



Vpliv zdravljenja kroničnega endometritisa na uspešnost postopkov zunajtelesne oploditve – sistematični pregled literature

Effects of chronic endometritis treatment on the success of in vitro fertilization procedures – systematic literature review

Staša Mudrovčič, Helena Ban Frangež, Bojana Pinter

Izveček

Izhodišča: Kronični endometritis (KE) poteka z blagimi kliničnimi znaki in naj bi bil povezan z neplodnostjo, s ponavljajočimi se splavi in ponavljajočo se neuspelo ugnezditevjo zarodka v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Ker si mnenja o ugotavljanju in zdravljenju KE v postopkih OBMP medsebojno nasprotujejo, smo si zastavili cilj sistematično pregledati članke o vplivu zdravljenja KE na reproduktivni izid pri neplodnih ženskah v postopkih OBMP.

Metode: Pregledali smo zbirko Medline. Uporabili smo deskriptorje iz tezavra Medical subject headings (Mesh), ki so vključevali ključne besede kronični endometritis (*angl.* chronic endometritis) in zdravljenje (*angl.* treatment) ter nosečnost (*angl.* pregnancy). Vključili smo raziskave od januarja 1971 do marca 2022.

Rezultati: V pregled smo vključili 8 raziskav, ki so uporabile različne sheme zdravljenja. Večina raziskav je ugotavljala statistično pomembne razlike v reproduktivnem izidu po zdravljenju KE.

Zaključek: Zdravljenje KE lahko pozitivno vpliva na izid v sledečih si OBMP postopkih, vendar so še potrebne nadaljnje večje randomizirane študije.

Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Staša Mudrovčič, e: stasa.mudrovcic@gmail.com

Ključne besede: antibiotično zdravljenje; biopsija endometrija; endometritis; neplodnost; ponavljajoča se neuspela ugnezditev

Key words: antibiotic treatment; endometrial biopsy; endometritis; infertility; recurrent implantation failure

Prispelo / Received: 9. 1. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 30. 5. 2023

Citirajte kot/Cite as: Mudrovčič S, Ban Frangež H, Pinter B. Vpliv zdravljenja kroničnega endometritisa na uspešnost postopkov zunajtelesne oploditve – sistematični pregled literature. Zdrav Vestn. 2023;92(9–10):371–83. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3419>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Background: Chronic endometritis (CE) is accompanied by mild symptoms only and is thought to be associated with infertility, recurrent miscarriages, and recurrent implantation failure (RIF) in assisted reproductive technology (ART) procedures. The role of identification and treatment of CE in patients in ART is still controversial, and the aim of this systematic review was to analyse the studies to determine the impact of CE treatment on reproductive outcomes in infertile women undergoing ART procedures.

Methods: A systematic literature review of the Medline collection was conducted. We used descriptors from the Medical subject headings (Mesh) thesaurus, which included the keywords chronic endometritis AND treatment AND pregnancy. We have included articles issued from January 1971 until March 2022.

Results: Eight studies with different treatment regimens were included in this review. Most studies have found statistically significant differences in reproductive outcomes after CE treatment.

Conclusion: CE treatment may have a positive effect on outcomes in subsequent ART procedures, but larger randomized studies are needed.

1 Uvod

Kronični endometritis (KE) je bolezen s trajnim, blagim vnetjem, za katerega je histopatološko poleg infiltracije strome endometrija s plazmatkami značilen površinski edem endometrija, visoka gostota stromalnih celic, disociirano dozorevanje epitela in strome ter prisotnost drugih vnetnih celic, kot so limfociti, epizonofilci, nevtrofilci in histiociti (1,2). Številni dokazi kažejo, da naj bi bil KE povezan z neplodnostjo, s ponavljajočimi se splavi in ponavljajočo se neuspelo ugnezditevjo zarodka (*angl.* recurrent implantation failure, RIF) v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). RIF je nezmožnost zanositve po 2 ali 3 prenosih zarodkov dobre kakovosti v postopkih OBMP. Prizadel naj bi približno 12–46 % neplodnih parov (3–4). Neuspešna vgnezditev je lahko posledica dejavnikov zarodka ali maternice, pri čemer vse več dokazov kaže, da je disfunkcionalen in nereceptiven endometrij močno povezan z RIF (5).

Kljub temu, da patofiziološki mehanizmi, s katerimi KE lahko vpliva na neugodni izid nosečnosti, niso v celoti razjasnjeni, so bile predlagane različne teorije, ki govorijo, da KE negativno vpliva na receptivnost endometrija in endometrijsko mikrookolje. Pri uspešni implantaciji igrajo nadzorovane imunske reakcije ključno vlogo, saj uravnavajo ravnovesje mediatorjev vnetja, decidualno reakcijo, sodelujejo pri žilnih prilagoditvah, pritrditvi zarodka in invaziji trofoblasta (6). Ugotovili so, da je pri KE prisotno vnetno stanje s spremenjenim izločanjem citokinov in kemokinov (7–9) ter nenormalni vzorci infiltracije aktiviranih B-celic, t.i. plazmatk, ki izločajo specifična protitelesa

(8). Zmanjšana je rekrutacija makrofagov in CD56+ celic ubijalk, ki so pomembne pri pravilni decidualizaciji (10). Decidualizacija je poleg tega motena zaradi zmanjšanega delovanja progesterona in estrogena na stromalne celice endometrija (8). Prisotnost KE lahko vpliva na ugnezdenje in vzdrževanje nosečnosti tudi zaradi motene ožiljenosti endometrija (11) ter spremenjene krčljivosti maternice ob ovulaciji in v srednji lutealni fazi. Vse to lahko razloži nekatere simptome ter neuspešno vgnezditev zaradi vpliva na migriranje zarodka v maternici (12).

KE pogosto povzročajo splošno razširjeni povzročitelji okužb, vključno z *Escherichia coli*, bakterijami iz skupine *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* ter glivami (13–15) in nekaterimi virusi (16,17). Trditev, da gre za infekcijsko etiologijo, potrjuje dejstvo, da je več študij ugotavljalo, da antibiotično zdravljenje pri večini bolnic lahko pozdravi KE (18,19), vseeno pa jasna povezava med prisotnostjo določenega povzročitelja in razvojem KE še ni dokazana.

Večina žensk s KE nima simptomov ali pa so prisotni le blagi in nespecifični simptomi, kot so kronična medenična bolečina, disfunkcionalne krvavitve iz maternice, disparevnija ali levkoreja (1). Zaradi prikrite klinične slike je diagnozo KE s trenutnimi metodami težko postaviti, zato gre za pogosto spregledano stanje. Glede na literaturo je pojavnost v splošni populaciji do 10 % (20), vendar naj bi bila ta v skupini neplodnih žensk pomembno višja in naj bi dosegla kar 60 % (20–23). Glede na visoko stopnjo razširjenosti v tej

populaciji je KE bolezensko stanje, ki ga med obravnavo neplodnosti ne smemo zanemariti in ga je smiselno aktivno iskati, predvsem zato, ker KE večinoma poteka brez simptomov.

