

# Kronična bol u zdjelici

---

Konjevod, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:481718>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Konjevod**

**Kronična bol u zdjelici**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Ivane Maurac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS POKRATA

CMC (*engl.* carboxymethylcellulose) — karboskimetil celuloza  
anGnRH = antagonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona  
BPS (*engl.* bladder pain syndrome) — sindrom bolnog mjehura  
CA-125 (*engl.* cancer antigen 125) — karcinomski antigen 125  
CBT (*engl.* cognitive-behavioral therapy) — kogintivno-bihevioralna terapija  
CMC (*engl.* l. carboxymethyl cellulose) — karboksimetil celuloza  
COC (*engl.* combined oral contraceptives) — kombinirani oralni kontraceptivi  
CPP (*engl.* chronic pelvic pain) — kronična bol u zdjelici  
CPPS (*engl.* chronic pelvic pain syndrome) — sindrom kronične zdjelične boli  
DIE (*engl.* deep infiltrating lesion) — duboko infiltrirajuća endometrijoza  
DKS — diferencijalna krvna slika  
DMSO — dimetil sulfoksid  
EAU (*engl.* European Association of Urology) — Europsko urološko udruženje  
ER $\alpha$  (*engl.* estrogen receptor  $\alpha$ ) – estrogenski receptor  $\alpha$   
Er $\beta$  (*engl.* estrogen receptor  $\beta$ ) – estrogenski receptor  $\beta$   
ESHRE (*engl.* European society for human reproduction and embryology) —  
Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju  
FDA (*engl.* Food and Drugs Administration) — Američka agencija za hranu i lijekove  
GATA2 — transkripcijski faktor GATA-2  
GATA6 — transkripcijski faktor GATA-6  
GnRH — gonadotropin oslobađajući hormon  
IBS (*engl.* irritable bowel syndrome) — sindrom iritabilnog kolona  
IC (*engl.* interstitial cystitis) – intersticijski cistitis  
IUD (*engl.* intrauterine device) — intrauterini uložak  
KKS — kompletna krvna slika  
LUNA (*engl.* laparoscopic uterine nerve ablation) — laparoscopska ablacija živaca  
maternice  
MAPP (*engl.* Multidisciplinary Approach to Chronic Pelvic Pain) – multidisciplinarni  
pristup proučavanja kronične zdjelične boli  
MBS — miofascijalni bolni sindrom

MRgFUS (*engl.* magnetic resonance-guided focused ultrasound) – ciljane ultrazvučna kirurgija vođena magnetnom rezonancijom

MPA — medroksiprogesteron acetat

MR — magnetska rezonanca

MRN — magnetna rezonancijska neurografija

NIDDK (*engl.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) — Nacionalni institut za šećernu bolest, bolesti probave i bubrega

NIH (*engl.* National Institutes of Health) — Nacionalni instituti za zdravlje

NSAIDs (*engl.* nonsteroidal anti-inflammatory drugs) — nesteroidni protuupalni lijekovi

OC (*engl.* oral contraceptives) — oralni kontraceptivi

OMA (*engl.* ovarian endometrioma) — endometriomi jajnika

PBS (*engl.* painful bladder syndrome) — sindrom bolnog mjehura

PEG — polietilen glikol

PEO (*engl.* polyethylene oxide) — polietilen oksid

PID (*engl.* pelvic inflammatory disease) — upalna zdejlična bolest

PNS (*engl.* pudendal nerve stimulation) — stimulacija pudendalnog živca

PSN (*engl.* presacral neurectomy) — presakralna neurektomija

PŽS — periferni živčani sustav

RCOG — Royal College of Obstetrics and Gynaecologists

RCT (*engl.* randomized controlled trial) — randomizirani kontrolirani pokus

RFVTA (*engl.* radiofrequency volumetric thermal ablation) – radiofrekventna volumetrijska termalna ablacija

SF1 (*engl.* steroidogenic factor 1) — steroidogeni faktor 1

SNM (*engl.* sacral neuromodulation) — sakralna neuromodulacija

SPRM (*engl.* selective progesterone receptor modulator) – selektivni modulatori progesteronskih receptora

SSLF (*engl.* sacrospinous ligament fixation) — fiksacija sakrospinalnih ligamenata

SSRI (*engl.* selective serotonin reuptake inhibitors) — selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SUP (*engl.* superficial peritoneal lesion) — površinske peritonealne endometriotske lezije

SŽS — središnji živčani sustav

TCA (*engl.* tricyclic antidepressants) — trcikilički antidepresivi

TENS (*engl.* tTranscutaneous electrical nerve stimulation) — perkutana električna stimulacija živca

TOA (*engl.* tubo-ovarian abscess) — tuboovarijski apsces

TrP (*engl.* trigger point) — trigger točka

UAE (*engl.* uterine artery embolisation) — embolizacija materničnih arterija

UTI (*engl.* urinary tract infection) — infekcija urinarnog trakta

UZV — ultrazvuk

VAS (*engl.* visual analog scale) — vizualno-analogni skala

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>VIII</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologija.....	2
1.2. Patogeneza kronične boli.....	2
1.2.1. Periferna i centralna senzibilizacija - bol kao bolest.....	3
1.3. Klinička slika i dijagnostika.....	4
1.3.1. Anamneza.....	4
1.3.2. Fizikalni pregled.....	7
1.3.3. Laboratorijska i slikovna dijagnostika.....	8
1.3.4. Invazivna dijagnostika.....	8
1.4. Etiologija.....	8
<b>2. GINEKOLOŠKI UZROCI CPP-a.....</b>	<b>10</b>
2.1. Endometrioza.....	10
2.2. Adenomioza.....	16
2.3. Abdominalne priraslice.....	17
2.4. Zdjelična upalna bolest.....	18
2.5. Sindrom zdjelične venske kongestije.....	19
2.6. Urogenitalna atrofija.....	20
2.7. Kompresija tumorskih tvorbi reproduktivnog sustava na zdjelične strukture.....	20
2.7.1. Adneksalne mase.....	20
2.7.2. Lejomiomi.....	21
<b>3. GASTROINTESTINALNI I UROLOŠKI UZROCI CPP-a.....</b>	<b>24</b>
3.1. Sindrom bolnog mjehura / Intersticijski cistitis.....	24
3.2. Recidivirajući cistouretritis.....	26
3.3. Sindrom iritabilnog kolona.....	27
<b>4. NEUROLOŠKI I MUSKULOSKELETNI UZROCI CPP-a.....</b>	<b>30</b>
4.1. Neuropatije zdjeličnih živaca.....	30
4.1.1. Pudendalna neuropatija.....	30
4.2. Miofascijalni sindrom.....	31

<b>5. PSIHOLOŠKA ETIOLOGIJA CPP-a.....</b>	<b>33</b>
<b>6. PREGLED TERAPIJSKIH OPCIJA CPP-a.....</b>	<b>34</b>
6.1. Farmakoterapija.....	34
6.2. Kirurška terapija.....	36
6.3. Ostali terapijski modaliteti .....	37
<b>ZAHVALE.....</b>	<b>39</b>
<b>POPIS LITERATURE.....</b>	<b>40</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>44</b>



## SAŽETAK

### Kronična bol u zdjelici

**Martina Konjevod**

Kronična bol u zdjelici (CPP - *chronic pelvic pain*) stanje je koje zahvaća 10% svih žena reproduktivne dobi. To je kompleksno bolno stanje čija je etiologija raznovrsna, a može biti posljedica različitih patoloških kroničnih stanja koja se najčešće povezuju s reproduktivnim sustavom žene, ali mogu biti i posljedica patologija vezanih uz gastrointestinalni, mokraćni i neurološki sustav. Recentna istraživanja pokazuju da mogu biti prouzročena i negativnim psihološko-emocionalnim stanjem žene, koje znatno utječe na proces kronifikacije boli. Kronična zdjelična bol kao dijagnoza predstavlja zajednički nazivnik različitih patoloških stanja koja zahvaćaju područje male zdjelice, a rezultiraju bolju koja traje više od šest mjeseci i dovodi do trajnoga funkcionalnog oštećenja. Endometrioza se često spominje kao sinonim za kroničnu zdjeličnu bol u žena. Unatoč tome 60 – 80% pacijentica kojima je učinjena eksplorativna laparoskopija ne pokazuje nikakvu intraperitonealnu patologiju. Rekurentni cistouretritis, intersticijski cistitis, sindrom iritabilnog kolona, miofascijalni sindrom abdominalnoga zida i zdjeličnoga dna te neuropatije živaca zdjeličnoga dna, česti su ginekološki uzroci, premda su često zanemareni u odnosu na ginekološke uzroke kronične zdjelične boli..

Mnoge pacijentice pokazuju sklonost razvijanju anksioznosti i depresije te, iako nije u potpunosti razjašnjena uloga tih psihološko-emocionalni elementa u patofiziologiji kronične zdjelične boli, takve pacijentice imaju lošije rezultate kad se primjenjuju tradicionalni terapijski modaliteti. Također, s obzirom na patofiziološke mehanizme neuromodulacije, poput mehanizama periferne i centralne senzibilizacije, danas se razvijaju koncepti poput sindroma kronične zdjelične boli (CPPS - *chronic pelvic pain syndrome*), koji je zaseban entitet u odnosu na pojam kronične zdjelične boli i predstavlja konkretnu dijagnozu regionalnoga bolnog sindroma.

Usmjereno liječenje primarne bolesti često ne rezultira rezolucijom simptoma boli, stoga liječenje kronične zdjelične boli zahtijeva holistički pristup koji uključuje fizikalnu, bihevioralnu, psihološku i seksualnu komponentu.

Ključne riječi: kronična bol u zdjelici, endometrioza, CPP.

## **SUMMARY**

### **Chronic pelvic pain**

**Martina Konjevod**

Chronic pelvic pain (CPP) is a condition that affects 10% of all women of reproductive age. It is a complex pelvicgia that has many possible etiologies, and can be a result of various chronic pathologies that are most commonly associated with the reproductive system as well as gastrointestinal, genitourinal or neurological system, or as it has been proven by the latest research, negative psycho-emotional state of the woman that can play an important role in the chronification of the pain. Chronic pelvic pain as a diagnosis presents as a common denominator of all different conditions that affect the area of the pelvis and result in pain that lasts for a period of at least six months or more and causes functional disability. Endometriosis is often considered a synonym for chronic pelvic pain in women. Despite that 60% to 80% of patients undergoing diagnostic laparoscopy for CPP show no intraperitoneal pathology associated with possible gynecological causes of pain. Recurrent cystourethritis, interstitial cystitis, irritable bowel syndrome, abdominal wall or pelvic floor myofascial syndrome, and pelvic neuropathy are common non-gynecological causes of chronic pelvic pain, though they tend to be overlooked in favor of endometriosis. Many patients show tendencies towards anxiety and depression, although the pathophysiological role of those psycho-emotional elements stays unclear in the process of developing chronic pelvic pain. These patients show poor treatment outcomes from traditionally effective gynecologic and medical therapy. Furthermore, considering pathophysiological mechanisms of neuromodulation, such as peripheral and central sensitisation, concepts like chronic pelvic pain syndrome (CPPS) have been developed that appear as a separate entity to the term of chronic pelvic pain, and represent a concrete diagnosis of regional pain syndrome.

Lastly, targeted treatment of primary pathology often doesn't result in the resolution of pain, therefore treatment of chronic pelvic pain requires a holistic approach that includes physical, behavioral, psychological, as well as, sexual components.

