude diagnosticul endometriozei dacă examenul clinic, ultrasonografic și RMN (rezonanță magnetică nucleară) este negativ. Dacă simptomele persistă se recomandă investigații suplimentare. Totuși nu se recomandă dozarea CA-125 seric ca test diagnostic de rutină deoarece valoarea normală < 35 IU/ml nu exclude diagnosticul, endometrioza putând fi prezentă în ciuda unei valori normale a CA-125. Cu toate acestea ghidurile NICE nu fac referire la semnificația CA-125 în contextul endometriozei asociate cu infertilitatea.

II.6.5 Concluzii

Diagnosticul de certitudine în endometrioza non-obstructivă se stabilește prin laparoscopie cu vizualizarea directă a leziunilor și inventarierea lor prin sistemul ASRM. În diagnosticul non-chirurgical au fost testați numeroși biomarkeri care necesită studii de validare pe loturi mari de paciente pentru a putea fi introduși în protocoalele de diagnostic.

CA-125 a fost testat în numeroase studii din literatura de specialitate, ca biomarker pentru endometrioză. Valorile foarte crescute de CA-125 s-au corelat semnificativ statistic cu stadiul bolii. Nu există studii în literatură care să cerceteze dacă CA-125 poate avea valori predictibile pentru diagnosticul infertilității asociate acestei maladii.

Stadializarea bolii endometriotice a utilizat de-a lungul timpului diferite sisteme de clasificare, care s-au dovedit a nu reflecta cu exactitate gravitatea leziunilor. Ultimul sistem de clasificare care aproximează mai exact gravitatea leziunilor a fost elaborat de Societatea Americană de Medicină Reproductivă și care prezintă un sistem de scoring pentru fiecare leziune în parte [82,83].

În grupul pacientelor fără probleme de fertilitate, media valorilor CA 125 a fost de 31.43 (+/- 19.98) iar mediana de 24, în timp ce în grupul celor diagnosticate ca infertile, media a fost de 45.99 (+/- 30.37) și mediana 43.8. Astfel se poate concluziona că a existat o diferență semnificativă statistic între media valorilor CA-125 între cele două grupuri ($p = 0.00$).

Studiul nostru a testat valoarea predictivă a CA-125 pentru infertilitate la pacientele cu endometrioză non-obstructivă. Prezicerea infertilității la pacientele cu endometrioză non-obstructivă s-a realizat cu o sensibilitate de 68.75% și o specificitate de 61.90%. Procentul de cazuri corect prezise ca având infertilitate raportat la numărul total de cazuri prezise ca fiind infertile (Valoarea predictivă pozitivă) a fost de 84.61% iar procentul de cazuri corect prezise ca fiind fertile raportat la numărul total de cazuri prezise ca fiind fertile (Valoarea predictivă negativă) a fost de 39.39%.

Se poate concluziona că CA 125 a fost singura variabilă care a contribuit semnificativ statistic la acest model ($p = 0.01$), altfel spus creșterea acestui marker a fost asociată cu o creștere a probabilității de a fi diagnosticată cu infertilitate.

Cea mai frecventă localizare a leziunilor endometriotice se întâlnește la nivelul ligamentelor sacrouterine în 61,2% din cazuri, fiind urmată de leziuni superficiale ale peritoneului vezico-uterin 40,51% și de leziunile ovariene 37,06%.

Riscul de complicații intraoperatorii cât și celor postoperatorii este dependent de stadiul bolii și de afectarea tractului digestiv sau urinar. Se poate observa că riscul de complicații este mai mare la pacientele ce prezintă leziuni ce interesează tubul digestiv, riscul de lezare a rectului fiind crescut la pacientele la care se practică excizia nodulilor de lamă rectovaginală.

II.7 IL6 și IL8 ca biomarkeri pentru endometrioza non-obstructivă asociată cu infertilitatea

II.7.1 Introducere

Plecând de la datele din literatură, mi-am imaginat studiul de față care va evalua valoarea IL6 și IL8 ca biomarkeri cu valoare predictivă pentru infertilitatea asociată endometriozei non-obstructivă. Scopul principal al studiului este identificarea unui test diagnostic non-invaziv din sângele periferic (un biomarker sau o combinație de markeri), care să fie specific pentru endometrioza și care să prezică statusul fertilității.