Za postavitev diagnoze KE se uporabljajo različne metode, vključno s patohistološkim pregledom in imunohistokemijo (IH) bioptičnih vzorcev s kvantifikacijo plazmatk, s histeroskopijo ter mikrobiološko kulturo (13,24). Diagnoza KE temelji na prisotnosti plazmatk v stromi endometrija, pri čemer tradicionalno barvanje s hematoksilinom in eozinom morda ne zadostuje za natančno ugotavljanje plazmatk endometrija zaradi njihove morfološke podobnosti z več tipi celic endometrija, kot so stromalni fibroblasti, makrofagi in celice ubijalke. CD138 je transmembranski heparin sulfat proteoglikan sindekan-1 in je specifična molekula za prepoznavanje plazmatk. Odkrivanje CD138 z IH pomembno izboljša specifičnost in občutljivost diagnoze (25,26). Čeprav se je določanje plazmatk CD138 z IH globalno uveljavilo za ugotavljanja KE, pa ni splošnega dogovora o mejni vrednosti za opredelitev klinično pomembnega KE (27). Kljub uvedbi in širši uporabi IH CD138 za diagnosticiranje KE pa avtorji opozarjajo na njegove pomanjkljivosti pri klinični uporabi, saj se CD138 izraža tudi na epitelnih celicah endometrija in lahko vodi v lažno pozitivne rezultate (28). V ta namen se raziskuje potencialni molekularni označevalec multipli mielomski onkogen (MUM)-1, ki je transkripcijski faktor, izražen v poznih fazah diferenciacije celic B, usmerjenih v plazmatke. Nedavna študija je pokazala, da sta občutljivost in specifičnost pri odkrivanju plazmatk sicer višji pri IH CD138 kot pri IH MUM-1, vendar je MUM-1 dosegel višje rezultate pri soglasju med opazovalci v primerjavi s CD138 (28). Kombinacija IH CD138 in MUM-1 pa bi lahko nadomestila pomanjkljivosti posameznega označevalca pri odkrivanju plazmatk.

Histeroskopija je koristno orodje, saj omogoča prepoznavo specifičnih znakov vnetja endometrija. Histeroskopska diagnoza po dogovoru Mednarodne delovne skupine za standardizacijo diagnoze kroničnega endometritisa iz leta 2019 temelji na prisotnosti difuzne ali lokalne hiperemije, hemoragičnih punkcij, mikropolipov in stromalnega edema (29). Avtorji opozarjajo, da je histeroskopska ocena subjektivna, zato različni opazovalci lahko znake interpretirajo drugače. Čeprav so ugotavljali pozitivno korelacijo med opisanimi najdbami in KE (16–54 % občutljivost in 60–94 % specifičnost), zaključujejo, da histeroskopija ne more nadomestiti histološkega pregleda za postavitev diagnoze KE (30,31).

Ustrezno antibiotično zdravljenje naj bi uspešno pozdravilo KE. Nekatere študije poročajo o stopnji ozdravitve celo do 92 % po enem ciklu zdravljenja (20) oziroma 100 % po drugem ciklu zdravljenja (32). Kljub temu se pojavljajo dvomi o smiselnosti ugotavljanja KE in učinkovitosti zdravljenja, saj so si podatki, povezani z reproduktivnimi izidi po zdravljenju, nasprotujoči. Zato je bil cilj našega sistematičnega pregleda literature poiskati in povzeti dokaze o vplivu zdravljenja KE na reproduktivne izide pri neplodnih ženskah v postopkih OBMP.

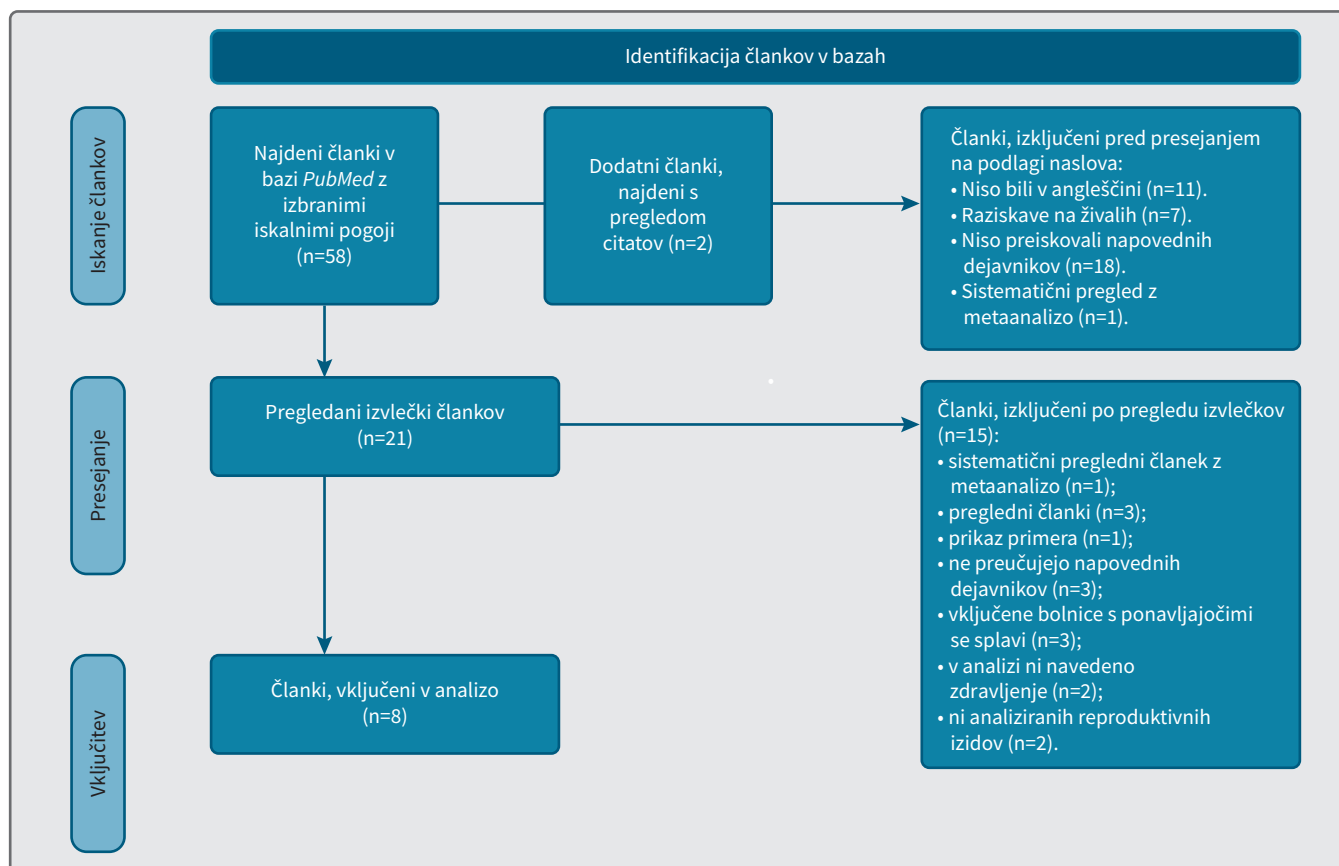
2 Metode

V sistematičnem pregledu literature smo opravili pregled bibliografske zbirke MEDLINE z iskalnim sistemom PubMed. Za iskanje smo uporabili deskriptorje tezavra 'Medical subject headings' (Mesh), ki so vključevali ključne besede kronični endometritis (*angl.* chronic endometritis) IN zdravljenje (*angl.* treatment) IN nosečnost (*angl.* pregnancy). S pregledom seznamov citatov v tako dobljenih člankih smo nato iskali še dodatne raziskave, ki bi lahko ustrezale našim vključitvenim merilom. Upoštevali smo smernice Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) za sistematične preglede (33). Iskanje, presejanje in analizo člankov sta neodvisno opravila 2 od avtorjev. Vključili smo vse članke do marca 2022. Pri iskanju smo se omejili na vse izvirne članke v angleškem jeziku. Iz sistematičnega pregleda smo izključili prikaze primerov, serije primerov in kohortne študije z manj kot 15 preiskovankami. Prav tako smo izključili sistematične preglede literature, komentarje ter pisma.