Key-words: chronic pelvic pain, endometriosis, CPP

# 1. KRONIČNA BOL U ZDJELICI

## Uvod

Kronična bol u zdjelici ili kronična zdjelična bol (CPP – *chronic pelvic pain*) u žena kompleksno je bolno stanje koje zahvaća područje zdjelice i ima raznovrsnu etiologiju. Obuhvaća brojne patofiziološke mehanizme i prezentira se varijabilnom kliničkom slikom.

*American College of Obstetricians and Gynecologists* definira CPP kao necikličku bol u području zdjelice, prednjega trbušnog zida, donjem dijelu leđa ili glutealno, koja u kontinuitetu traje minimalno šest mjeseci, a dovoljnoga je intenziteta da uzrokuje invaliditet ili zahtijeva medicinsku skrb. RCOG (*Royal College of Obstetrics and Gynaecologists*) proširuje tu definiciju, naglašavajući da se radi o takvoj zdjeličnoj boli koja se ne javlja isključivo tijekom menstruacije ili spolnoga odnosa, što bi upućivalo na njezinu cikličku narav, odnosno, tijekom trudnoće. (1)

Ipak, prema zadnjim smjernicama EAU-a (*European Association of Urology*) ciklička bol, odnosno dismenoreja ulazi u klasifikaciju kronične zdjelične boli ako je bol perzistentna i asocirana s negativnim kognitivnim, bihevioralnim, seksualnim i emocionalnim posljedicama. (2)

Kroz prizmu danih definicija, jasno je da se CPP tako ne postavlja kao krajnja dijagnoza, već se ponajprije prezentira kao simptom i zajednički nazivnik različitih patoloških stanja koja zahvaćaju područje zdjelice i donjeg abdomena, odnosno organskih struktura koje ih čine, a koja rezultiraju kroničnom boli u tom području.

CPP predstavlja jedan od važnih potencijalnih uzroka funkcionalne onesposobljenosti žena reproduktivne dobi jer ne narušava isključivo fizičko zdravlje žene, već se negativno odražava i na njezinu radnu sposobnost ozbiljno narušavajući kvalitetu života. (3)

## 1.1. Epidemiologija

Točna prevalencija kronične zdjelične boli ne može se sa sigurnošću utvrditi zbog manjka multidisciplinarnih studija i adekvatnih statističkih baza podataka te registara o prisutnosti kronične zdjelične boli u populaciji, kao i zbog nedostatka liječničkoga konsenzusa na svjetskoj razini o definiciji CPP-a. (2) Distinkcija između CPP-a i dismenoreje često izostaje te određene studije pokazuju veću prevalenciju nego što je stvarno stanje.

Podatci su heterogeni i nepotpuni, a prevalencija CPP-a u žena reproduktivne životne dobi varira od 14% do 24%. To je ujedno skupina koja bilježi najveću prevalenciju. Ukupna prevalencija CPP-a u žena varira od 6% do 27%. (1)

Faktori rizika za razvitak necikličke kronične zdjelične boli u žena jesu seksualno ili/ fizičko zlostavljanje, psihološke tegobe poput anksioznosti i depresije te prisutnost multiplih somatskih poremećaja. (3)

Uočeni su i brojni konkomitantni psihički i tjelesni poremećaji, od kojih prednjače depresija, koja se javlja u do polovice žena s CPP-om, anksiozni poremećaji i multi-psihološki poremećaji, kao i neki psihosomatski poremećaji poput IBS, IC i miofascijalnog sindroma. (2)

Subfertilitet i infertilitet čest su komorbiditet u žena s CPP-om, zabilježen u 45% – 64% ispitanica. (1)

Tijekom svojega života u prosjeku 14% žena iskusi neki oblik kronične zdjelične boli, a polovica od njih osjeća negativni utjecaj te boli na svakodnevni život, što čini CPP relevantnim javnozdravstvenim problemom. (2)

## 1.2. Patogeneza kronične boli

Patogeneza kronične zdjelične boli uključuje mehanizme nastanka akutne boli koji su povezani s aktualnom traumom tkiva i upalom; uključuju i visceralne i somatske strukture, zatim mehanizme nastanka kronične boli koji se odnose na adaptivne procese neuromodulacije SŽS-a (npr. proces centralne senzitivacije boli), također emocionalni, kognitivni, bihevioralni i seksualni odgovor. (2)

U većini slučajeva CPP-a, ne može se dokazati prisutnost aktualne traume tkiva, inflamacije ili infekcije. (2) Međutim, stanja koja rezultiraju ponavljajućom traumom tkiva ili su karakterizirana perzistentnom infekcijom u malom broju slučajeva rezultiraju CPP-om. (2)

### 1.2.1. Periferna i centralna senzitivacija – bol kao bolest

IASP definira centralnu senzitivaciju kao proces kojim nociceptivni neuroni SŽS-a postaju reaktivniji na podražaj normalne amplitude ili na podražaje koji su inače ispod praga podražljivosti. (ISAP stranica)

Kada nociceptivni podražaj aktivira mehanizme akutne boli direktnim podraživanjem perifernih nociceptora, u istom procesu u određenim slučajevima može započeti i proces senzitivacije tih istih nociceptora, pojačavajući aferentni signal. Aferentni putevi koji inače nisu aktivni, time se aktiviraju, tj. riječ je o aktivaciji takozvanih tihih aferentnih puteva. (2)

Iako je riječ o procesu nastanka akutne boli, pojačani aferentni bolni odgovor predstavlja jedan od osnovnih okidača u pokretanju mehanizama kronične boli za koje je karakteristična percepcija boli u odsutnosti postojeće periferne patologije i podražaja perifernih nociceptora. (5) Mehanizmi periferne senzitivacije kojima periferni nociceptori postaju osjetljiviji na podražaj jesu modifikacija perifernoga tkiva koja rezultira većom izloženošću nociceptora perifernoj stimulaciji, povećana koncentracija algogenih supstanci (npr. proupalnih tvari koje otpuštaju mastociti, neurohumoralni čimbenici; supstanca P, VIP) koja rezultira smanjenjem praga osjetljivosti te modifikacija perifernih nociceptora koja rezultira njihovim pojačanim odgovorom na normalni vanjski podražaj. (5)

Na razini kralježnične moždine postoje tri osnovna procesa koja doprinose procesu centralne senzitivacije: promjene u postojećoj proteinskoj aktivnosti, promjene u genskoj transkripciji proteina i strukturalne promjene neurona i neurosinapse. (2)

Promjene u postojećoj proteinskoj aktivnosti (posttranslacijsko obrađivanje) nastupaju najbrže i najranije (unutar nekoliko minuta), dok strukturalne promjene neurona i neurosinapse nastupaju tijekom perioda od nekoliko dana. (5)

Proces centralne senzitivacije odgovoran je za smanjenje praga osjetljivosti i prolongiranje duljine te amplitude odgovora neurona na razini dorzalnih rogova kralježnične moždine. Također, povezuje se i s proširenjem receptivnoga polja nociceptora. Takve funkcionalne i strukturalne promjene PŽS-a rezultiraju pojačanim odašiljanjem aferentnih signala put SŽS-a i amplifikaciju onoga što se percipira perifernim stimulusom. (6)

Npr. lagani dodir koji se inače ne bi percipirao kao bolan podražaj, u slučajevima kad je prisutna centralna senzitivacija, može biti percipiran kao bolan – tako nastaje fenomen alodinije. (2)

Kod visceralne hiperalgezije (tako se zove jer su aferentna vlakna primarno mala vlakna), visceralni stimuli koji se inače ne bi percipirali jer su dovoljno mali da ne prelaze prag osjetljivosti, percipiraju se. (2)

Npr. stimuli koji su inače ispod praga osjetljivosti mogu rezultirati osjećajem punoće i potrebom pražnjenja mjehura ili potrebom za defekaciju. Podražaji koji se inače ne percipiraju kao bolni, mogu biti percipirani kao bolni, a podražaji koji su normalno bolni, amplificiraju se (prava hiperalgezija). Smatra se da fenomenom centralne senzitivacije mogu biti objašnjeni simptomi IBS-a (*irritable bowel syndrome*), BPS-a (*bladder pain syndrome*), mišićne boli koja se javlja kod fibromialgije, boli koja se javlja kod CPPS-a i boli asocirane s endometriozom. (6)

### **1.3. Klinička slika i dijagnostika**

Bolni sindromi simptomatske su dijagnoze, utemeljene na anamnestički ustanovljenoj boli u trajanju od minimalno tri od prethodnih šest mjeseci u odsutnosti drugih patologija, stoga inicijalna procjena pacijenta s CPP-om treba biti usmjerena prema eliminaciji specifičnih bolesti organa male zdjelice poput bakterijskih infekcija, upalnih, malignih bolesti te ostalih primarnih anatomskih i funkcionalnih bolesti zdjelčnih organa. (2)

#### **1.3.1. Anamneza**

Anamneza i fizikalni status najvažnija su komponenta u dijagnostici kronične zdjelčne boli. Anamneza se osniva na detaljnoj procjeni boli, menstrualnoga ciklusa, funkciji urogenitalnog, odnosno gastrointestinalnog sustava, tj. procesima mikcije i defekacije, seksualnoj funkciji te njihovu međuodnosu s boli. (7)

### 1.3.1.1. Procjena boli

Za procjenu CPP-a korisno se voditi mnemotehnikom SOCRATES, prikazanoj u nastavku. (8)

**Lokalizacija (SITE)** – Gdje se bol pojavljuje? Punctum maximum?

**Nastup (ONSET)** – Kad se bol prvi put pojavila? Koliko dugo već traje? Je li se pojavila nakon porođaja ili operativnoga zahvata?

**Karakter (CHARACTER)** – Je li bol dobro lokalizirana ili difuzna? Sijevajuća, grčevita, probadajuća, tupa?

**Širenje boli (RADIATION)** – Gdje se bol širi? Bol iz područja cerviksa, vagine ili uterusa često se širi u područje donjih leđa ili stražnjice. Bol iz područja jajnika ili jajovoda može se širiti u medijalni predio natkoljenice.

**Povezani simptomi (ASSOCIATIONS)** – Postoje li dodatni simptomi koji prate osjećaj boli? Vezani npr. uz menstrualni ciklus, defekaciju, mikciju?

**Frekvencija boli (TIME COURSE)** – Postoji li ciklički obrazac boli?

**Egzacerbirajući i olakšavajući faktori (EXACERBATING AND RELIEVING FACTORS)** – Lijekovi i prirodni pripravci za liječenje boli? Prisutnost psiholoških tegoba poput insomnije, anksioznosti i depresije? Nošenje uske odjeće?

**Intenzitet (SEVERITY)** Za procjenu intenziteta preporučuju se VAS upitnici.

Preporučuje se uputiti pacijentice da vode dnevnik boli.

### 1.3.1.2. Procjena organskih sustava

#### Menstrualni ciklus

Potrebno je utvrditi duljinu trajanja menstrualnoga ciklusa, regularnost, obilnost, kao i njegov odnos s bolju.

#### Procjena GI sustava

S obzirom na učestalost IBS-a u žena s CPP-om, izrazito je važno obratiti pozornost na prisutnost konstipacije, dijareje i nadutosti te njihov suodnos s boli, menstrualnim ciklusom, prehranom i eventualnim gubitkom na težini. Konstipacija je čest uzročnik boli u području zdjelice i donjeg abdomena. (7) Grčevita bol ukazuje na GI etiologiju.