II.7.2 Metodologie specială

După aplicarea criteriilor de includere și excludere în studiu 36 de paciente cu endometrioza non-obstructivă au fost înrolate în studiu.

II.7.3 Rezultate

Studiul cuprinde 36 de paciente cu endometrioza non-obstructivă. În ceea ce privește fertilitatea acestora ele au fost împărțite astfel: 22 paciente cu infertilitate (61,11%) și 14 paciente cu fertilitate normală (38,88%)

Anamneza atentă a pacientelor incluse în studiu a relevat o serie de simptome specifice pentru boala endometriotică. Dintre pacientele interogate 20 (55,55%) au acuzat durere cronică pelvină, 26 (72,22%) dispareunie, toate au prezentat dismenoree dintre care 20 (55,55%) dismenoree gradul 1, 6 (16,66%) dismenoree gradul 2, 10 (27,77%) dismenoree gradul 3.

Simptom	Numar de paciente	Procent %	
Durere cronică pelvină	20	55,55	
Dispareunie	26	72,22	
Dismenoree	Gradul 1	20	55,55
	Gradul 2	6	16,66

Gradul 3	10	27,77
Rectoragii	0	0
Simptomatologie urinară	0	0

Tabelul 4. Simptomatologia pacientelor cu endometrioză non-obstructivă din cele doua loturi

Pacientele recrutate în studiu au prezentat următoarele tipuri de leziuni: leziuni superficiale ale peritoneului vezico-uterin 24 paciente (66,66%), leziuni superficiale situate la nivelul fosetei ovariene 20 paciente (55,55%), leziuni situate la nivelul ligamentelor sacrouterine 21 paciente (58,33%), leziuni situate la nivel ovarian (inclusiv endometriomele) 16 paciente (44,44%) și leziuni la nivel vezical – mici noduli vezicali 2 paciente (5,5%).

Se poate observa că cea mai frecventă localizare a leziunilor endometriotice se întâlnește la nivelul peritoneului vezicouterin 66,66%, fiind urmată de leziuni ale ligamentelor sacrouterine 58,33%.

Localizarea leziunii	Număr paciente	Procent %
Leziuni ale peritoneului vezico-uterin	24	66,66
Leziuni situate la nivelul fosetei ovariene	20	55,55
Leziuni situate la nivelul ligamentelor sacrouterine	21	58,33
Leziuni situate la nivel ovarian	16	44,44
Leziuni la nivel vezical	2	5,5

Tabelul 5. Leziuni endometriotice decelate intraoperator

Pacientele introdu-se în studiu au prezentat următoarele complicații: o pacientă (2,77%) a dezvoltat hemoperitoneu postoperator pentru care s-a reintervenit chirurgical pentru hemostază și 2 paciente (5,5%) au prezentat hemoragie importantă intraoperator (>200ml (%)). Din datele studiului se poate observa că singurele complicații apărute sunt legate de sângerarea apărută la nivel ovarian secundară chistectomiei.

Complicație	Număr paciente	Procent %
Hemoperitoneu	1	2,77

Hemoragie intraoperatorie (>200ml)	2	5,55
Reintervenție	1	2,77

Tabel 6. Complicații intra și postoperatorii

Pacientele recrutate în studiul nostru au fost stadializate utilizând sistemul de scoring al ASRM după cum urmează: 10 paciente (27,77%) au fost încadrate în stadiul I, 6 paciente (16,66%) în stadiul II și 20 paciente (55,55%) în stadiul III de boală. Nu s-au înregistrat paciente cu stadiul IV de boală.

În ceea ce privește vârsta pacientelor introdu-se în studiu, în tabelul de mai jos se observă că media (+/-SD) vârstei pacientelor fără probleme de fertilitate a fost de 32.43 +/- 7.73, iar a celor diagnosticate cu infertilitate de 30.82 +/- 5.19, în timp ce medianele au fost egale, respectiv 31. S-a observat că atât pentru pacientele fertile ($p = 0.01$) cât și pentru cele infertile ($p = 0.00$), distribuțiile au fost non-parametrice (graficele Q-Q Plot). În această situație, pentru exprimarea tendinței centrale vom folosi mediana, care, în lotul nostru, a fost identică pentru cele 2 grupuri.