Iskali smo raziskave, ki so preučevale zanositev v OBMP postopku (*angl.* *in vitro* fertilization - IVF ali *angl.* intracytoplasmic sperm injection - ICSI) pri bolnicah z neplodnostjo. Poleg tega smo vključili le študije, pri katerih so bolnice prejele zdravljenje za KE in so avtorji analizirali izide po zdravljenju. Izključili smo članke, ki so obravnavali bolnice s ponavljajočimi se splavi ali pridruženimi polipi in intrauterinimi adhezijami.

3 Rezultati

V Sliki 1 prikazujemo proces sistematičnega pregleda literature. Z iskalnimi pogoji smo skupno našli 58 člankov. Dodatna dva članka smo našli s pregledom citatov najdenih člankov. V pregled smo glede na vključitvena merila vključili 8 izvirnih člankov.



Slika 1: Proces sistematičnega pregleda literature.

V Tabeli 1 prikazujemo značilnosti raziskav, ki smo jih vključili v sistematični pregled. Prikazuje leto in državo raziskave, uporabljene metode zbiranja podatkov,

opazovano populacijo ter povzetek glavnih ugotovitev. V Tabeli 2 prikazujemo natančne sheme zdravljenja in stopnjo ozdravitve v pregledanih člankih.

Tabela 1: Analiza učinka kroničnega endometritisa na reproduktivne izide v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) v pregledanih člankih.

Prvi avtor in leto	Vrsta študije, država in obdobje študije	Število vključenih preiskovank in glavna vključitvena merila	Metode in ukrepi	Pojavnost KE	Reproduktivni izidi
Johnston MacAnanny (32), 2010	Retrospektivna študija, ZDA, januar 2001 – december 2007.	33 bolnic z RIF: <ul style="list-style-type: none"> • Skupina 1 s KE v biopsiji (n=10); • Skupina 2 brez KE v biopsiji (n=23); • Skupina 3 (n=485), kontrolna skupina bolnic z RIF brez vzorčenja endometrija. 	<ul style="list-style-type: none"> • biopsija endometrija –histologija, IH določanje CD138; • antibiotično zdravljenje (če potrebno); • ponovna biopsija (če potrebno); • ponovni IVF postopek. 	30,3 %	Skupina 1 je imela tudi po zdravljenju nižjo stopnjo zanositve v naslednjem postopku IVF kot skupina 2 in skupina 3 (11,5 %, 32,7 % in 20,3 % P=0,002). Kljub temu ni bilo pomembnih razlik v stopnji klinične zanositve med vsemi skupinami.

Prvi avtor in leto	Vrsta študije, država in obdobje študije	Število vključenih preiskovank in glavna vključitvena merila	Metode in ukrepi	Pojavnost KE	Reproduktivni izidi
Kasius (34), 2011	Randomizirana študija s kontrolami, Nizozemska in Belgija, junij 2007 – september 2008.	678 neplodnih bolnic pred 1. postopkom IVF/ICSI: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1 s KE v biopsiji (n=17); Skupina 2 brez KE v biopsiji (n=589). 	<ul style="list-style-type: none"> HSC biopsija endometrija – histologija, IH določanje CD138 po potrebi; antibiotično zdravljenje (če potrebno); ponoven IVF/ICSI postopek (če potrebno). 	2,8 %	Kumulativna stopnja živorojenosti (vključno s spontano nosečnostjo) se ni statistično razlikovala med bolnicami s KE ali brez KE (76 % v primerjavi s 54 %, P=0,11). Prav tako se stopnja klinične nosečnosti na prenos zarodka ni bistveno razlikovala (RR 1,5, 95% IZ 0,8–2,8).
Cicinelli (18), 2015	Retrospektivna študija, Italija, januar 2009 – junij 2012.	106 neplodnih žensk z RIF, od tega 61 s histološko potrjenim KE: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1: bolnice s pozdravljenim KE (n=46); Skupina 2: bolnice s perzistentnim KE (n=15). 	<ul style="list-style-type: none"> HSC in biopsija endometrija z Novakovo kireto – histologija mikrobiološka kultura antibiotično zdravljenje (če potrebno) ponovna HSC in biopsija (če potrebno) ponoven IVF postopek 	HSC diagnosticiran pri 70 (66 %) ženskah, od tega pri 61 (57,5 %) bolnicah potrjen tudi s histologijo in pri 48 (45 %) s pozitivnimi mikrobiološkimi kulturami.	V postopku IVF po zdravljenju KE je bila stopnja nosečnosti in živorojenosti statistično višja pri ženskah iz skupine 1 v primerjavi z ženskami iz skupine 2 (65,2 % proti 33,0 %, P=0,039; ter 60,8 % proti 13,3 %, P=0,02).
Yang (30), 2014	Prospektivna kohortna študija, Kitajska, maj 2010 – april 2012.	202 bolnic v OBMP postopku: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1: bolnice s pozdravljenim KE (n=68); Skupina 2: bolnice z nezdravljenim KE (n=23). 	<ul style="list-style-type: none"> HSC in biopsija endometrija – histologija in IH določanje CD38/CD138 antibiotično zdravljenje (če potrebno) ponoven IVF postopek 	HSC diagnosticiran pri 66,3 %, medtem ko je bila stopnja histološko potrjenega KE 43,6 %.	Pri histološko potrjenih KE je bilo antibiotično zdravljenih 68 od 88 bolnic. Skupini sta imeli podobne stopnje ugnezditve zarodka (18,9 % proti 20,4 %, P=0,816), klinične nosečnosti (35,3 % proti 30,0 %, P=0,661) in stopnjo nosečnosti (29,4 % proti 25,0 %, P=0,701). Pri skupini s KE, diagnosticiranega s HSC, sta bili stopnji ugnezditve zarodka (18,6 % proti 4,9 %, P=0,014) in stopnja nosečnosti (29,3 % proti 7,4 %, P=0,029) statistično višji.
Tersoglio (46), 2015	Prospektivna kohortna študija s kontrolami, Argentina 2010–2013.	75 žensk z RIF v postopku darovane jajčne celice: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1: bolnice s pozdravljenim KE (n=9); Skupina 2: bolnice s perzistentnim KE (n=5); Skupina 3: bolnice brez KE (n=16). 	<ul style="list-style-type: none"> aspiracijska biopsija endometrija – histologija in tekočinska citometrija mikrobiološka kultura antibiotično zdravljenje (če potrebno) ponovna biopsija (če potrebno) 	46,7 % (14/30), s pozitivnimi mikrobiološkimi kulturami v 40 % (12/30)	Stopnja ugnezditve v skupini 1 po zdravljenju je bila statistično višja v primerjavi s skupino 2 s perzistentnim KE (75,7 % proti 36,6 % (P=0,05 in OR 6,8, IZ 0,6–61,1) za stopnjo živorojenosti.