### Procjena urološkoga sustava i mjehura

Sindrom bolnoga mjehura također je često stanje u žena s CPP-om. Bol prate simptomi poliurije, mikturije, nokturije i urgencije. Bol se pogoršava istežanjem i punjenjem mjehura. Također, bol uslijed PBS-a može egzacerbirati tijekom spolnog odnosa. (2)

### Seksualna funkcija

Bol koja se javlja tijekom inicijalne penetracije penisa u vaginu sugerira da je riječ o vulvodiniji ili o spazmu vaginilnih mišića ili mišića zdjeličnoga dna. Postkoitalna bol ukazuje na sindrom zdjelične venske kongestije. Duboka dispareunija smatra se simptomom endometrioze. (7)

Anamnestička analiza kronične zdjelične boli diferencijalno dijagnostički usmjerava prema patologiji određenoga organskog sustava. Bol koja se tipično javlja tijekom spolnog odnosa, menstruacije i defekacije karakteristika je endometrioze. Također, takva kronična zdjelična bol pokazuje cikličku narav i tipično započinje nekoliko dana prije menstruacije i traje 1 – 2 dana tijekom menstruacije. (4) Adenomioza i uterini leiomiomi povezani su s obilnim krvarenjima tijekom menstrualnoga ciklusa. Iako se ciklička bol povezuje s metabolizmom ženskih spolnih organa, te sugerira ginekološku etiologiju zbog čega dobro odgovara na hormonsku terapiju, bol koja se javlja tijekom IBS-a i PBS-a može pokazivati cikličku narav, odnosno pogoršavati se tijekom menstruacije. (4)

Bol koja se pogoršava tijekom dana i koja je povezana s položajem tijela, sugerira da se radi o boli muskuloskeletne naravi ili o sindromu zdjelične kongestije.

Podražaji poput dodira ili pritiska zbog uske odjeće, a koji se percipiraju kao bolni, ukazuju na fenomen centralne senzitivizacije boli, odnosno na alodiniju. (4)

Bol koja se javlja tijekom trudnoće ili postpartalno najčešće je muskuloskeletne naravi, radi se o tzv. peripartalnom sindromu zdjelične boli.

Sijevajuća bol praćena osjećajem pečenja i vrućine (a može biti i bez tih senzacija) karakteristična je za neuropatsku bol, tj. uklještenja živaca. (4)

Fluktuirajuća bol nepovezana s menstrualnim ciklusom diferencijalno dijagnostički usmjerava prema abdominalnim priraslicama, sindromu bolnoga mjehura i muskuloskeletnim etiologijama kao potencijalnim uzročnicima. (4)



Rektalno krvarenje, postkoitalno krvarenje, postmenopauzalno krvarenje ili postmenopauzalni nastup boli, kao i nastup novih gastrointestinalnih simptoma nakon 50. godine života, neobjašnjivi gubitak na težini i zdjelične tumorske mase “*redflag*” su simptomi koji mogu upućivati na to da se radi o malignoj bolesti (karcinom endometrija, karcinom vrata maternice). (2)

#### **1.3.1.3. Psihološka evaluacija**

Potrebno je učiniti i psihosocijalnu analizu pacijentice, što uključuje stručnjaka iz toga područja koji uz pomoć standardiziranih upitnika o boli procjenjuje QoL, invaliditet i emocionalni status pacijentice te prisutnost psihopatoloških poremećaja, poput depresije i anksioznosti. (2)

#### **1.3.2. Fizikalni pregled**

Fizikalni pregled uključuje pregled abdomena, male zdjelice, vaginalni bimanualni pregled i pregled spekulima. Tijekom pregleda abdomena i zdjelice potrebno je obratiti pozornost na potencijalne trigerirajuće točke, kirurške ožiljke, vaginalni iscjedak, prolaps zdjeličnih organa, povećanje uterusa ili postojanje tumorskih masa. (4)

Fokalna osjetljivost i otkrivanje trigerirajućih točaka provodi se jednom rukom, laganim pritiskom jednoga prsta o površinu kože. (4)

Pregled vanjskoga genitala treba biti usmjeren prema otkrivanju infekcije, upalnih dermatoloških stanja, vulvarne maligne bolesti i neuropatskih stanja. Pregled zdjelične muskulature može otkriti hipertonus, osjetljivost i trigerirajuće točke.

Osjetljivost ili bolnost tijekom palpacije lumbalne kralježnice, sakroilijakalnih zglobova ili pubične simfize može ukazati na muskuloskeletnu bol. (4)

Carnettov test koristi se kao diferencijalno-dijagnostički test razlikovanja visceralne boli prema muskuloskeletnoj boli porijekla abdominalnoga zida. (4) Test obriskom pamučnom vaticom koristan je u identificiranju kutane alodinije.

Mapiranje boli korisna je metoda kojom se može identificirati dermatološka distribucija boli. (2)

### **1.3.3. Laboratorijska i slikovna dijagnostika**

Laboratorijska dijagnostika ima ograničenu ulogu u evaluaciji žena s CPP-om. Korisno je učiniti KKS, DKS, brzinu sedimentacije eritrocita, analizu urina, testiranje na klamidiju i gonoreju, kao i test trudnoće kako bi se isključile kronične infektivne bolesti i trudnoća. (7) Također, evaluacija nivoa CA-125 može biti od koristi s obzirom na to da je povećana u stanjima poput PID-a, endometrioze, karcinoma jajnika. (7)

Transvaginalni ultrazvuk koristan je u identifikaciji zdjelčnih tumorskih masa i adenomioze, pogotovo tumorskih masa manjih od 4 cm koje se ne mogu palpirati tijekom bimanualnog pregleda, međutim nije koristan u otkrivanju superficijalnih endometriotičnih lezija. UZV je također koristan za otkrivanje hidrosalpinksa, odnosno PID-a. MR je komplementarna metoda UZV-u. (7)

### **1.3.4. Invazivna dijagnostika**

U slučajevima teške boli kojoj se ostalom dijagnostikom ne može identificirati uzrok, pacijentice treba uputiti na dijagnostičku laparoskopiju. Laparoskopija je korisna u otkrivanju i liječenju endometrioze te zdjelčnih i abdominalnih adhezija. Međutim, u 40% slučajeva je negativna. (9) Mapiranje boli tijekom laparoskopije metoda je kojom se kirurškim instrumentima povlači intraabdominalne strukture, dok je pacijentica pod lokalnom anestezijom u svjesnom stanju i javlja kada osjeća bol. (2)

Cistoskopija i biopsija mjehura važan su dijagnostički alat u dijagnostici PBS-a. (2)

## **1.4. Etiologija**

Etiologija kronične boli u zdjelici kompleksna je i razvedena, ali nije do kraja razjašnjena.

Zdjelica je anatomski vrlo raznovrsno područje, gdje se u okvirima vrlo ograničenoga volumena male zdjelice nalaze strukture reproduktivnog, gastrointestinalnog i urološkog organskog sustava, čije se patologije mogu očitovati kroničnom zdjelčnom boli.

Brojna literatura govori o ginekološkoj etiologiji kao prominentnom uzroku CPP-a, a stanja poput endometrioze, trbušnih priraslica, PID-a, sindroma zdjelčne venske kongestije, prolapsa zdjelčnih organa te benignih tumora maternice i jajnika (npr. lejomioma ) navode se kao česte dijagnoze. (2, 4) Endometrioza je ginekološka dijagnoza koja se najčešće dovodi u korelaciju s CPP-om, međutim, prema dosad

provedenim istraživanjima, ne može se uspostaviti korelacija između incidencije i uznapređivosti boli i incidencije i uznapređivosti endometriotičnih lezija. (4)

Urološka etiologija u žena najčešće se očituje sindromom intersticijskoga cistitisa, odnosno tzv. sindromom bolnoga mjehura. (2)

IBS, upalne bolesti crijeva te divertikulitis iz domene gastrointestinalne etiologije također mogu rezultirati kroničnom zdjeličnom bolju. (2)

Osim visceralnih organa, etiologija kronične boli u zdjelici može biti muskuloskeletne ili neurološke naravi, pa u tom slučaju govorimo o ozljedama i uklještenjima somatskih živaca, poput *n. pudendus*, *n. iliohypogastricus*, *n. ilioinguinalis*, koji su najčešće posljedica kirurške intervencije ili nastaju sekundarno tijekom poroda, zatim patologije vezane uz lumbalni dio kralježnice, sakroilijakalni zglob, pubičnu simfizu i trtičnu kost te ozljede mišića pelvičnoga dna. (9)

Određeni postotak kronične zdjelične boli ne može se povezati sa specifičnim patološkim promjenama na strukturama male zdjelice. Ponekad bol perzistira unatoč zbrinjavanju primarne patologije poput npr. endometrioze i ne odgovara na konvencionalne oblike liječenja, pa u tim slučajevima govorimo o idiopatskoj kroničnoj zdjeličnoj boli, odnosno o sindromu kronične zdjelične boli (tzv. *chronic pelvic pain syndrome*, CPPS) koji je zaseban entitet u odnosu na pojam kronične zdjelične boli i predstavlja konkretnu dijagnozu. (10) U literaturi se opisuju i drugi bolni sindromi, poput endometriozom povezani bolnoga sindroma (*endometriosis-related pain syndrome*), koji opisuje pacijentice koje ne reagiraju adekvatno na konvencionalnu medikamentnu i kiruršku terapiju primarne bolesti, tj. endometrioze i u kojih bol perzistira. (6) Također, takve pacijentice češće obolijevaju od drugih regionalnih bolnih simptoma, poput miofascijalnoga sindroma i fibromijalgije te funkcionalnih somatskih sindroma poput IBS-a. (6)

Mnogi slučajevi kronične zdjelične boli praćeni su negativnim psihološkim, bihevioralnim i seksualnim konsekvencijama, poput depresije i anksioznosti koje se postavljaju kao česta konkomitantna stanja. S obzirom na to da određeni postotak CPP-a ili sam uzrok nije nikad identificiran, psihološki poremećaji se smatraju potencijalno važnim etiološkim čimbenikom u razvijanju CPP-a. (6)

## 2. GINEKOLOŠKI UZROCI CPP-a

### 2.1. Endometrioza

Endometrioza je o estrogenu ovisna kronična upalna bolest koju karakterizira prisutnost endometriotičnoga tkiva izvan maternice, gotovo uvijek unutar peritonealne šupljine. (11)

Iako se još uvijek smatra bolešću nepoznatoga porijekla, najpoznatija i najprihvaćenija teorija je Sampsonova patofiziološka hipoteza retrogradne menstruacije kojom vijabilni fragmenti endometrija dospijevaju u peritonealnu šupljinu putem jajovoda gdje dolazi do implantacije stanica endometrija na peritonealnu površinu. (12) Toj teoriji u prilog ide i činjenica da svi poznati faktori koji povećavaju menstrualno strujanje krvi predstavljaju također i faktor rizika za razvitak endometrioze, uključujući ranu menarhu, duge i obilne menstruacije te kratke menstrualne cikluse. (11)

#### Epidemiologija

Od endometrioze obolijevaju žene reproduktivne dobi, a prevalencija endometrioze u toj populaciji je 1 — 7%. (4) Prevalencija endometrioze u žena koje se upućuju na dijagnostičku laparoskopiju zbog CPP-a jest 30%. (4)

Endometrioza je ginekološka dijagnoza koja se najčešće dovodi u korelaciju s CPP-om, međutim, prema dosad provedenim istraživanjima, ne može se uspostaviti korelacija između incidencije i uznapredovalosti boli i incidencije i uznapredovalosti endometriotičnih lezija. (4)

#### Patofiziologija boli povezane s endometriozom

Istraživanja pokazuju da eutopični endometrij i tkivo endometriotičnih lezija pokazuju kolosalno različit metabolički profil.