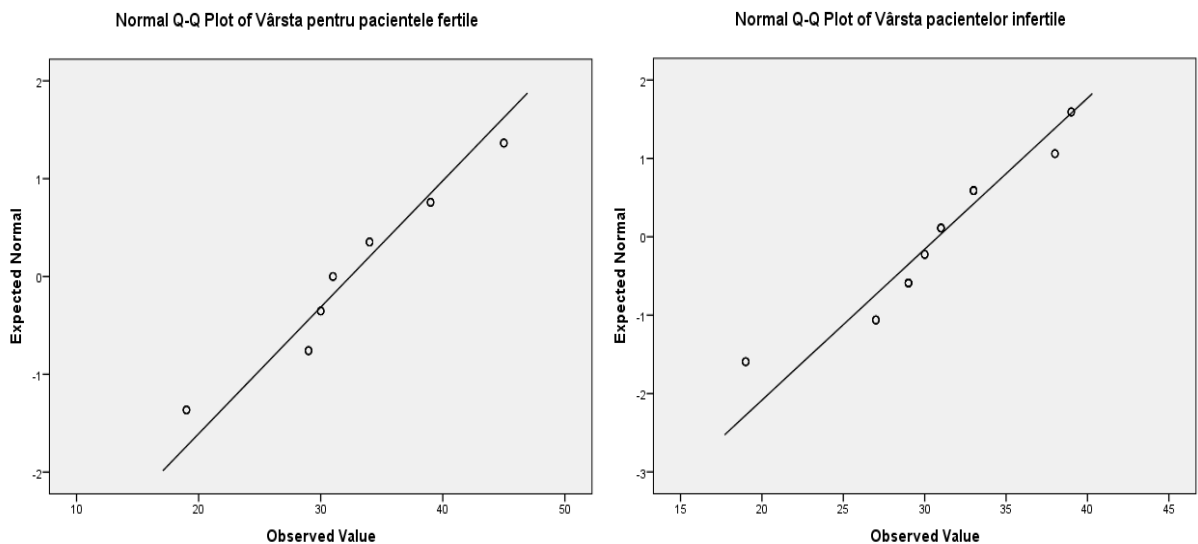


Figura 4. Graficele Q-Q Plot.

Pentru a vedea dacă stadiul enometriozei a influențat statusul de fertilitate, s-a realizat un test Chi-square care a arătat că, în lotul nostru, a existat o influență semnificativ statistică a stadiului asupra fertilității, $X^2 = 23.19$, $p = 0.00$, cu o mărime a efectului măsurată prin Phi și Cramer's V foarte importantă. În continuare s-au analizat statistic valorile IL6 și IL8. Media valorilor IL6 (+/-SD) a fost de 38.38+/- 87.86 iar mediana de 10.51. Indicatorul de asimetrie (Skewness) pozitiv indică o deviație a valorilor spre dreapta. Indicele de aplatizare (Kurtosis) a fost de 12.13, indicând distribuție leptocurtică. Se poate concluziona din testele de normalitate Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk că distribuția valorilor IL6 a fost una non-parametrică ($p = 0.00$).

Pentru IL 8, valoarea mediei (+/-SD) a fost de 12.54+/- 23.58 iar mediana de 1.6. Testele de normalitate Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk au indicat o distribuție non-parametrică pentru valorile IL 8.

Pentru a măsura gradul și direcția de asociere dintre valorile IL 6 și IL 8, s-a realizat un test de corelație Spearman. S-a observa o asociere pozitivă, semnificativă statistic ($p = 0.00$) între cele două variabile.

Pacientele fără probleme de fertilitate au avut o medie a valorilor IL 6 (+/-SD) de 5.79+/-2.87 și o mediană de 6.01, în timp ce pacientele diagnosticate cu infertilitate au avut media valorilor IL6 (+/-SD) de 91.88+/- 107.74. Atât datele de statistică descriptivă cât și testele de normalitate indică distribuții anormale pentru valorile IL6 atât la pacientele fertile cât și infertile.

Media valorilor IL 8 (+/-SD) la pacientele fertile a fost de 5.00+/-8.01 și mediana de 1.1 în timp ce la pacientele diagnosticate cu infertilitate, media (+/- SD) a fost de 17.34 +/- 28.59 iar mediana de 3.53. Distribuțiile valorilor IL 8 au fost non-parametrice atât în grupul pacientelor fertile cât și al celor infertile, după cum se poate observa în testele de normalitate.