Prvi avtor in leto	Vrsta študije, država in obdobje študije	Število vključenih preiskovank in glavna vključitvena merila	Metode in ukrepi	Pojavnost KE	Reproduktivni izidi
Kitaya (20), 2017	Prospektivna kohortna študija s kontrolami, Japonska, november 2011 – julij 2014.	421 neplodnih bolnic z RIF v postopku OBMP: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1: bolnice s pozdravljenim KE (n=116); Skupina 2: bolnice s perzistentnim KE (n=4) Skupina 3: bolnice brez KE (n=226). 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostična HSC biopsija endometrija – histologija mikrobiološka kultura antibiotično zdravljenje (če potrebno) ponovna biopsija (če potrebno) ponoven IVF postopek 	33,7 %	Stopnja klinične nosečnosti v prvem postopku ET je bila višja v ozdravljeni skupini (skupina 1) v primerjavi s skupino brez KE (skupina 3) (37 % proti 27 %), vendar ni dosegla statistično pomembne vrednosti (P=0,052). Kumulativna klinična stopnja nosečnosti po treh ciklih ET pa je bila statistično pomembno višja (P=0,032) v ozdravljeni skupini 1 kot v skupini 3 (45,7 % proti 34,1 %). V pozdravljeni skupini 1 je bila stopnja živorojenosti v prvem ciklu ET (38,8 % proti 32,8 %, P=0,031) in kumulativnih treh ciklih ET (27,9 % proti 22,1 %, P=0,037) statistično višja kot v skupini 3 brez KE.
Zhang (3), 2019	Prospektivna študija, Kitajska, februar 2015 – junij 2017.	98 bolnic z RIF: <ul style="list-style-type: none"> Skupina 1: primarno brez znakov KE (n=126); Skupina 2: brez znakov KE po zdravljenju (n=85). Skupina 3: perzistentni znaki KE po zdravljenju (n=24). 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostična HSC aspiracijska biopsija endometrija – histologija in IH določanje CD38/138 mikrobiološka kultura intrauterino kombinirano zdravljenje z antibiotiki in deksametazonom 	HSC diagnosticiran pri 57,7 % (172/298), od tega pri 109 (63 %) potrjen tudi histološko in pri 76 (44 %) s pozitivnimi mikrobiološkimi kulturami.	Skupina 2 brez znakov KE po zdravljenju je imela statistično višjo stopnjo ugnezditev (31,3 % proti 16,3 % proti 14,9 %) in klinične nosečnosti (51,8 % proti 30,2 % proti 25,0 %) v primerjavi s skupino 1 brez diagnoze KE in skupino 3 s perzistentnim KE. Stopnja živorojenosti v prvem postopku IVF-ET po zdravljenju v skupini 2 je bila statistično višja kot v skupini 1 in skupini 3 (vsi P <0,05).
Xiong (37), 2021	Retrospektivna študija, Kitajska, junij 2017 – junij 2018.	640 neplodnih žensk v postopkih OBMP: <ul style="list-style-type: none"> CD138+/HPF=0 (n=88); CD138+/HPF= 1–4 (n=315); CD138+/HPF>5 (n=237), od tega skupina s perzistentnim KE po zdravljenju (n=26). 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostična HSC biopsija endometrija – histologija in IH določanje CD138 antibiotično zdravljenje (če potrebno) ponovna aspiracijska biopsija (če potrebno) ponoven IVF postopek 	315 (49,2 %) jih je imelo CD138+/HPF= 1–4 in 237 (37,0 %) CD138+/HPF>5	Med skupinama CD138+/HPF=0 in CD138+/HPF=1–4 ni bilo statistično pomembnih razlik v reproduktivnih izidih. Pri bolnicah s CD138+/HPF<4 v primerjavi z bolnicami s perzistentnim KE je bila stopnja ugnezditev (51,6 % proti 32,3 %, P=0,03), klinične nosečnosti (65,7 % proti 42,3 %, P=0,016), živorojenosti (52,1 % proti 30,7 % P=0,043) in kumulativna stopnja živorojenosti (64,2 % proti 38,5 %, P=0,08) statistično višja v skupini CD138+/HPF<4.

Legenda: RIF – ponavljajoč se neuspeh ugnezditev zarodka (*angl.* recurrent implantation failure); KE – kronični endometritis; IH – imunohistokemija; IVF – postopek zunajtelesne oploditve (*angl.* in vitro fertilization); ICSI – neposreden vnos spermija v jajčno celico (*angl.* intraplasmatic sperm injection); HSC – histeroskopija.

Tabela 2: Sheme zdravljenja kroničnega endometritisa v pregledanih člankih.

Avtor in leto študije	Antibiotično zdravljenje	Odmerjanje in pot	Trajanje	Stopnja ozdravitve
Johnston MacAnanny (32), 2010	T1: doksiciklin	100 mg dvakrat/dan peroralno	14 dni	66,6 % s T1 in 100 % s T2
	T2: ciprofloksacin in metronidazol	500 mg dvakrat/dan peroralno 500 mg dvakrat/dan peroralno	14 dni 14 dni	
Kasius (34), 2011	T1: ofloksacin (zdravljen tudi partner)	400 mg/dan peroralno	5 dni	ni podatka (brez ponovne biopsije)
Cicinelli (18), 2015	• Gram neg. bakt.: ciprofloksacin	500 mg dvakrat/dan peroralno	10 dni	75,42 % (46/61)
	• Gram poz. bakt.: amoksisilin s klavulansko kislino	1000 mg dvakrat/dan peroralno	8 dni	
	• ureoplazme: josamicin, v primeru rezistence minociklin	1000 mg dvakrat dan peroralno 100 mg dvakrat/dan peroralno	12 dni 12 dni	
	• negativne kulture: doksiciklin in metronidazol in ceftriakson	100 mg dvakrat/dan peroralno 500 mg dvakrat/dan peroralno 250 mg intramuskularno	14 dni 14 dni enkratno	
Yang (30), 2014	T1: levofloksacin in metronidazol	500 mg štirikrat/dan peroralno 250 mg štirikrat/dan peroralno	14 dni 14 dni	ni podatka (brez ponovne biopsije)
Tersoglio (46), 2015	T1: doksiciklin, nato ciprofloksacin in metronidazol T2: ponovljena zgornja shema v kombinaciji z linezolidom, poleg tega kortikosterodna terapija s prednizonom in glicin z Vit. E, Vit. B6 in Vit. A	100mg dvakrat/dan 1g/dan 1g/dan peroralno 600mg/dan peroralno 4–8 mg/dan peroralno 100 mg/dan 300 mg 100 mg 10000 IU/dan peroralno	14 dni 14 dni 14 dni 10 dni	64% (9/14)
Kitaya (20), 2017	T1: doksiciklin	100 mg dvakrat/dan peroralno	14 dni	92,3 % s T1 in 99,1 % s T2
	T2: ciprofloksacin in metronidazol	200 mg dvakrat/dan 250 mg dvakrat/dan peroralno	14 dni 14 dni	
Zhang (3), 2019	Intrauterina infuzija mešanice kortikosteroida in antibiotika glede na izoliranega povzročitelja:		enkrat/dan, 7dni	78 %
	• Po Gramu neg. bakt.: gentamicin	80 mg		
	• Po Gramu poz. bakt. klindamicin	60 mg		
	• ureoplazme: minociklin	6 mg		
	• negativne kulture: gentamicin in klindamicin in metronidazol	80 mg 60 mg 80 mg		
+ deksametazon, hialuronidaza in fiziološke raztopina	5 mg 1500 U do 20 ml kot intrauterina infuzija			
Xiong (37), 2021	T1: doksiciklin	100 mg dvakrat/dan peroralno	14 dni	89 % pri ženskah s CD138+/HPF ≥5
	T2: ciprofloksacin in metronidazol	200 mg dvakrat/dan 500 mg trikrat/dan peroralno	14 dni 14 dni	
	T3: ciprofloksacin in metronidazol	200 mg dvakrat/dan 500 mg trikrat/dan peroralno	14 dni 14 dni	