Pronađeni su ekstenzivni epigenetički defekti koji reguliraju ekspresiju gena procesima metilacije CpG otoka promotorskih regija gena, odnosno acetililizacijom ili metilacijom pojedinih histona unutar kromatina, te rezultiraju poremećenom ekspresijom transkripcijskih faktora (GATA6, GATA2), receptorskih podjedinica (ER $\alpha$  i ER $\beta$ ), određenih nuklearnih receptora (SF1) i pojačanom aktivnošću enzima (aromataza, ciklooksigenaza). (12) Prekomjerna autogena produkcija estrogena i prostaglandina te

progesteronska rezistencija stromalnih stanica uz endometriotične lezije glavna su patofiziološka obilježja endometriotičnih lezija, a uzročno-posljedično rezultiraju prolongiranim staničnim preživljenjem, lokalnim inflamatornim procesom, fibrozacijom i formiranjem abdominalnih priraslica — fenomenima koji posljedično rezultiraju infertilitetom i kroničnom zdjeličnom boli, a koji su kardinalni simptomi endometrioze. (12)

Osim lokalnoga inflamatornog procesa, mogući mehanizmi koji rezultiraju bolju u bolesnika s endometriozom uključuju oštećenje tkiva DIE lezijama i nakupljanje menstrualne krvi u endometriotskim implantatima, što rezultira bolnim povlačenjem organa tijekom njihova fiziološkog pokretanja. (9) U rektovaginalnim endometriotskim čvorovima uočena je tako uska histološka povezanost između živaca i endometriotskih žarišta (9) te se još jednim uzrokom boli smatra uklještenje živčanoga tkiva endometriotičnim implantatima. (6) Sve više dokaza ukazuje na usku povezanost između gustoće inervacije endometriotskih lezija i simptoma boli (6). Peritonealna tekućina žena s endometriozom obiluje neuralnim faktorima rasta koji potiču neurogenezu unutar endometriotičnih lezija, a omjer simpatičkih i senzornih živčanih vlakana znatno je promijenjen u korist senzornih, kao i gustoća inervacije endometriotičnih lezija. (6)

#### Lokalizacija, morfologija i histopatologija

Tako razlikujemo tri osnovna morfološka fenotipa endometrioze: superficijalne peritonealne lezije (SUP), ovarijske endometriome (OMA) i duboke infiltrativne lezije (DIE). (11)

Najčešće lokalizacije endometriotičnih lezija unutar su sijela male zdjelice u obliku superficijalnih površinskih lezija zdjeličnog peritoneuma, prostoru uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma, Douglasova prostora ili na jajnicima, u obliku endometriotskih cista jajnika. (13)

Tipičnu histološku sliku endometrioze čine endometralne žlijezde i stroma infiltrirana makrofazima koji sadrže hemosiderin. (13)

Prema smjernicama ASRM-a, endometrioza se klasificira u četiri stadija (stadij 1 = minimalna, stadij 2 = blaga, stadij 3 = umjerena, stadij 4 = teška) u ovisnosti o stupnju proširenosti endometriotičnih lezija, prisutnosti endometrioze jajnika, obliteraciji *culdesaca* i prisutnosti te proširenosti abdominalnih priraslica. (13)

### Klinička slika i dijagnostika

Važno je uzeti detaljnu i opširnu anamnezu, s posebnim fokusom na obiteljsku anamnezu, s obzirom na to da žene koje u svojoj prvoj rodnoj liniji imaju članicu obitelji koja boluje endometrioze imaju šest puta veću šansu da i same obole. (12)

Iako endometrioza može biti asimptomatska bolest, većina se žena prezentira simptomima boli (trijada dismenoreje, duboke dispareunije i dishezije, odnosno CPP) i subfertilitetom. (13)

Tijekom evaluacije fizikalnoga statusa potrebno je učiniti vaginalni pregled. Vidljive plavičaste diskoloracije na vaginalnome forniksu, palpabilni osjetljivi noduli ili zadebljanja uteroskaralnih ligamenata gornje trećine stražnjega vaginalnog zida, Douglasova prostora ili vaginalnoga *cul de saca*, prisutnost adneksalnih masa, fiksiranoga retrovertiranog uterusa i/ili boli tijekom manualnoga pregleda, odnosno mobilizacije uterusa, trebaju pobuditi sumnju na endometriozu. (13) Normalan fizikalni status pacijentica ne isključuje dijagnozu endometrioze. (13)

Laboratorijska i slikovna dijagnostika imaju ograničenu ulogu u dijagnostici endometrioze, osim u slučaju DIE lezija i endometrioma, te zlatni standard predstavlja dijagnostička laparoskopija. (13)

### Liječenje

Liječenje endometrioze ima tri temeljna cilja: smanjiti i ukloniti bol, smanjiti anatomsku proširenost bolesti i sačuvati ili poboljšati reproduktivna svojstva pacijentica.

Neovisno o kliničkome profilu pacijentica (CPP, infertilitet), terapija se smatra opravdanom s obzirom na to što endometrioza ima tendenciju progredirati u 30% do 60% neliječenih pacijenica. (9)

Endometrioza je kronična bolest i stopa ponovne pojave bolesti je visoka, a najbolji rezultati polučuju se kombinacijom različitih terapijskih modaliteta: simptomatske analgetske terapije, hormonske terapije, kirurške terapije i metodama potpomognute oplodnje. (13)

### Kirurška terapija

Postoje dva osnovna kirurška modaliteta: konzervativni i definitivni radikalni pristup. (14)

Konzervativni pristup u većine žena provodi se laparoskopski, a podrazumijeva istovremenu dijagnostičku laparoskopiju endometrioze i eksciziju kirurškim izrezivanjem škarama ili ablaciju bipolarnom koagulacijom ili laserskim metodama (CO2 laser, kalij-titanil-fosfatni laser ili argonski laser) svih vidljivih endometriotskih lezija i pridruženih priraslica, peritonealnih lezija, endometrioma jajnika i dubokih rektovaginalnih endometriotskih lezija te uspostavu normalnih anatomske odnosa male zdjelice i abdominalne šupljine. (14)

U rijetkim slučajevima DIE-a s multifokalnim lezijama daje se prednost laparotomiji. (Review)

Definitivni radikalni postupak podrazumijeva uklanjanje endometriotskih lezija uz prateću histerektomiju s ooforektomijom jednog ili oba jajnika ili bez nje. (Review) Indiciran je samo u slučajevima vrlo teške kliničke slike, a mogu se izvesti laparoskopski ili laparotomijom. (BN) U SAD-u, CPP se navodi kao indikacija za 10 — 12% histerektomija. (4)

Pozitivni učinci konzervativnoga pristupa povezani su s bržim postoperativnim oporavkom, s manje kirurških komplikacija i očuvanjem plodnosti te ovarijske produkcije estrogena. Međutim, stopa reoperacija je velika te po nekim studijama iznosi i do 50%. (14)

Dodatni kirurški postupci koji se provode ciljano u svrhu liječenja boli povezane s endometriozom jesu denervacijske kirurške metode poput laparoskopske disekcije sakrouterinih ligamenata (LUNA) i presakralne neurektomije (PSN). (14)

**PSN** metoda je kojom se postiže potpuna transekcija presakralnih živaca. Premda uspješnija metoda u liječenju kroničnoga bola u zdjelici u odnosu na LUNA-u, taj je zahvat povezan s većim postotkom ozbiljnih komplikacija. (14)

**LUNA** je postupak kojim se prekidaju simpatička (T10-L1) i parasimpatička (S1-S4) eferentna živčana vlakna unutar uterosakralnoga ligamenta, ablacijom segmenta 1 cm u dubinu i širinu od mjesta hvatanja uterosakralnoga ligamenta za cerviks.

Ne postoje dokazi o učinkovitosti toga postupka u terapiji kronične boli povezane s endometriozom. Koristi se kao adjuktivna metoda prilikom laparoskopskoga odstranjivanja endometriotskih lezija. (14)

Ipak, u jednoj prospektivnoj, kontroliranoj, randomiziranoj studiji pokazalo se da je kombinacija kirurške terapije ablacije endometriotskih lezija i LUNA-e superiorna u odnosu na očekivane rezultate liječenja blage i umjerene endometrioze kroz period od 6 mjeseci. (9).

Histerektomija s bilateralnom ooforektomijom smatra se najuspješnijom kirurškom metodom liječenja CPP-a povezanoga s endometriozom. (4) Međutim, moguća je ponovna pojava endometrioze i prateće boli te je CREST studija pokazala da je nakon godine dana od operacijskog zahvata 74% žena je prijavilo potpunu rezoluciju boli, 21% smanjeni intenzitet boli, dok je 5% ispitanica prijavilo nepromijenjeno, čak i pogoršano stanje. Prema istoj studiji, pojava perzistentne boli vjerojatnija je u žena mlađih od 30 godina, u onih bez dijagnosticirane zdjelčne bolesti, slabijeg socioekonomskoga statusa, s pozitivnom anamnezom PID-a i u onih s dvije ili više trudnoća. (4)

### Farmakoterapija

ESHRE predlaže smjernice za liječenje endometrioze i preporučuje „temeljito savjetovati žene sa simptomima za koje se pretpostavlja da su posljedica endometrioze i empirijski ih liječiti odgovarajućom analgezijom, kombiniranim hormonskim kontraceptivima ili progestagenima“. (9)

### Hormonska terapija

Osnova hormonske terapije jest inhibicija ovulacije, smanjenje razine serumskog estradiola te smanjenje uterinog protoka krvi.