Un test Mann-Whitney a arătat că pacientele infertile au avut o mediană a valorilor IL 6 semnificativ mai mare comparativ cu cea a pacientelor fertile ($p = 0.00$). În cazul IL8 nu a existat o diferență semnificativă statistic între medianele valorilor celor două grupuri de paciente (fertile/infertile), $p = 0.06$.

Pentru a încerca prezicerea probabilității unei paciente de a fi diagnosticată cu infertilitate, am realizat un model de regresie logistică în care au fost incluși următorii parametri: stadiul endometriozei, valorile IL 6 și valorile IL 8.

Sensibilitatea testului a fost stabilită la 75%, Specificitatea la 90%, Valoarea predictivă pozitivă la 85.71%, iar valoarea predictivă negativă la 81.81%.

În acest studiu s-au calculat parametrii de statistică descriptivă pentru variabilele cantitative continue și s-a observat distribuția valorilor acestora. S-a aplicat testul Mann-Whitney pentru a testa diferențele existente între cele două grupuri independente (paciente fertile și infertile) în ceea ce privește mediana, test folosit datorită distribuțiilor non-parametrice ale valorilor investigate. Tot din același considerent al distribuțiilor, pentru a testa corelația dintre două variabile continue s-a folosit coeficientul de corelație Spearman.

II.7.4 Discuții

Date din literatura de specialitate susțin concentrații crescute de diferite citokine și interleukine. În serul pacientelor cu endometrioză *Essam et al.* descoperă valori crescute ale IL6, proteina chemotactică monocitară și interferon-gamma (IFN- γ). IL6 a avut valori semnificativ crescute [4.41 pg/ml (range: 1.47–15.01) versus 0.97 pg/ml (range: 0.29–2.98); $p < 0.001$], ceea ce o poate încadra în clasa biomarkerilor ce pot prezice endometrioza. IL8, IL2 au avut valori normale în ambele grupuri. În studiul nostru se va testa IL6 și IL8 ca biomarker pentru endometrioza non-obstructivă și infertilitate asociată [24].

Deși modalitatea „gold standard” de diagnostic pentru endometrioză (și în special pentru endometrioza non-obstructivă) este laparoscopia, care poate realiza și un inventar al leziunilor în vederea stadializării, tehnologiile actuale de proteomică vor revoluționa diagnosticul non-invaziv al endometriozei prin identificarea de markeri serici sau endometriali [25,26].

Wickiewicz et al. au testat concentrația în lichidul peritoneal al unor citokine precum IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ la pacientele cu endometrioză în diferite stadii. Rezultatele au demonstrat o posibilă utilitate a IL6 pentru detecția precoce a endometriozei, fapt ce poate influența decizia clinicianului în ceea ce privește terapia acestei patologii [27,28].

Bedaiwy et al. au realizat o recenzie a studiilor din literatura de specialitate ce testau markeri serologici precum CA-125, IL6 și (TNF)-alpha, la pacientele diagnosticate cu endometrioza prin laparoscopie. CA-125 a prezentat o sensibilitate de 24-94% și specificitate 83-93% iar IL6 sensibilitate 90-100% și specificitate 67-89%, concluzionând că CA-125 precum și ceilalți markeri au acuratețe scăzută pentru diagnosticul endometriozei în stadii incipiente exceptând IL6 care a avut sensibilitate și specificitate mare pentru endometrioza [27,28].

Hadisaputra a cercetat diferiti markeri cu rolul de a prezice endometrioza la pacientele cu simptome specifice precum infertilitatea, dismenoreea și durerea cronică pelvină, raportând o specificitate de 53% și o sensibilitate de 68% a IL6 în prezicerea endometriozei. IL6 și TNF- α au fost catalogați ca și markeri biologici ideali [30,31].