Legenda: T – zdravljenje (*angl.* treatment); T1 – prvo zdravljenje; T2 – drugo zdravljenje; T3 – tretje zdravljenje.

4 Razprava

Vse več dokazov podpira idejo, da je KE povezan s slabimi reproduktivnimi izidi in ga ne gre zanemariti pri zdravljenju neplodnosti. Razjasnitev področja bi lahko olajšala obravnavo skupine bolnic s slabo reproduktivno napovedjo.

4.1 Zdravljenje kroničnega endometritisa

Za bolnice z ugotovljenim KE je uporaba sistemskih antibiotikov standardna metoda zdravljenja, čeprav antibiotična shema zdravljenja ni natančno opredeljena. V primeru, da je na voljo antibiogram, zdravljenje KE temelji na apliciranju različnih antibiotikov glede na odkritega povzročitelja okužbe. Ker mikrobiološka kultura pri bolnicah s KE pogosto ni odvzeta, se običajno zdravi z antibiotiki širokega spektra. Ob pregledu študij smo ugotavljali, da so bili v študijah poleg različnih antibiotikov, uporabljena tudi različna odmerjanja antibiotikov v različnem trajanju. Z antibiotičnim zdravljenjem so avtorji želeli izboljšati reproduktivne izide, a kljub temu, da so raziskave dokazale, da antibiotiki v visokem odstotku lahko pozdravijo KE (izginitje plazmatk), so nekatere študije ugotavljale, da tudi uspešno zdravljenje ne more izboljšati reproduktivnih izidov (32,34). Nekateri avtorji zato predpostavljajo, da KE vpliva na endometrijsko receptivnost s spremembo mikrookolja in lokalne imunosti tudi po tem, ko so mikroorganizmi že uničeni. Iz opisanih izhodišč je izhajal tudi Zhang, ki je z namenom izboljšati endometrijsko receptivnost uporabil kortikosteroid deksametazon, s katerim naj bi pozitivno vplival na imunske reakcije v endometriju, kar so nekateri avtorji pred tem že raziskovali (35,36). Poleg tega za zdravljenje KE ni uporabil klasičnega sistemskega zdravljenja, temveč intrauterino infuzijo, s čimer naj bi uporabil manjše odmerke antibiotikov, ki delujejo neposredno na endometrij, s tem pa naj bi zmanjšal sistemsko toksičnost. Kljub temu, da je bila stopnja ozdravitve sorazmerno visoka (78 %), pa so nekateri avtorji, ki so uporabljali standardno zdravljenje s sistemskimi antibiotiki, poročali o višji stopnji ozdravitve (20,32,37). Zato je Zhang zaključil, da zdravljenje z intrauterino infuzijo zahteva nadaljnje raziskave. Poleg zdravljenja s kortikosteroidi kot možnim zdravljenjem neuravnovešenega imunskega stanja pri KE navajajo tudi zdravljenje z nekaterimi protivnetnimi zdravili (38), vendar zaenkrat ni dovolj podatkov, ki bi dokazovali njihovo učinkovitost in varnost. V literaturi je bilo opisano tudi intrauterino zdravljenje z avtologno trombocitno plazmo (39), s katero naj bi

uspešno zdravili KE in izboljšali reproduktivne izide, predvsem pri bolnicah, ki niso dobro odgovorile na standardno antibiotično zdravljenje.

Trajanje zdravljenja je bilo v večini študij podobno, in sicer 14 dni, le v študiji Cicinellija so uporabili tudi krajše zdravljenje (8, 10 in 12 dni), kjer so ugotavljali nekoliko nižjo stopnjo ozdravitve (18). Da bi trajanje zdravljenja lahko vplivalo na stopnjo ozdravitve podpira tudi študija, ki kaže, da so bile daljše sheme zdravljenja učinkovitejše pri odstranjevanju plazmatk, ne glede na izbrano protimikrobno zdravilo (40). Različno stopnjo ozdravitve verjetno najbolj lahko razložimo z različnimi velikostmi vzorca in drugačnimi diagnostičnimi merili za ugotavljanje KE.

Zaključimo lahko, da nezadovoljivi rezultati in številna nasprotujoča si poročila o zdravljenju KE kažejo na to, da tudi učinkovitost peroralnih antibiotikov pri zdravljenju KE še ni zanesljivo opredeljena.

4.2 Pojavnost kroničnega endometritisa in reproduktivni izidi

Ob pregledu člankov ugotavljamo veliko variabilnost v pojavnosti KE (2,8–66 %). Lahko sklepamo, da različne metode diagnosticiranja in različna diagnostična merila pomembno vplivajo na oceno pojavnosti. Čeprav je tradicionalno veljalo, da je prisotnost plazmatk v endometriju vedno patološka najdba in da že ena plazmatka zadostuje za postavitev diagnoze KE (41), so študije pokazale, da so plazmatke lahko prisotne tudi pri zdravih ženskah v hormonsko spremenjenem endometriju v povezavi z menstruacijskim ciklom. V zgodnji proliferativni fazi menstruacijskega cikla poteka proliferacija celic strome, poleg tega lahko pride do infiltracije celic strome s plazmacitoidnimi celicami, ki so morfološko podobne plazmatkam (18). Prav tako v poznem sekrecijskem obdobju v endometriju potekajo predecidualne reakcije pred menstruacijo (42,43), tako da ni presenetljivo, da je več študij ugotavljalo večjo pojavnost KE v primerih, ko je bil vzorec endometrija odvzet v proliferativni fazi kot v sekrecijski fazi (43,44). To kaže na dejstvo, da je biopsija v različnih fazah menstruacijskega ciklusa lahko zavajajoč dejavnik. Tudi v vključenih študijah časi pridobljenih vzorcev niso bili povsem enaki. Zato razlike v prepoznavanju KE deloma lahko pripišemo tudi dinamičnim spremembam števila plazmatk med menstruacijskim ciklom. Nekateri avtorji predlagajo skladno jemanje vzorcev, in sicer v sekrecijski fazi, v obdobju 7 dni po vrhu luteinizirajočega hormona (45).