OC, gestageni, agonisti GnRH-a te u posljednje vrijeme antagonisti GnRH-a (elagolix) i modulatori hormonalnih receptora (poput ulipristala) trenutno su lijekovi izbora za liječenje simptomatske endometrioze. Pokazuju približno jednaku učinkovitost u uklanjanju boli i kontroliranju lokalne bolesti. Međutim, razlikuju se po profilu nuspojava. (13)

Mogu se kategorizirati prema cijeni, na skupinu jeftinih lijekova (OC i većina gestagena) ili skupocjenih (dienogest, agonisti GnRH i elagolix). Preporuka je započeti liječenje OC ili gestagenima zbog njihove cjenovne prihvatljivosti, povoljnoga profila



nuspojava i prijemčivosti pacijentica na terapiju ili uvesti skuplju terapiju ako se ova pokaže neučinkovito ili se slabo podnosi. (13)

**COC/OC i progestini** smatraju se prvom linijom liječenja. (13)

OC su korisni za površinsku peritonealnu bolest ili endometriome promjera manjeg od 5 cm, dok progestini imaju bolji učinak kod teške dispareunije i GI simptomatologije povezane s DIE lezijama. (4)

Kontinuirana OC terapija izbor je u postkirurškoj prevenciji relapsa endometrioze. (13)

Progestini su se pokazali efikasnim u liječenju CPP-a povezanog s endometriozom, dok postoje ograničeni dokazi o učinkovitosti OC-a u liječenju necikličkoga CPP-a. (4)

**GnRH agonisti** poput goserelina i leuprolida, prema recentnim studijama, pokazali su se učinkovitiji u liječenju dismenoreje i necikličke boli povezane s endometriozom u usporedbi s danazolom, progestinima i OC-om (11) Predstavljaju drugu terapijsku liniju zbog svoje cijene i nepovoljnog učinka na gustoću kosti zbog čega se ne smiju primjenjivati dulje od 6 mjeseci. (13) Očekivano smanjenje bolnih simptoma u liječenju GnRH-om varira od 50% do 90%, te se zbog toga smatraju odličnim agensom u supresiji DIE lezija i ekstrapelvine endometrioze. (13)

**Danazol** je sintetski androgen koji inhibira ovarijsku steroidogenezu i pulsatilno lučenje gonadotropina, a dugo se smatrao zlatnim standardom liječenja CPP-a koji zbog svojega nepovoljnog profila nuspojava (androgenizacija) izlazi iz upotrebe. (11)

**Inhibitori aromataze** – Smatraju se alternativnom opcijom. Uzrokuju lokalnu inhibiciju sinteze estrogena (u jajnicima, endometrijskim lezijama i adipocitima). Osim nuspojava vezanih uz hipoestrogenizam, u premenopauzalnih žena mogu inducirati ovarijsku folikulogenezu, stoga se moraju kombinirati sa progestinima/OC/GnRH. Koriste se u liječenju rezistentne endometrioze u menopauzi, odnosno u kombinaciji sa aGnRH u postkirurškoj prevenciji relapsa uznapredovale endometrioze. (12)

**anGnRH** – Elagolix je novi lijek, nedavno odobren od strane FDA za liječenje endometrioze, s dokazanom učinkovitošću u poboljšanju simptoma dismenoreje, dispareunije i ne-menstrualne boli kroz period od 6 mjeseci. Nuspojave su vezane uz ijtrogeni hipoestrogenizam. (12)

**SPRM (Ulipristal & Mifepriston)** – Imaju antiprogesteronski učinak, poboljšavaju simptome boli i induciraju amenoreju, bez nuspojava vezanih uz hipostrogenizam. Nuspojave uključuju točkasta krvarenja, grčeve, vrtoglavicu, glavobolju i mučninu. Koriste se u liječenju refrakterne boli povezane s endometriozom. (12)

## 2.2 Adenomioza

Adenomioza stanje je karakterizirano prisutnošću tkiva endometrija (endometralnih žlijezda i strome) u miometriju, a može biti difuzna ili lokalizirana u obliku adenomioma. (nodula unutar hipertrofičnog miometrija) (4)

### Klinička slika i dijagnostika

Najčešće se pojavljuje u multipara između 40 i 50 godine života. Iako može imati asimptomatski tijek bolesti, većina se žena prezentira zdjeličnom boli, dismenorejom i menoragijom. Palpacijom se može ustanoviti povećan i atoničan uterus. (9)

Iako je adenomioza klinička dijagnoza, transvaginalni ultrazvuk i MR korisne su komplementarne dijagnostičke metode. (9) Nekoliko studija pokazalo je izrazitu uspješnost MR u dijagnostici simptomatske adenomioze sa osjetljivošću od 86%-100%. (4)

### Liječenje

Terapija adenomioze ovisi o dobi pacijentice i želji očuvanja fertiliteta. (9)

Histerektomija predstavlja zlatni standard i najuspješniju metodu liječenja adenomioze. Histeroskopska endometralna resekcija je alternativa u slučaju da se radi o površinskoj adenomiozi (3mm). (4) Uterina embolizacija također se pokazala uspješnom alternativnom metodom u liječenju pacijentica u kojih je prioritet očuvanje fertiliteta. (4) Farmakoterapijske opcije uključuju danazol i GnRh agoniste, a derivati progesterona ne preporučuju se u terapiji adenomioze. (4)

## 2.3. Abdominalne priraslice

Budući da intraabdominalne priraslice nastaju kao posljedica aberantnih procesa zacjeljivanja peritonealne rane, svako oštećenje mezotela kirurškom traumom, infekcijom ili inflamatornim procesom može dovesti do njihova stvaranja. (15)

Intraperitonealne priraslice nastaju primarno kao posljedica kirurških zahvata u području abdomena, a u manjem broju slučajeva nastaju uslijed kroničnih inflamatornih stanja poput endometrioze, zdjelične upalne bolesti, infekcija i upalnih bolesti crijeva. (4) Javljaju se nakon 50% do 100% svih kirurških intervencija na trbuhu. (15) Priraslice su pronađene u 25% — 50% žena s CPP-om. (4) Međutim, gustoća i lokalizacija adhezija ne koreliraju s intenzitetom boli. (9)

### Klinička slika i dijagnostika

Osim CPP-a, simptomi uključuju poremećenu crijevnu peristaltiku (frekventna stolica, konstipacija, grčevi), mučninu i opstrukciju tankoga crijeva, što je ujedno i najozbiljnija komplikacija ove bolesti. Abdominalne priraslice uzrokom su i do 80% svih opstrukcija tankoga crijeva. (16) Može biti povezana i sa ženskom neplodnošću i dispareunijom. (4)

Ne postoje konsenzusne smjernice o dijagnozi i liječenju adhezivne bolesti. (4)

### Dijagnostička laparoskopija

Adhezivna bolest eliminacijska je dijagnoza. (4) Intraabdominalne priraslice uglavnom se dijagnosticiraju intraoperativno putem dijagnostičke laparoskopije. (16) Pažljivo uzimanje povijesti bolesti može potkrijepiti sumnju na priraslice; nijedna druga klinička ispitivanja ili slikovna dijagnostika ne omogućuju pouzdanu dijagnozu. (15)

### Adhezioliza

Nažalost, adhezioliza u žena s CPP-om nije se pokazala uspješnom u dugoročnoj regresiji boli. Izuzetak su žene s multiplim priraslicama koje su zahvatile serozu tankoga crijeva, odnosno kolona. (4)

S obzirom na to što bilo koji kirurški postupak može dovesti do formacije novih priraslica noseći sa sobom rizik ozljede abdominalnih organa (perforacije tankog

crijeva, krvarenja, infekcija, rektovaginalnih fistula), adhezioliza nije indicirana osim u slučaju parcijalne opstrukcije crijeva i infertiliteta. (9)

Zbog skromnih terapijskih rezultata adheziolize, prevencija nastanka priraslica tijekom operativnoga zahvata ključan je faktor u zbrinjavanju te bolesti, u čemu ključnu ulogu ima primjena antiadhezijskih sredstva tijekom kirurškoga zahvata (4% CMC, PEO). (16)

## 2.4. Zdjelična upalna bolest

Upalna bolest zdjelice (PID – *pelvic inflammatory disease*) infekcija je gornjega dijela spolnog sustava koja se pretežno javlja u spolno aktivnih mladih žena. Najčešći uzročnici jesu seksualno prenosive infekcije koje uzrokuju *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

PID može poprimiti akutni, kronični ili subklinički tijek bolesti i često ostaje klinički nezapažen. I do 50% žena koje imaju izraženu upalu adneksa ne dobiju konačnu dijagnozu zbog nedostatka simptoma. (17)

Neliječena zdjelična upalna bolest stanje je koje sa sobom nosi brojne sekvele, poput neplodnosti, izvanmaternične trudnoće, intraabdominalnih infekcija, a između ostalog i kroničnu zdjeličnu bol. CPP se pojavljuje u 18% – 33% žena s dijagnozom PID-a, neovisno o uporabi antibiotske terapije. (4)

Iako nije poznata točna etiologija CPP-a u žena sa zdjeličnom upalnom bolešću, smatra se da su uzrokom boli zdjelične priraslice. (4)

### Klinička slika i dijagnostika

Osnovna dijagnoza postavlja se na temelju kliničke slike. Klinički kriteriji za dijagnostiku se dijele na minimalne i dodatne kriterije. Minimalni kriteriji su bolna osjetljivost, bolnost na pomicanje vrata maternice te bolna osjetljivost adneksa. Dodatni jesu tjelesna temperatura veća od  $\geq 38$ , povišeni C-reaktivni protein, povišena sedimentacija, pozitivni mikrobiološki nalaz cervikalnog obriska i palpacijom ili ultrazvukom evidentiran zdjelični apsces. Kombinacijom tih glavnih kriterija i dva sporedna može se ustanoviti točna dijagnoza u 90% oboljelih. Ipak, najsigurnija dijagnostička metoda je laparoskopija kojom se postiže definitivna

dijagnoza. Radi se i mikrobiološka analiza obriska cervikalnog kanala, materništva, obriska abdominalnog ušća jajovoda te endometrijska mikrobiopsija. (18)

### Liječenje

Liječenje PID-a osniva se na empirijskoj primjeni antibiotika širokog spektra ili protiv dokazanih uzročnika, s time da su liječenjem obuhvaćeni i gonokoki, *C. Trichomatis* te anaerobi. (18)

Tube-ovarijski apsces ili TOA komplikacija je upalne zdjelične bolesti. Predstavlja se kao palpabilna abdominalna masa. Iako se primarno radi o apscesu koji zahvaća jajvode i jajnike, može zahvatiti i druge zdjelične organe. (9)

75% žena dobro reagira na antibiotsku terapiju i nije potrebna kirurška intervencija. Drenaža apscesa indicirana je kad antibiotska terapija ne polučiti rezultate, a izvodi se perkutanom punkcijom pod kontrolom UZV i CT i evakuacijom gnojnog sadržaja. Može zahtijevati i kiruršku eksploaraciju abdomena. (9)

## **2.5. Sindrom zdjelične venske kongestije**

Sindrom zdjelične venske kongestije posljedica je zdjelične venske insuficijencije, odnosno insuficijencije ovarijske vene i/ili unutarnje ilijačne vene, što rezultira kongestijom i dilatacijom ovarijskog i uterinog venskog pleksusa i stvaranjem varikoziteta. (19) Češće obolijevaju premenopauzalne žene. (4)

Tipična klinička slika bilateralna je kronična zdjelična bol koja egzacerbira tijekom menstruacije, a koju pogoršavaju svi faktori koji povećavaju abdominalni tlak, primjerice dugotrajni uspravni položaj, hodanje, podizanje tereta, posturalne promjene i faktori koji povećavaju uterini protok krvi kao što su spolni odnos i trudnoća. Bol je najjača na kraju dana i jenjava u ležećem položaju. (19)

UZV, Color Doppler, zdjelična venografija i MRI dijagnostičke su metode izbora. Transuterina zdjelična venografija predstavlja zlatni standard. (19)

Hormonsko liječenje (progestin, MPA, OC, GnRH) povezano je sa značajnim učinkovito otklanja bol Kod žena koje ne reagiraju na medikamentoznu terapiju, indicirana je perkutana transkateterska embolizacija ovarijskih i unutarnjih ilijačnih vena. (19)

## 2.5. Urogenitalna atrofija

Urogenitalna atrofija posljedica je hipoestrogenizama koji nastupa uslijed menopauze. Rezultira vaginalnom suhoćom i pruritusom, vaginalnim krvarenjem, dispareunijom, dizurijom i urinarnom urgencijom. (20)

Sistemska estrogenska terapija vrlo je učinkovita u liječenju vaginalne suhoće, dispareunije i povezanih simptoma.