IL6, IL8 – markeri biologici în endometrioza			
Autor/an	Parametru	Rezultate	Concluzii
<i>Bedaiwy et al. 2004</i>	CA-125, IL-6 și TNF- α	CA-125 sensibilitate 24-94%; specificitate 83-93%). IL-6 sensibilitate 90-100% , specificitate 67-89%	CA-125 acuratețe redusă în diagnosticul stadiilor incipiente. IL6 care a avut sensib și specif mare pentru endometrioza
<i>Othman Eel-D et al. 2008</i>	IL6, MCP-1 și INF-gamma	IL6 sensib. 71% și specif. 66%	IL6 a avut valori semnificativ crescute la pacientele cu endometrioza. IL6 poate reprezenta un marker de predicție nonchirurgicală a endometriozei.
<i>Hadisaputra 2013</i>	IL6, TNF- α și VEGF	Sensib. și specificitate IL-6 (OR 2.5) a fost 68 % și respectiv 53 % iar pentru	La pacientele cu simptome specifice precum infertilitatea, dismenoreea

		TNF- α (OR 28.1) 68% respectiv 60 %.	și durerea cronică pelvină, IL6 a prezentat o specificitate de 53% și o sensibilitate de 68% în prezicerea endometriozii. IL6 și TNF- α au fost catalogați ca și markeri biologici ideali.
Mosbah et al. 2016	IL6, glycodelin A	Sensibilitate și specificitate IL6 în diagnosticul endometriozii = 93.8% și respectiv 80.0% for serum IL-6, 58.3% and 60.0%. IL6 și glycodelin A au avut valori crescute care s-au corelat cu stadiul bolii endometriotice (P<0.001).	IL6 și glycodelin A – biomarkeri potențiali pentru endometrioza.
Gică 2017 – studiul prezent	IL6, IL8	Pacientele infertile au avut o mediană a valorilor IL 6 semnificativ mai mare comparativ cu cea a pacientelor fertile (p = 0.00). Sensibilitatea și specificitatea totală = 75% respectiv 90%,	IL6 valori semnificativ crescute la pacientele cu endometrioza non- obstructivă . Nivelurile foarte crescute s-au asociat cu infertilitatea. IL6 – marker ideal pentru prezicerea endometriozii non-obstructive ce asociază infertilitate

Tabelul 6. Încadrarea prezentului studiu în literatura de specialitate existentă referitoare la dozarea diferiților biomarkeri pentru diagnosticul endometriozii.

Toate cercetările fac referire la diagnosticul endometriozii, în general, fără a face distincția între tipurile tipul obstructiv/non-obstructiv al bolii. Corelațiile cu studiile din

literatură s-au realizat în ceea ce privește utilitatea biomarkerilor în prezicerea endometriozei și nu în prezicerea fertilității acestora.

În studiul nostru, stadiul endometriozei a influențat statusul de fertilitate, a existat o influență semnificativ statistică a stadiului asupra fertilității ($X^2 = 23.19$, $p = 0.00$), cu o mărime a efectului măsurată prin Phi și Cramer's V foarte importantă. Practic stadiile avansate de endometrioză chiar și non-obstructivă determină infertilitate, prin alt mecanism decât obstrucția tubară bilaterală.

După analiza statistică a valorile IL6 și IL8:

- media valorilor IL6 (+/-SD) a fost de 38.38+/- 87.86 iar mediana de 10.51, distribuția valorilor IL6 a fost una non-parametrică ($p = 0.00$). După cum putem observa IL6 a avut valori crescute la pacientele cu endometrioză non-obstructivă și mult crescute la cele care asociau infertilitate ($p = 0.00$).
- media valorilor IL 8(+/-SD) a fost de 12.54+/- 23.58 iar mediana de 1.6, distribuția valorilor pentru IL8 a fost non-parametrică. IL8 nu a prezentat valori crescute semnificative statistic la pacientele cu endometrioză non-obstructivă și nu au existat nici corelații cu fertilitatea.

II.7.5 Concluzii

Studiul nostru a evaluat predictibilitatea infertilității la pacientele cu endometrioză non-obstructivă prin testarea unor biomarkeri care necesită studii de validare pe loturi mari de paciente pentru a putea fi introduși în protocoalele de diagnostic.

IL6 și IL8 au fost testate în numeroase studii din literatura de specialitate, ca biomarkeri pentru endometrioză. Valorile foarte crescute de IL6 s-au corelat semnificativ statistic cu stadiul bolii. Nu există studii în literatură care să cerceteze dacă IL6 și IL8 pot avea valori predictibile pentru diagnosticul infertilității asociate endometriozei non-obstructive.