Še več, ker plazmatke niso enakomerno porazdeljene

v stromi endometrija, temveč se kopičijo žariščno, pomeni, da se lahko v majhnih bioptičnih vzrocih endometrija plazmatke spregledajo. Iz tega izhaja, da je metoda vzorčenja, uporabljena pri biopsiji endometrija, drugi pomemben dejavnik, ki lahko vpliva na diagnostično zanesljivost KE. S histeroskopijo, ki omogoča ciljano biopsijo patoloških sprememb endometrija, bi v primerjavi s slepimi metodami, kot je aspiracijska biopsija, lahko povečali občutljivost diagnoze. Po drugi strani se pri nekaterih ženskah s KE plazmatke kopičijo le v bazalni plasti endometrija (46), zato bi v teh primerih klasična kiretaža, pri kateri pridobimo vzorec celotne debeline endometrija, lahko povečala možnost odkrivanja plazmatk. Ker pa ta metoda vzorčenja lahko povzroči zaplete, kot so stanjšanje endometrija in zarastline v maternici (t. i. Ashermannov sindrom), s čimer se poslabšajo reproduktivni izidi, se v vsakodnevni praksi v te namene ne uporablja. Zaradi opisanih razlogov je razvidno, da ostaja najboljša strategija za biopsijo endometrija negotova.

V povzetku, pri interpretiranju rezultatov se je treba zavedati, da je po eni strani pojavnost KE lahko podcenjena, saj je prepoznavanje plazmatk težavno, po drugi strani pa so plazmatke lahko prisotne tudi pri zdravih ženskah oziroma so prisotne plazmacitoidne stromalne celice, ki so morfološko podobne plazmatkam (25), kar lahko vodi v visok delež lažno pozitivnih rezultatov. Zato avtorji poudarjajo, da je za potrditev diagnoze z visoko specifičnostjo pomembno sočasno ocenjevanje drugih histoloških značilnosti KE v stromi endometrija (47). Prav tako so lahko vzorci lažno negativni zaradi neustrezne metode vzorčenja.

Poleg različne pojavnosti lahko tudi vpliv KE na reproduktivne izide delno razložimo z razlikami pri diagnosticiranju KE med preiskovalci. Zaenkrat namreč ni mednarodno sprejetih diagnostičnih meril za ugotavljanje KE, ker je v literaturi opisanih najmanj 7 različnih diagnostičnih meril glede gostote plazmatk v histoloških rezinah ali mikroskopskih poljih visoke ločljivosti (*angl.* high power field, HPF) (45). V večini pregledanih študij je KE definiran kot ena plazmatka v enem mikroskopskem HPF (20,32,37,46) ali v histološki rezini (18,34) ali pa natančen diagnostični kriterij ni naveden. Zhang je šel korak dlje in bolnice razdelil v skupine glede na gostoto CD138+/HPF. Kljub temu, da je bil KE v preostalih študijah večinoma diagnosticiran pri CD138+/HPF=1, so njegovi rezultati kazali, da je vpliv KE v tej skupini zanemarljiv, medtem ko ima zdravljenje najbolj pomemben vpliv v skupini CD138+>5/HPF, v skupini CD138+/HPF=1–4 pa naj bi bilo zdravljenje vprašljivo (3). Tudi Huang je v metaanalizi 12-ih študij

z 1879 bolnicami raziskoval reproduktivne izide med bolnicami s KE, ki so prejele antibiotično terapijo glede na diagnostična merila KE (47). Skladno z rezultati Zhanga je ugotavljal, da so študije, ki so uporabile stroga diagnostična merila (CD138+>5), poročale o slabših reproduktivnih rezultatih kot študije, ki so uporabljale širša diagnostična merila. Natančneje, v študijah z uporabo širokih meril so opazili višjo stopnjo klinične nosečnosti (OR=1,8, 95% IZ 1,2–2,8) in stopnjo živorojenosti (OR=2,1, 95% IZ 1,4–3,0), kar je razložil z dejstvom, da je v primerih strogih diagnostičnih kriterijev v endometriju prisotnih več plazmatk in drugih imunskih celic, kar povzroča slabšo receptivnost endometrija in vodi v slabše reproduktivne rezultate.

Kot že omenjeno, nekatere študije niso ugotovljale statistično pomembnih razlik med skupinami v reproduktivnih izidih (32,34), vendar je opazen kliničen trend v prid boljših izidov v skupinah z ozdravljenim KE oziroma v skupinah brez KE. To bi lahko pripisali tudi dejstvu, da so pregledane študije z majhnimi vzorci in na račun tega avtorji niso uspeli statistično dokazati razlik.

V prihodnje je nujno potrebno soglasje o diagnostičnih merilih za KE za namen nadaljnjih raziskav in za izoblikovanje z dokazi podprtih smernic za zdravljenje KE. To bi lahko vodilo v izboljšanje prepoznavanja skupin neplodnih žensk, pri katerih bi z zdravljenjem KE lahko izboljšali reproduktivne izide.

4.3 Mikrobiološka analiza kroničnega endometritisa

Tradicionalno je veljalo, da je maternična votlina sterilna, danes pa vemo, da maternično votlino fiziološko naseljujejo mikroorganizmi (48,49). Avtorji sicer opozarjajo, da je pri interpretiranju podatkov potrebno upoštevati možnost kontaminacije, saj je potrebno vzorčenje potencialnih patogenov iz maternice skozi nožnico, ki je področje, v primerjavi z maternično votlino, z bogato mikrobioto. Še več, določanje z novejšimi tehnikami ne razlikuje med živimi bakterijami in (mrtvimi) bakterijskimi delci, kar lahko privede do lažno pozitivnih rezultatov, čeprav ni mogoče izključiti, da lahko tudi neaktivni bakterijski delci še vedno prispevajo k fiziološki interakciji z gostiteljskimi celicami (50), s tem pa vplivajo na plodnost žensk.

Po drugi strani pa so kulture biopsij endometrija pri ženskah s KE pogosto negativne. Najverjetneje to lahko pojasnimo z dejstvom, da so v pregledanih raziskavah uporabili običajna mikrobiološka gojišča, s katerimi se vseh mikroorganizmov, ki so odgovorni za KE, ne da

kultivirati, kot so npr. znotrajcelični mikroorganizmi. Znano je, da razrast anaerobnih bakterij vodi v bakterijsko vaginozo, prav tako pa so anaerobne bakterije osamili tudi pri bolnicah s KE (13,20). Kljub temu avtorji opozarjajo, da je anaerobne bakterije v standardnih pogojih težko kultivirati, zato so za zanesljivo ugotavljanje potrebne dodatne molekularne metode sekvenciranja nove generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS) in metode verižne reakcije s polimerazo, s katerimi bi lahko še izboljšali zaznavanje teh mikroorganizmov (13). Posamezne študije so pokazale, da so pri bolnicah s KE prisotni tudi virusi, kot sta humani virus imunske pomankljivosti – HIV (16) in citomegalovirus (17), vendar so potrebne nadaljnje študije za opredelitev teh redkejših mikroorganizmov kot povzročiteljev KE.