Niske doze estrogena aplicirane vaginalno preferiraju se u odnosu na sustavnu estrogensku terapiju kada nisu prisutni vazomotorni simptomi, s obzirom na minimalnu sustavnu apsorpciju i bolji sigurnosni profil. (20) Lokalna estrogenska terapija pokazala se uspješnom u rješavanju urinarnih simptoma, poput frekvencije i urgencije te u smanjivanju vjerojatnosti rekurentne urinarne infekcije u postmenopauzalnih žena. (20)

## 2.6. Pritisak zbog kompresije tumorskih tvorbi na zdjelične strukture

### 2.6.1. Adneksalne mase

Adneksalne mase tvorbe su jajnika i jajovoda. Najčešće benigne tvorbe jesu funkcionalne ili jednostavne ciste ovarija, corpus luteum, paraovarijske ili paratubarne ciste, benigni epitelni tumori, endometriomi, TOA te dermoidne ciste koji čine 40 do 50% svih benignih ovarijskih neoplazmi. (21)

#### Klinička slika i dijagnostika

CPP povezan s ovarijskim cistama uglavnom je unilateralan. Kronične ovarijske ciste u pravilu ne rezultiraju bolju te je većina cista ovarija asimptomatska. Iako su određene manje studije dokazale uspješnost liječenja CPP-a kod žena s ovarijskim cistama, ne postoji RCT koji bi to potvrdio. (4)

Corpus luteum pokazuje cikličku narav boli koja egzacerbira tijekom ovulacije. (21)

Funkcionalne ciste ovarija uglavnom su asimptomatske, a mogu rezultirati bolju u slučaju hiperstimulacije jajnika. (22)

Paraovarijske i paratubarne ciste, dermoidi i epitelni mogu biti uzrokom boli kada postanu dovoljno veliki ili ako nastupi torzija. (22) Ruptura cisti i torzija adneksa najčešće rezultiraju akutnom, naglo nastalom boli, iako se prije nagle boli uslijed torzije u nekim slučajevima kroz dulji vremenski period pojavljuje intermitentna, grčevita bol, koja je posljedica nepotpune torzije. (22)

Na TOA-u ukazuje pojava indolentne, progresivne boli praćene vrućicom, zimicama i vaginalnim iscjetkom. (22)

Endometriomi su najčešće praćeni dismenorejom i dispareunijom. (22)

Generalizirana abdominalna bol praćena perzistentnom nadutošću i ranim zasićenjem potencijalni je pokazatelj da se radi o malignoj bolesti. (22)

Transvaginalni ultrazvuk zlatni je standard u dijagnostici suspektnih tumorskih tvorbi zdjelice. Ciste veće od 10 cm, papilarne ili solidne konzistencije, iregularitet, prisutnost ascitesa i visoki protok na Color Doppler UZV-u, potencijalni su faktori rizika za malignost tvorbe. (21)

### Terapija

Kirurška terapija indicirana je samo u slučaju simptomatskih masa, odnosno onda kada se sumnja na malignu neoplazmu. Minimalno invazivne kirurške procedure metoda su izbora liječenja simptomatskih adneksalnih masa uz naglasak na očuvanje fertiliteta u žena reproduktivne dobi. U slučajevima kad su ciste prevelike za laparoskopsku intervenciju, indicirana je laparotomija. (22)

### **2.6.2. Lejomiomi**

Lejomiomi maternice benigni su monoklonalni tumori koji potječu iz stanica glatke muskulature maternice. Mogu biti submukozni, intramuralni, subserozni i pedunkulirani. (23)

### Klinička slika i dijagnostika

Čak 70% lejomioma su asimptomatski. (23) Kad su simptomatski, prezentiraju se plejadom simptoma koji uključuju osjećaj pritiska i ispunjenosti male zdjelice,

abdominalnom ili leđnom boli, abnormalnim krvarenjima iz maternice, dismenorejom, urinarnom frekvencijom i konstipacijom te seksualnom disfunkcijom. (23)

Iako dismenoreja i simptomi zdjeličnoga pritiska mogu nastati kao posljedica lejomiona, druga stanja poput endometrioze, adenomioze, IBS-a, IC-a vjerojatnija su ako je bol kardinalni simptom. (4)

### Terapija

Farmakoterapija u liječenju lejomiona ima primarnu ulogu u zbrinjavanju abnormalnoga materničnog krvarenja, a između ostalog uključuje NSAIDs i hormonsku terapiju (COC, progestini, agonisti GnRH, SPRMs, inhibitori aromataze) koji svojim učinkom djeluju i na simptom boli. (23)

Razlikujemo interventne radiološke procedure poput UAE-e, MRgFUS-a i kirurške metode liječenja lejomiona poput miomektomije, RFVTA, ablacije endometrija i histerektomije. (23)

Ne postoje studije koje govore o učinkovitosti kirurške terapije lejomiona u liječenju CPP-a. (4)

Prospektivna studija zaključila je da se 35% svih histerektomija izvodi zbog lejomiona maternice, a sam postupak histerektomije pokazao se visokoučinkovitim u liječenju simptoma povezanih s lejomionima, te utječe na poboljšanje QoL-a. (4)

### Interventne radiološke procedure

UAE je proces bilateralne embolizacije uterinih arterija (*via a. femoralis*). Nakon UAE, kroz period od tri mjeseca zabilježeno je 40-postotno smanjenje lejomiona, kraći menstrualni ciklusi i opće poboljšanje simptoma. Ponovna pojava mioma je 20% češća nego kod miomektomije. Postembolizacijski sindrom komplikacija je UAE-e, povezan sa pojavom teške boli i vrućice kao posljedica dospijevanja ishemičnih produkata lejomiona. (23)

MRgFUS koristi se transabdominalnim UZV-om visokoga intenziteta koji rezultira koagulativnom nekrozom i regresijom mioma, a izvodi se pod kontrolom MR-a. U usporedbi s UAE-om i miomektomijom, ponovna pojava mioma je veća i iznosi 30.5%. Komplikacija toga postupka reverzibilna je zdjelična neuropatija. (23)



### Kirurška terapija

Miomektomija je kirurški postupak kojim se uklanjaju leiomiomi s ciljem očuvanja plodnosti pacijentice, odnosno, očuvanja funkcionalne maternice. Izvodi se histeroskopski, laparoskopski, odnosno laprotomijom u ovisnosti o veličini, smještaju i brojnosti mioma. Čak 80% žena nakon miomektomije prijavljuje poboljšanje simptoma. Postoji 27% vjerojatnosti ponovne pojave bolesti nakon uklanjanja jednoga mioma, odnosno 50% rizika ponovne pojave bolesti nakon uklanjanja multiplih mioma. Komplikacije su rijetke, a najčeća je intraoperativni gubitak krvi. (23)

RFVTA je laparoskopski postupak koji se izvodi ambulantno pod kontrolom ultrazvuka. Elektrokirurškom probom inducira se koagulativna nekroza mioma. Postupak bilježi visoku uspješnost u regresiji simptoma i smanjenju mioma uz samo 11% reintervencija. U usporedbi s miomektomijom, postoperativni poravak je kraći, a komplikacije su rjeđe. (23)

### 3. GASTROINTESTINALNI I UROLOŠKI UZROCI CPP-a

#### 3.1. Sindrom bolnoga mjehura / Intersticijski cistitis

Sve standardne definicije BPS/IC-a (*engl. bladder pain syndrome/intestinal cystitis*) opisuju ga kao bolni sindrom definiran isključenjem drugih kauzalnih faktora kronične boli asocirane s mjehurom, praćene simptomima donjeg urinarnog trakta, u trajanju od 6 tjedana do 6 mjeseci. (2)

Pojam "intersticijski cistitis" odnosi se na sindrom bolnog mjehura s istovremenom tipičnom cistoskopskom i histološkom slikom tijekom hidrodistenzije mjehura. (2)

IC kronično je upalno stanje mjehura, čija je etiologija slabo poznata, a potencijalnim uzrocima se navode infekcije mjehura, imunološke deficijencije, defekti glikozaminoglikanskog sloja, neurološki faktori te primarni poremećaj mastocita. (4)

Od PBS-a uglavnom obolijevaju žene bijele rase u dobi od 40 do 60 godina. Iako se većina pacijentica prezentira bolnim mjehurom, odnosno CPP-om, u 30% oboljelih bol ne mora biti inicijalno prisutna. (24)

Istraživanja pokazuju da postoji epidemiološki zamjetljiva povezanost između IC/PBS-a i endometrioze te prevalencija IC-a u žena u kojih je dokazana endometrioza, a koje u se inicijalno prezentirale simptomima CPP-a, dismenoreje i dispareunije; prema jednoj studiji, doseže čak 78%. (4)

Također, prema MAPP studiji 7 – 48% pacijenta s IC/PBS-om ili IC-u sličnim simptomima imali su i IBS, a 38% ih je imalo neki oblik kroničnoga bolnog sindroma koji nije neurološke prirode. (24)

#### Klinička slika i dijagnostika

Uz CPP, u PBS/IC-u karakteristični popratni simptomi jesu teška i ograničavajuća urinarna frekvencija i urgencija, nokturija i dizurija. Pacijentice mokre 8 – 15 dnevno. (4) Bol se javlja suprapubično, a može se širiti uretralno, perinealno te prema vulvi i vagini, a jenjava po pražnjenju mjehura. (4) Bol se može pogoršati tijekom seksualnog

odnosa i tijekom menstrualnoga ciklusa u obliku predmenstrualnoga pogoršanja boli koje se javlja u 18% pacijentica. (4)

U fizikalnom statusu, palpacijom prednje vaginalne i suprapubične površine javlja se bolnost/osjetljivost.

PBS/IC eliminacijska je dijagnoza. (24)

Cistoskopija mjehura s hidrodistenzijom provodi se u svrhu isključivanja drugih podliježećih patologija poput kalikula mjehura, karcinoma mjehura i uretralnih divertikula, kao i u svrhu vizualizacije promjena tipičnih za IC na sluznici mjehura, primjerice glomerulacije i Hunnerove lezije.

Intravezikalni test kalija minimalno je invazivna dijagnostička metoda, korisna u otkrivanju pacijenata s IC-om i dobar je prediktor odgovora na terapiju pentozan fosfatom. Ipak, prema smjernicama ANA-e, cistoskopska evaluacija nije nužna za dijagnozu ili praćenje BPS/IC-a. (24)

Iako su NIH i NIDDK definirali dijagnostičke kriterije za PBS, danas se PBS najčešće predstavlja kao simptomatska klinička dijagnoza. (4)

### Terapija

Lijek ne postoji, al pacijentice mogu ući u remisiju bolesti. Izbjegavanje provokativnih faktora poput određene hrane može biti od pomoći. (24)

Hidrodistenzija tijekom cistoskopije ima terapijski učinak na 20 – 30% pacijentica, uz olakšanje simptoma kroz period 3 – 6 mjeseci.(4)

Intravezikalni tretmani predstavljaju još jednu terapijsku opciju kod BPS/IC pacijenata. Lijekovi se apliciraju u visokim koncentracijama u mokraćni mjehur, povećavajući bioraspoloživost i smanjujući nuspojave. Lidokain i DMSO (dimetil sulfoksid) najčešći su lijekovi koji se primjenjuju intravezikalno. (24) DMSO rezultira poboljšanjem simptoma u 47% – 87% pacijentica s manjim nuspojavama. Intravezikalna primjena GAG hijaluronskom kiselinom (HA) i hondroitin sulfatom (CS) učinkovito ublažavaju simptome, ipak njihov je učinak ograničen i koriste se kao komplementarna terapijska metoda. (24)

Farmakoterapija uključuje širok raspon lijekova, poput urinarnih analgetika, nesteroidnih protuupalnih lijekova i opojnih analgetika.