Media valorilor IL6 la pacientele infertile (mediana de 10.51) a fost semnificativ mai mare comparativ cu media valorilor la pacientele cu fertilitate păstrată (mediană de 6.01) ($p = 0.00$). Astfel IL6 are valoare predictivă mare pentru infertilitate la pacientele cu endometrioză

non-obstructivă. IL6 poate deveni un biomarker ideal pentru diagnosticul infertilității asociate endometriozei non-obstructive. Este necesară validarea lui prin studii mai ample, cu loturi mai mari de paciente.

În ceea ce privește IL8 nu a existat o diferență semnificativă statistic între medianele valorilor IL8 între cele două grupuri de paciente fertile/infertile ($p = 0.06$), concluzionând astfel că IL8 nu este utilă la prezicerea fertilității pacientelor cu endometrioză non-obstructivă.

Stadiul endometriozei a influențat semnificativ statistic ($p = 0.00$) statusul fertilității. Infertilitatea se corelează pozitiv cu gravitatea leziunilor. Stadiile avansate de boală, deși cu permeabilitate tubară păstrată au influențat negativ funcția reproductivă prin alte mecanisme non-obstructive.

Simptomatologia cea mai frecventă la pacientele din loturile noastre a fost reprezentată de dismenoree și dispareunie.

În ceea ce privește localizarea leziunilor endometriotice se poate observa că cea mai frecventă localizare a leziunilor endometriotice se întâlnește la nivelul peritoneului vezicouterin 66,66%, fiind urmată de leziuni ale ligamentelor sacrouterine 58,33%.

Din datele studiului cele mai frecvente complicații apărute sunt legate de sângerarea apărută la nivelul disecției chirurgicale a chistului endometriozic la nivel ovarian.

II.8 Concluzii finale

Diagnosticul de certitudine în endometrioza non-obstructivă se stabilește prin laparoscopie cu vizualizarea directă a leziunilor și inventarierea lor prin sistemul ASRM. În diagnosticul non-chirurgical al endometriozei au fost testați numeroși biomarkeri care necesită studii de validare pe loturi mari de paciente pentru a putea fi introduși în protocoalele de diagnostic.

Nu există studii în literatură care să cerceteze dacă CA-125, IL6 și IL8 pot avea valori predictibile pentru diagnosticul infertilității asociate acestei maladii.

Valorile foarte crescute de CA-125 s-au corelat semnificativ statistic cu stadiul bolii. Stadiul endometriozei a influențat semnificativ statistic ($p = 0.00$) statusul fertilității. Infertilitatea se corelează pozitiv cu gravitatea leziunilor. Stadiile avansate de boală, deși cu permeabilitate tubară păstrată, au influențat negativ funcția reproductivă prin alte mecanisme non-obstructive.

IL6 are valoare predictivă mare pentru infertilitate la pacientele cu endometrioză non-obstructivă. IL6 poate deveni un biomarker ideal pentru diagnosticul infertilității asociate endometriozei non-obstructive, dar necesită validare prin studii cu număr mare de paciente incluse randomizat.

IL8 nu este utilă la prezicerea fertilității pacientelor cu endometrioză non-obstructivă.

Valorile crescute ale CA 125 au fost asociate cu o creștere a probabilității prezenței infertilității la pacientele cu endometrioză non-obstructivă.

Din multitudinea de simptome prezente la pacientele cu endometrioză, în studiul nostru cele mai frecvente au fost dismenoreea și dispareunia.

Cea mai frecventă localizare a leziunilor endometriotice se întâlnește la nivelul ligamentelor sacrouterine și peritoneului vezico-uterin, fiind urmate de leziunile ovariene.

Riscul de complicații intraoperatorii cât și celor postoperatorii este dependent de stadiul bolii și de afectarea tractului digestiv sau urinar. Se poate observa că riscul de complicații este mai mare la pacientele ce prezintă leziuni ce interesează tubul digestiv, riscul de lezare a rectului fiind crescut la pacientele la care se practică excizia nodulilor de lamă rectovaginală. Chirurgia pentru endometrioză s-a asociat cu risc crescut de sângerare atât intraoperatorie precum și în perioada postoperatorie.