V pregledanih člankih so 4 avtorji (3,18,20,46) pri bolnicah raziskovali tudi prisotnost mikroorganizmov in tako opredelili najpogostejše povzročitelje KE. Kot predhodne študije (13-15) so pregledane študije pri bolnicah s KE potrdile prevladovanje običajnih bakterij (*Escherichia Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*, and *Staphylococcus spp.*). Tako je Zhang ugotavljal prisotnost običajnih bakterij v 71,1 % in prisotnost mikoplazem oz. ureaplazem v 22,4 % primerov. Prav tako je Cicinelli v 30 % primerov osamil *Enterococcus faecalis*, v 23 % *Escherichia coli* in v 10 % *Streptococcus agalactiae*. Rezultati so tudi pokazali, da so v približno 30 % primerov povzročitelji KE mikoplazme in ureoplazme (18).

Predhodne študije so kot glavna patogena mikroorganizma, ki povzročata KE, opredelile *Chlamydia trachomatis* in *Neisserio gonorrhoe*, ki sta sicer glavna povzročitelja akutnega endometritisa. Kasnejše klinične študije so pokazale sorazmerno nizko stopnjo odkrivanja teh mikroorganizmov pri ženskah s KE (14). Rezultati pregledanih člankov so se ujemali z ugotovitvami, saj je Kitaya (20) klamidijo odkril v 6,6 %, Cicinelli (18) v 8,3 %, nekoliko večji delež prisotnosti klamidije pa je v 31,6 % ugotavljal le Tersoglio (32).

Visoko razširjenost običajnih bakterij bi lahko razložili z visoko razširjenostjo bakterijske vaginoze in dejstva, da lahko ascendentne okužbe povzročajo koloniziranje maternične votline (50). Čeprav so nekatere študije ugotovljale, da naj bi prisotnost bakterijske vaginoze v postopkih OBMP zmanjšala stopnjo zanositve, pa novejša metaanaliza tega ni potrdila, temveč ugotovljala le povezavo bakterijske vaginoze s povečano stopnjo zgodnjih splavov (51). Določeni raziskovalci (52,53) so primerjali prisotnost mikroorganizmov v vzorcih endometrija in vagine. Ugotovljali so nizko skladnost vaginalne mikrobiote z mikrobioto endometrija. Čeprav

obstaja določena stopnja prekrivanja vrst, ni mogoče domnevati, da vzorci endometrija zrcalijo vaginalno kolonizacijo, saj je raznolikost v vzorcih endometrija večja kot v vagini (49). In čeprav se zdi, da je ascendentna kolonizacija iz nožnice najbolj verjetna pot, je razvidno, da ostaja izvor maternične mikrobiote nejasen.

Kitaya (20) je primerjal mikrobiološki profil maternične votline pri bolnicah z RIF v skupinah s KE in brez KE, pri čemer na splošno ni ugotavljal statistično pomembnih razlik v stopnji odkrivanja endometrijskih mikrobov med obema skupinama. Ugotovil je le razlike v stopnji posameznih mikrobov, in sicer več vrst skupine *Corynebacterium* in *Mycoplasma hominis*. Nasprotno je bila stopnja odkrivanja laktobacilov, ki so prevladujoče bakterije v rodilih, v skupini s KE statistično nižja kot v skupini brez KE. Ugotovitve se ujemajo z ugotovitvami drugih avtorjev, ki so ugotavljali negativno korelacijo med laktobacili in drugimi mikroorganizmi pri bolnicah s KE (53,54). Znano je, da laktobacili zavirajo rast drugih bakterij in pomembno ščitijo proti potencialno škodljivim mikroorganizmom. Zato disbioza najverjetneje prispeva k razvoju KE.

Iz pridobljenih podatkov lahko zaključimo, da je zaenkrat še vedno premalo dokazov za zanesljivo potrditev, da je KE posledica okužbe endometrija. Gre za velik problem pri razumevanju in obravnavi KE. Zaradi opisanih nejasnosti so se razvile teorije, da gre lahko pri KE za avtoimune mehanizme (55) oziroma za sterilno vnetje, ki je teoretično lahko posledica mehanskih poškodb, ekstremnih temperatur, ishemije in hipoksije, tujkov, onesaževal, toksičnih, dražilnih, presnovnih in alergeni dejavnikov, ki so močni aktivatorji vnetnega odziva (56).

4.4 Slabosti pregledanih študij

Menimo, da je glavna omejitev pregledanih študij pomanjkanje randomiziranih kliničnih raziskav, saj smo v pregled vključili eno samo randomizirano študijo s kontrolami (34). V večini gre za observacijske študije, zaradi česar je tveganje za pristranost visoko. Ker ni smernic za obravnavo žensk s KE, je zelo težko primerjati študije glede na podobne diagnostične in terapevtske postopke. V pregled smo tako vključili študije, izvedene v različnih centrih z različnimi diagnostičnimi merili KE, z različnimi protokoli postopkov OBMP in zdravljenjem, kar lahko povzroči pristranost. Poleg tega smo vključili študije s sorazmerno majhnimi vzorci, kar bi lahko vplivalo na rezultate in interpretiranje le-teh. Vključili smo tudi retrospektivne študije, pri katerih lahko zaradi same zasnove študije pride do odsotnosti

pomembnih podatkov in zato napačnih rezultatov. Poudariti velja, da smo v študijo za splošno oceno vpliva KE na reproduktivne izide v skupini neplodnih žensk vključili bolnice s heterogenimi značilnostmi (študije, ki so preučevale pare pred prvim postopkom IVF in tudi pare z RIF), kar prav tako lahko vodi v pristranost.

Nehomogenost študij otežuje medsebojno primerjavo, zato so nujno potrebne večje randomizirane študije s kontrolami za nadaljnjo oceno vpliva zdravljenja KE na reproduktivne izide.

5 Zaključek

KE je patologija, ki je pogosto povezana z zmanjšano reproduktivno zmožnostjo. Toda ni še na voljo dovolj dokazov o hipotezi, da mikroorganizmi kot povzročitelji KE vplivajo na reproduktivni izid in o smiselnosti antibiotičnega zdravljenja. Ta sistematični