Amitriptilin triciklički je antidepresiv koji je pokazao poboljšanje simptoma BPS/IC u do 50% bolesnika u usporedbi s placebom. Amitriptilin se može započeti primjenjivati u malim dozama (10 ili 25 mg) i postupno povećavati (75 – 100 mg) dok se ne postigne klinički učinak. Zbog uloge mastocita u BPS/IC, mogu se koristiti i antihistaminski lijekovi (poput hidrokisizina, cimetidina). (24)

Pentosan polisulfat prvi je lijek koji je odobrila FDA za indikaciju BPS/IC-a. Klinička učinkovitost pentozan polisulfata u smanjenju boli, urgencije i frekvencije mokrenja iznosi između 21% i 56%. Glavne nuspojave oralnoga pentozan polisulfata uključuju proljev, povraćanje, rektalno krvarenje i alopeciju. (24)

Također, uloga kognitivno-bihevioralne terapije i fizikalne terapije zdjeličnoga dna pokazala se obećavajućom. (24)

Kod PBS/IC-a koji ne odgovara na druge terapijske modalitete, indicirana je sakralna neuromodulacija. (9)

### **3.2. Recidivirajući cistouretritis**

Recidivirajuće infekcije urinarnoga trakta definiraju se kao 2 i više epizode UTI-ja kroz period od 6 mjeseci, odnosno 3 i više epizoda UTI-ja kroz period od 12 mjeseci, uz detekciju bakterija u urinokulturi od  $>10^3$  CFU/mL. (25)

U 70 – 95% svih slučajeva uzročnik je *Escherichia coli*. (25)

Postmenopauzalne žene imaju češće reinfekcije. Čak 20% premenopauzalnih žena nakon inicijalne epizode cistitisa ima rekurentne infekcije. Više od 90% ponavljajućih cistitisuretritisa uzrokovani su egzogenom infekcijom. (9)

#### Klinička slika i dijagnostika

Pozitivna urinokultura, praćena simptomima iritacije mokraćnog mjehura poput urinarne frekvencije, urgencije, pečenja pri mokrenju te suprapubične zdjelične boli klasična je klinička slika urinarne infekcije.

U žena u kojih je urinokultura normalna (sterilna, bez piurije i hematurije), a u kojih su prisutni simptomi iritativnog pražnjenja, pogotovo ako uz to postoje simptomi uretralne iritacije nakon spolnog odnosa, u obzir dolaze alternativne dijagnoze poput PBS/IC-a, sindroma iritabilnog mjehura i disfunkcije mišića zdjeličnog dna. (25)

Također, u nekih žena nakon prolongirane ili teške epizode UTI-ja i nakon negativnih nalaza urinokulture, zaostaju simptomi preosjetljivosti mjehura. Pretpostavlja se da su u patofiziologiji toga poremećaja ključni mehanizmi centralne i periferne senzitivacije. (24) U tom slučaju indicirani su postupci cistoskopije i urodinamske dijagnostike u svrhu procjene uretralnih abnormalnosti i funkcionalnosti mjehura. (25)

### Terapija

Pacijentice se mogu liječiti trima modalitetima: kontinuiranom profilaksom, postkoitalnom profilaksom i terapijom koju pacijentica primjenjuje u trenutku kad nastupe simptomi. (9)

Hormonalna terapija ili topikalna primjena estrogenske kreme, skupa s antimikrobnom profilaksom, djelotvorna je terapija kod postmenopauzalnih pacijentica. (9)

U slučaju da je svaka sljedeća urinokultura negativna, terapija bi se trebala fokusirati na izbjegavanje nepotrebnih antibiotika i na korištenje lijekova koji smanjuju povećanu osjetljivost mjehura (niske doze amitriptilina). Također treba izbjegavati iritacije mokraćnog mjehura poput kafeina i provoditi fizikalnu terapiju ukoliko postoji povećani mišićni tonus mišića zdjeličnog dna. (25)

### **3.3. Sindrom iritabilnoga kolona**

IBS (*engl. irritable bowel syndrome*) funkcionalni je poremećaj gastrointestinalnoga sustava, pojavljuje se do u 15% svih odraslih osoba, a dva puta je češći u žena. (26) Patofiziologija te bolesti je multifaktorijana, a uključuje poremećaje crijevne peristaltike, visceralnu hipersenzitivnost i psihosocijalne faktore. (4) Veliku ulogu u razvitku bolesti igraju mehanizmi centralne senzibilizacije. (9)

IBS jedan je od najčešćih uzroka abdominalne boli, a može biti uzrokom boli u 60% svih pacijentica upućenih na ginekološku evaluaciju zbog dijagnoze CPP-a.

Do 80% pacijentica s CPP-om posjeduje simptome koji ukazuju na IBS (4), dok 35% pacijentica s CPP-om imaju dijagnozu IBS. (9)

Prema jednom istraživanju, od 71 žene koja se prezentirala simptomima CPP-a, 52% je imalo simptome koji su ukazivali na IBS. Samo 8% žena iz grupe s IBS simptomima dobilo je jasnu ginekološku dijagnozu, dok u grupi žena bez IBS simptomatologije,

jasnu ginekološku dijagnozu dobilo je njih 44%. Godinu dana nakon inicijalne dijagnoze, 65% žena sa simptomima IBS-a bilo je simptomatsko, u usporedbi sa 32% ovih bez simptoma GI sustava. (4)

CPP je često jedina dijagnoza u prehisterektomiranih pacijentica s IBS-om, a žene s IBS-om imaju znatno manju vjerojatnost redukcije simptoma godinu dana nakon laparoskopije i histerektomije. (4)

Žene koje boluju od teške konstipacije mogu također bolovati od CPP-a i mnoge se podvrgavaju nepotrebnim ginekološkim kirurškim intervencijama koje ne polučuju rezultate. (4)

Žene koje su histerektomirane pod dijagnozom CPP-a imaju dvaput veću vjerojatnost da će imati i dijagnozu IBS-a. (4)

Osim boli, simptomi IBS-a uključuju nadutost, flatulenciju, alternirajuću dijareju i konstipaciju, te su prema tome koji od simptoma dominira opisana tri osnovna fenotipa IBS-a; u prvom dominira konstipacija, u drugom dijareja, a u trećem bol. (26)

Bol može biti intermitentna, konstantna, grčevita, a najčešće se javlja u donjem lijevom kvadrantu i povezana je s defekacijom te uglavnom jenjava nakon pražnjenja crijeva, a pogoršava se u situacijama povećanoga gastrointestinalnog motiliteta — hranjenja, stresa, anksioznosti. (26)

Može biti prisutna i dispareunija, a GI simptomi mogu se pogoršavati tijekom menstruacije u 50% žena. (4) U žena s menoragijom i intermensturalnim krvarenjem povećana je prevalencija IBS-a. (4)

IBS klinička je dijagnoza koja se uspostavlja prema Rome IV standardiziranim kriterijima za dijagnozu IBS-a. Prema tim kriterijima pacijent mora imati simptome rekurentne abdominalne boli koja se javljala u prosjeku jedan dan tjedno tijekom prethodna tri mjeseca, s inicijalnom prezentacijom simptoma starom barem šest mjeseci. Bol mora biti povezana s  $\frac{2}{3}$  sljedećih pojava: defekacijom (pogoršanje ili poboljšanje boli), promjenom frekvencije stolice te promjenom izgleda stolice. (26)

Potrebno je isključiti sve ostale strukturalne i biokemijske abnormalnosti GI trakta te u tu svrhu treba učiniti kompletnu obradu GI pacijenata. (26)

## Terapija

Dijetalna prehrana uz ekskluziju trigerirajućih faktora laktoze, sorbitola i fruktoze, izbjegavanje kofeina i gaziranih pića, pokazala se uspješnom u terapiji određenih pacijenata. (4)

Medikamentozna terapija provodi se u skladu s fenotipom IBS-a, odnosno prevladavajućim simptomom. Ukoliko prevladava dijareja, preporučuje se prehrana sa smanjenim udjelom vlakana, a preprandijalno se daje loperamid. Ukoliko prevladava konstipacija, preporučuje se prehrana s povećanim udjelom vlakana uz primjenu osmotskih laksativa (PEG). Ukoliko prevladava simptom boli, spazmolitici (diklomin i hiosciamin) te niskodozni TCA i SSRI ostvaruju najbolje rezultate. TCA smanjuju i GI pokretljivost. (26)

Kombinacija psihoterapije (poput CBT-a) i farmakoterapije poboljšava klinički odgovor u odnosu na samu farmakoterapiju. (4)

## 4. NEUROLOŠKI I MUSKULOSKELETNI UZROCI CPP-a

### 4.1. Neuropatije zdjeličnih živaca

Ozljede ili uklještenja abdominalnih kutanih živaca mogu nastupiti spontano ili mogu biti posljedica kirurških zahvata nad abdomenom uslijed transverznih suprapubičnih ili laparospkopskih incizija, operacija u svrhu zbrinjavanja uterovaginalnog prolapsa i stresne urinarne inkontinencije, odnosno traume tijekom poroda. (27) Najčešće su zahvaćeni *n. ilioinguinalis*, *n. iliohypogastricus*, *n. genitofemoralis* i *n. pundendus*. (27)

Neuralgije karakterizira sijejavajuća i probadajuća bol, praćena parestezijama dermatoma koji inervira zahvaćeni živac. (27)

Tijekom fizikalnog pregleda moguće je lokalizirati točku maksimalne osjetljivosti pritiskom vrška prsta, a za konačnu dijagnozu može se uvijek primijeniti blok živca (3-5ml 0.25% bupivakaina), na što pacijenti uglavnom pokazuju znakove trenutnog olakšanja. (9)

#### 4.1.1. Pudendalna neuralgija

Pudendalna neuralgija najčešći je uzrok kronične perinealne boli. Pretpostavka je da je pudendalna neuralgija uzrokom 4% svih slučajeva CPP-a. (27) Najčešće nastaje kao posljedica mehaničke traume, a istežanje živca tijekom vaginalnog poroda, kompresija uslijed prolongiranog sjedenja i uroginekološke operacije poput SSLF kolpopleksije, navode se kao česti uzroci. (27)

Prema Nanteovim kriterijima za dijagnostiku pudendalne neuropatije moraju biti zadovoljeni svi sljedeći kriteriji: prisutnost boli u području inerviranom pudendalnim živcem (ipsilateralni klitoris, distalna uretra, labija, perineum i anus), prisutnost boli koja se pojačava sjedenjem, boli koja ne budi noću i nije praćena senzornim gubicima te nestaje tijekom bloka pudendalnog živca. (27)

Bol može biti praćena urinarnom (urgencija, frekvencija, koljebljivost) i gastrointestinalnom simptomatologijom (konstipacija), kao i seksualnom disfunkcijom i dispareunijom. Vulvodinija također može biti znak pudendalne neuralgije. (27)

Palpacija nad Alcockovim kanalom producira bol ili/i parestezije. (Tinelov znak)



MRN je koristan alat u dijagnostici pudendalne neuropatije jer omogućuje vizualizaciju lokalizacije lezije n. pudendusa i usmjerenu primjenu živčanih blokova. (27)

### Terapija

Fizikalna terapija korisna je u rehabilitaciji zdjeličnog dna i kao takva preporučena je u terapiji pudendalne neuralgije, uz izbjegavanje provocirajućih faktora poput prolongiranog sjedećeg položaja. (27)

Primjena živčanih blokova pod kontrolom UZV ili CT osnova je terapije pudendalne neuralgije. Primjenjuju se injekcije kortikosteroida (metilprednizolon) u kombinaciji sa bupivakainom kroz različite protokole, a čak 89% pacijenta godinu dana nakon takve terapije, bilježi olakšanje simptoma boli (27)