Bibliografie selectivă

1. I. Brosens. Endometriosis rediscovered?. Oxford Journals Medicine & Health Human Reproduction 2004;19(7);1679-1680
2. C Ionescu, I Pacu, G. Peltecu. Endometrioza. Tratat de chirurgie Ed a II-a. Editura Academiei Române 2014;5;53-73
3. Mac Causland AM, Mac Causland V. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of roller ball ablation. Am J Obstet Gynecol 1996;174(6);1786-1794
4. J. Donnez, Atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy, third edition 2007;32–76
5. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Endometriosis and infertility: a committee opinion; Fertil Steril 2012;98:591-8
6. Robert S Schenken. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. <https://www.uptodate.com/>
7. K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S. H. Kennedy, and C. M. Becker, “Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review,” Human Reproduction Update, vol.16,no.6,pp.651–674,2010.
8. P. A. Rogers, T. M. D’Hooghe, A. Fazleabas et al., “Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop,” Reproductive Sciences, vol.16,no.4, pp. 335–346, 2009.
9. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Feb;154(2):215-7
10. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2008; 90: 2073–9.
11. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. Hum Reprod 2002; 17: 426–31
12. Cemile DAYANGAN SAYAN, Müzeyyen Gülnur ÖZAKSIT, Esmâ SARIKAYA, Özlem GÜN ERYILMAZ, Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU, Rüya DEVEER. Serum interleukin-8,

- CA-125 levels, neutrophil-to-lymphocyte ratios, and combined markers in the diagnosis of endometriosis. *Turk J Med Sci* (2013) 43: 417-423
13. Othman EE, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El Metwally TH, Al Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 240–6.
 14. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008; 15: 906–11.
 15. Lermann J, Mueller A, Korber F, Oppelt P, Beckmann R, Dittrich R et al. Evaluation of high-sensitivity reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93:2125–9.
 16. Vodolazkaia A, Bossuyt X, Fassbender A, Kyama CM, Meuleman C, Peeraer K et al. A high sensitivity assay is more accurate than a classical assay for the measurement of plasma CRP levels in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:113.
 17. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 73–9.
 18. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and Toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:40–52.
 19. Pelch KE, Schroder AL, Kimball PA, Sharpe-Timms KL, Davis JW, Nagel SC. Aberrant gene expression profile in a mouse model of endometriosis mirrors that observed in women. *Fertil Steril* 2010;93:1615–1627.e18.
 20. I. V. Lambrinouadaki, A. Augoulea, G. E. Christodoulakos et al., “Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis,” *Fertility and Sterility*, vol.91, no.1, pp.46–50, 2009.
 21. P. G. Signorile and A. Baldi, “Serum biomarker for diagnosis of endometriosis,” *Journal of Cellular Physiology*, vol.229, no.11, pp.1731–1735, 2014.

22. D. Stejskalab, M. Karpíšek, H. Reutová, P. Stejskal, H. Kotolová, Peter Kollár
Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA. *Clinical Biochemistry* Volume 41, Issues 4–5, March 2008, Pages 313-316
23. V. Kocbek, K. Vouk, M. D. Mueller, T. L. Rizner, and N. A. Bersinger, “Elevated glycodelin-A concentrations in serum and peritoneal fluid of women with ovarian endometriosis,” *Gynecological Endocrinology*, vol. 29, no. 5, pp. 455–459, 2013
24. Essam El-Din R. Othman, Daniela Hornung, Hosam T. Salem, Essam A. Khalifa, Tarek H. El Metwally, Ayman Al-Hendy. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. April 2008 Volume 137, Issue 2, Pages 240–246
25. Brosens IA, Brosens JJ. Is laparoscopy the gold standard for the diagnosis of endometriosis? *European Journal of Obstet Gynecol Reprod Biology*. 2000 Feb;88(2):117-9
26. Brosens, I., Puttemans, P., Campo, R., Gordts, S., Brosens, Journal *Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis*. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15:519–522.
27. Dorota Wickiewicz, Agnieszka Chrobak, Grzegorz B. Gmyrek, Alicja Halbersztadt, Marian S. Gabryś, Marian Goluda, Anna Chełmońska-Soyta Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. October 2013, Volume 288, Issue 4, pp 805–814
28. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004;340:41–56
29. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002.123:217–226
30. Wachyu Hadisaputra. Clinical signs, symptoms and serum level of interleukin–6 and tumor necrosis factor in women with or without endometriosis. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2013 Vol 2.2, 142-145
31. DI Lebovic, MD Muller, RN Taylor. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*, 2001.75.1, pp. 1-10