pregled je pretehtal in ovrednotil študije, ki obravnavajo vpliv zdravljenja KE pri neplodnih ženskah na reproduktivne izide postopkov OBMP. Čeprav si rezultati študij nasprotujejo, pa glede na pregledano literaturo menimo, da bi zdravljenje KE lahko pozitivno vplivalo na uspešnost v nadaljnjih postopkih IVF. Nujno potrebne so randomizirane študije, ki bi ocenjevale vpliv zdravljenja z antibiotiki kot terapevtsko možnost pri neplodnih ženskah s KE in tako opredelile smiselnost priporočil o izključevanju in antibiotičnem zdravljenju KE pri obravnavi neplodnih parov. Nehomogenost študij otežuje medsebojno primerjavo rezultatov, zato je treba vzpostaviti enotna diagnostična merila in klinične smernice pri KE.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol.* 1981;58(2):176-84. PMID: 7254729
- McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril.* 2021;116(3):855-61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.036 PMID: 34120737
- Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(5):e13177. DOI: 10.1111/aji.13177 PMID: 31373128
- Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(1):14-38. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011 PMID: 24269084
- Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017;108(1):15-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033 PMID: 28668151
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897-911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8 PMID: 33025403
- Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, Zhang W, Liu XM, Fang JY, et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9 PMID: 30606202
- Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol.* 2010;23(8):1136-46. DOI: 10.1038/modpathol.2010.98 PMID: 20495539
- Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):16. DOI: 10.1186/s12958-017-0233-x PMID: 28259137
- Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61(5):322-9. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x PMID: 19341383
- Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):152-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012 PMID: 23773528
- Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049-52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007 PMID: 25681852
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012 PMID: 29477653
- Haggerty CL, Peipert JF, Weitzen S, Hendrix SL, Holley RL, Nelson DB, et al.; PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Predictors of chronic pelvic pain in an urban population of women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2005;32(5):293-9. DOI: 10.1097/01.olq.0000162361.69041.a5 PMID: 15849530
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008;89(3):677-84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074 PMID: 17531993
- Johnstone FD, Williams AR, Bird GA, Bjornsson S. Immunohistochemical characterization of endometrial lymphoid cell populations in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1994;83(4):586-93. DOI: 10.1097/00006250-199404000-00017 PMID: 7907778

17. Frank TS, Himebaugh KS, Wilson MD. Granulomatous endometritis associated with histologically occult cytomegalovirus in a healthy patient. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(7):716-20. DOI: [10.1097/0000478-199207000-00010](https://doi.org/10.1097/0000478-199207000-00010) PMID: 1326899
18. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. DOI: [10.1093/humrep/deu292](https://doi.org/10.1093/humrep/deu292) PMID: 25385744
19. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103-112. e1. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.03.017](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017) PMID: 29908776
20. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5):78. DOI: [10.1111/aji.12719](https://doi.org/10.1111/aji.12719) PMID: 28608596
21. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1):e12782. DOI: [10.1111/aji.12782](https://doi.org/10.1111/aji.12782) PMID: 29135053
22. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106-10. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2015.09.025](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025) PMID: 26456229
23. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022) PMID: 29778382
24. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, Hendrix SL, Hillier SL, Holley RL, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):141-8. DOI: [10.1067/mob.2003.87](https://doi.org/10.1067/mob.2003.87) PMID: 12548208
25. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000-3. DOI: [10.5858/2004-128-1000-RSIAIT](https://doi.org/10.5858/2004-128-1000-RSIAIT) PMID: 15335255
26. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):485-8. DOI: [10.3892/etm.2012.824](https://doi.org/10.3892/etm.2012.824) PMID: 23407614
27. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022) PMID: 29778382
28. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S, et al.; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112(1):162-173.e2. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004) PMID: 31104760
29. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1363-9. DOI: [10.1007/s00404-013-3131-2](https://doi.org/10.1007/s00404-013-3131-2) PMID: 24395012
30. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.12.007) PMID: 30683588
31. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2008.12.131](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131) PMID: 19217098
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372(71):n71. DOI: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71) PMID: 33782057
33. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2011.09.039](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.039) PMID: 22019126
34. Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, et al. Corticosteroid therapy in assisted reproduction - immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2164-73. DOI: [10.1093/humrep/dew186](https://doi.org/10.1093/humrep/dew186) PMID: 27591233
35. Zhang T, Huang C, Du Y, Lian R, Mo M, Zeng Y, et al. Successful treatment with intrauterine delivery of dexamethasone for repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6):e12766. DOI: [10.1111/aji.12766](https://doi.org/10.1111/aji.12766) PMID: 28921750
36. Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, et al. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2021;116(2):413-21. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.03.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.036) PMID: 33926717
37. Sekulovski N, Whorton AE, Shi M, MacLean JA, Hayashi K. Endometriotic inflammatory microenvironment induced by macrophages can be targeted by niclosamide†. *In Vivo.* 2019;100(2):398-408. DOI: [10.1093/biolre/iy222](https://doi.org/10.1093/biolre/iy222) PMID: 30329025
38. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *In Vivo.* 2019;33(2):515-21. DOI: [10.21873/invivo.11504](https://doi.org/10.21873/invivo.11504) PMID: 30804135
39. Canumalla SA, Blakemore JK, Grifo JA, Keefe DL. What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology? *Fertil Steril.* 2019;105(3):106-10. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2019.07.961](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.961)
40. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, Richart RM. Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(7):812-5. DOI: [10.1016/0002-9378\(83\)90045-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90045-5) PMID: 6359886
41. Gilmore H, Fleischhacker D, Hecht JL. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown. *Hum Pathol.* 2007;38(4):581-4. DOI: [10.1016/j.humpath.2006.09.002](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.09.002) PMID: 17188330
42. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol.* 2010;41(1):33-7. DOI: [10.1016/j.humpath.2009.07.008](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.07.008) PMID: 19801162
43. Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, et al. Diagnosis of chronic endometritis: how many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(5):e13369. DOI: [10.1111/aji.13369](https://doi.org/10.1111/aji.13369) PMID: 33152123
44. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832-9. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.01.022](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022) PMID: 29778382
45. Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, Gonzalez A, Tersoglio S, Marlia C. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod.* 2015;19(2):44-52. DOI: [10.5935/1518-0557.20150012](https://doi.org/10.5935/1518-0557.20150012) PMID: 27206087

46. Huang W, Liu B, He Y, Xie Y, Liang T, Bi Y, et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020;140:103146. DOI: [10.1016/j.jri.2020.103146](https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146) PMID: [32442825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442825/)
47. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.09.075](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075) PMID: [27717732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717732/)
48. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602. DOI: [10.7717/peerj.1602](https://doi.org/10.7717/peerj.1602) PMID: [26823997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823997/)
49. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):393-415. DOI: [10.1093/humupd/dmy012](https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012) PMID: [29668899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668899/)
50. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M, Polisenio A, Coscia MF, Monno R, et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1325-9. DOI: [10.1007/s00404-011-2138-9](https://doi.org/10.1007/s00404-011-2138-9) PMID: [22113463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22113463/)
51. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):200-7. DOI: [10.1111/1471-0528.15178](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15178) PMID: [29469992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29469992/)
52. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15. DOI: [10.1159/000223819](https://doi.org/10.1159/000223819) PMID: [19521097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19521097/)
53. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. DOI: [10.1016/j.ajog.2016.09.075](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075) PMID: [27717732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717732/)
54. Liu Y, Ko EY, Wong KK, Chen X, Cheung WC, Law TS, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019;112(4):707-717.e1. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2019.05.015](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015) PMID: [31327470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327470/)
55. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672-7. DOI: [10.1111/aji.12508](https://doi.org/10.1111/aji.12508) PMID: [26952510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952510/)
56. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Przegl Menopauz.* 2020;19(2):90-100. DOI: [10.5114/pm.2020.97863](https://doi.org/10.5114/pm.2020.97863) PMID: [32802019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802019/)