Antikonvulzivi poput gabapentina, antidepresivi poput TCA su dokazano učinkoviti u liječenju kronične neuropatske boli. (2)

Ukoliko konzervativne terapijske opcije ne poluče rezultat, kao sljedeće terapijske opcije preporučuju se radiofrekventna ablacija ili kiroblacija živca te kirurška dekompresija živca. (27)

## **4.2. Miofascijalni bolni sindrom**

Miofascijalni bolni sindrom regionalni je bolni sindrom koji može zahvatiti bilo koji mišić ili skupinu mišića u tijelu, a karakteriziran je postojanjem tzv. „*trigger*“ točaka (TrPs). TrP su osjetljiva i hiperiritabilna palpabilna područja mišića pojačanog tonusa i/ili njihovih fascija, bolna na pritisak. (28)

Patofiziologija ovog poremećaja je nepoznata, a smatra se da u stvaranju TrP ključnu ulogu igra repetitivna mikrotrauma mišića, lokalna ishemija i disfunkcija neuromišićne sinapse. (28)

Otprilike 15% pacijentica sa CPP-om ima miofascijalni sindrom. (9) Prema jednoj studiji, u grupi pacijentica s CPP-om s negativnim laparoskopskim nalazom, miofascijalni bolni sindrom bio je najčešća somatska dijagnoza i dijagnosticiralo ga se u 30% pacijentica. (4)

Prema drugoj studiji, 89% ispitanica sa CPP-om imalo je abdominalne, vaginalne i lumbosakralne TrP. (9)

### Klinička slika i dijagnostika

Postoje aktivne i latentne TrP. Aktivne su uvijek bolne, onemogućuju opuštanje mišića, a pritiskom o nju javlja se specifičan „znak poskoka“ pacijenta (*engl.* jump sign). Također, javlja se i fenomen prenesene boli koja se javlja se unutar dermatomske distribucije unutar koje se nalazi sama TrP. (4) Karakteristično, TrP na primjenu lokalnog anestetika odgovaraju rezolucijom boli.

Također, kod TrP koje se pojavljuju u području zdjelice, bol se može pogoršavati premenstrualno ili stimulacijom dermatoma koje inerviraju isti živci kao i TrP ( pun mjehur, puno crijevo, bilo kakva stimulacije organa koja dijeli istu inervaciju kao zahvaćeni živac). (28)

Carnettov test korisna je metoda razlikovanja boli miofascijalnog prema boli intraperitonealnog porijekla. (28)

### Terapija

Inaktivacija TrP može se postići samim potkožnim ubodom igle u TrP, bez primjene lokalnog anestetika. Ipak, primjena lokalnog anestetika rezultira dugoročno boljom redukcijom boli. (prokain, bupivakain, lidokain) (4) Anestetici se mogu primijeniti i topikalno. (28)

Apliciraju se i glukokortikoidi, međutim njihova korisnost nije dokazana, a lokalno pokazuju miotoksično djelovanje. (28)

Primjena Botulinum toxina tip A daje miješane rezultate u inaktivaciji TrP. (28)

Fizikalna terapija ima važnu ulogu u tretmanu miofascijalne boli. Provodi se specifično o zahvaćenoj skupini mišića, a osniva se na uzastopnoj kompresiji TrP, nakon kojih slijedi istežanje zahvaćenog mišića. (28)

Akupunktura u kombinaciji sa drugim terapijskim modalitetima se pokazala uspješnom. (28)

Uloga CBT kao dodatne terapije uz blokove TrP, nezamjenjiva je ako uz MBS postoji anksioznost, depresija, emocionalna trauma, fizikalno i seksualno zlostavljanje i seksualna disfunkcija. (9)

## 5. PSIHOLOŠKA ETIOLOGIJA CPP-a

Žene koje boluju od CPP-a bilježe veće stope psiholoških poremećaja u odnosu na opću populaciju. Prevladavaju depresija i anksioznost. (3)

Prevalencija anksioznosti u žena sa CPP-om varira od 39% do 79%, dok prevalencija depresije varira od 26% do 56%. (3)

Katastrofizacija boli još je jedan fenomen koji igra značajnu ulogu u patofiziologiji CPP-a, a smatra se maladaptivnim kognitivnim i emocionalnim odgovorom na suočavanje s aktualnom ili anticipiranom bolju u kojem pacijenti imaju tendenciju da razmišljaju i pojačavaju bolni simptom uz popratni osjećaj bespomoćnosti i pesimizma. Prisutnost katastrofizacije boli je pozitivan prediktor kronifikacije akutne boli. (3)

Iako je vremenska ovisnost kroničnih bolnih sindroma i psiholoških poremećaja još uvijek nejasna, definitivna uzročno-posljedična povezanost je ustanovljena, odnosno uočen je definitivni reciprocitet i sinergistički učinak bolnih sindroma i poremećaja raspoloženja. Postoje zajednički okolišni, genski, upalni i neurobiološki čimbenici koji povećavaju vjerojatnost razvijanja psiholoških poremećaja i bolnih sindroma. (3)

Također, žene sa CPP-om u usporedbi sa zdravim ženama i ženama koje boluju od drugih oblika kronične boli, bilježe veću prevalenciju seksualnog i fizičkog zlostavljanja, a ona iznosi 39%. (9)

## 6. PREGLED TERAPIJSKIH OPCIJA CPP-a

Cilj liječenja je osigurati najbolju moguću kvalitetu života i sveukupnu funkciju osoba koje boluju od kronične zdjelične boli.

Međutim, terapijski su modaliteti liječenja kronične zdjelične boli utemeljeni na dokazima ograničeni i uglavnom usmjereni na simptomatsko liječenje boli.

Također, usmjereno liječenje primarne bolesti često ne rezultira rezolucijom simptoma boli, obzirom na brojne patofiziološke mehanizme nastanka kronične boli, koji uključuju i mehanizme periferne i centralne senzitivacije, stoga liječenje CPP-a zahtijeva holistički pristup koji uključuje fizikalnu, bihevioralnu, psihološku i seksualnu komponentu. (2)

### 6.1. Farmakoterapija

Medikamentozna terapija treba biti usmjerena ukoliko je to moguće na liječenje primarne bolesti. Ukoliko je bol nepoznata porijekla ili ne odgovara na dotadašnju terapiju, provodi se simptomatsko liječenje boli. (4)

#### 6.1.1. Analgetici

Acetilsalicilna kiselina, NSAIDs, acetaminofen, narkotici i medicinska marihuana najčešći su analgetici koji se koriste u liječenju CPP-a. (4)

**NSAIDs** i njihova učinkovitost u liječenju dismenoreje dokazana je kroz brojne RCT. (9) Iako ne postoje studije koje to dokazuju, empirijska primjena NSAID-a u liječenju necikličke kronične zdjelične boli preporučuje se kao prva linija liječenja CPP-a. (4)

**Opioidni analgetici** kao terapija održavanja CPP-a dolaze u obzir onda kada su svi drugi terapijskim oblicima liječenja boli iscrpljeni, a umjereno jaka i jaka bol i dalje perzistira. (4) Prema službenim CDC smjercima opioidi analgetici trebali bi se ipak u cijelosti izbjegavati u liječenju kronične boli, osim u slučaju da postoji podliježeća maligna bolest, odnosno u slučajevima kada je riječ o palijativnom liječenju boli. (29)

Njihovo je korištenje u liječenju funkcionalni somatskih bolnih sindroma kontroverzno zbog njihovog adiktivnog profila te zahtijeva intenzivno praćenje pacijentica.

**Kanabinodi** poput tetrahidrokanabinola i kanabidiola spominju se u literaturi kao superiorna alternativa opioidnoj terapiji u liječenju refraktorne kronične boli, obzirom da su asocirani s manje ozbiljnih nuspojava i ne pokazuju adiktivni učinak. (4)

#### 6.1.2. Hormonska terapija

Hormonska terapija CPP-a ginekološke etiologije potkrijepljena je dokazima i treba se smatrati prvom linijom liječenja većine pacijentica, a pogotovo u onih kod kojih postoji sumnja na endometriozu. (4) Odnosno, u onih žena u kojih bol pokazuje cikličku narav. U žena kod kojih je bol idiopatska, hormonska terapija je povezana sa kratkoročnim učinkom i nezadovoljstvom pacijentica zbog nuspojava povezanih sa primjenom hormonske terapije. (4)

#### 6.1.3. Antidepresivi, antikonvulzivi

U slučaju neuropatske boli ili kronične boli koja se razvija uslijed procesa centralne senzitivacije, odnosno bolnih sindroma, triciklički antidepresivi i antikonvulzivi (npr. gabapentin, pregabalin) lijekovi su izbora. Iako su podaci o njihovoj učinkovitosti u liječenju kronične zdjelične boli ograničeni, postoje dokazi o njihovoj korisnosti u liječenju neuropatske boli i kronične boli općenito. (7)

**Amitriptilin** je najčešće korišten TCA u svrhu liječenja kronične boli, međutim, potrebno je 6-8 tjedana da ostvare željeni analgetski učinak. Glavna nuspojava amitriptilina je konstipacija. (7)

**Gabapentin** brže djeluje, ali je povezan sa nuspojavama poput umora, somnolencije, vrtoglavice, slabe koncentracije i ataksije. Prema RCT studiji iz 2019. godine, gabapentin se pokazao učinkovit u redukciji kronične zdjelične boli. (30)

Također, studija o CPP-u u žena pokazala je da je gabapentin, sam ili u kombinaciji sa amitriptilinom, učinkovitiji u liječenju CPP u odnosu na korištenje samog amitriptilina. (31)

Podaci su nedostadni da bi se SSRI preporučili za terapiju CPP-a, ali su se pokazali učinkovitima ukoliko postoji podliježeća depresija. (2)

#### 6.1.4. Lokalni anestetici

Lokalne injekcije anestetika (lidokain, bupivakain) mogu biti korisne i kao dijagnostička i terapijska metoda u slučajevima kad je riječ o neuropatiji perifernih živaca ili sakralnih živaca, odnosno u dijagnostici i liječenju TrP u slučaju miofascijalnog bolnog sindroma. (29) Postoje dokazi da sama mehanička manipulacija injekcije TrP-a rezultira poboljšanjem ili potpunom rezolucijom boli. Lokalni anestetici često se daju u kombinaciji sa kortikosteroidima, međutim njihova učinkovitost nije dokazana. (29)

#### 6.1.5. Botulinum toksin A

Injekcije botulinum toksina reduciraju mišićni spazam u zahvaćenim mišićima zdjeličnog dna. Učinak traje tri do šest mjeseci, u nekim slučajevima dulje. Terapija ima kumulativni učinak, a kombinaciji sa fizikalnom terapijom mišića zdjeličnog dna polučuje bolji rezultat. (28)

## 6.2. Kirurška terapija

Kirurške intervencije provode se u skladu sa primarnom bolešću ili kao dijagnostička metoda. Laparoskopija predstavlja zlatni standard dijagnostike i liječenja endometrioze i abdominalnih priraslica. (4) Nakon laparoskopskog uklanjanja endometriotičnih lezija često se postiže poboljšanje boli. (14) U 25% žena sa CPP-om dokazane su abdominalne priraslice, međutim učinkovitost adhezioleze u liječenju boli dokazana je samo u skupini žena sa opsežnim trbušnim priraslicama. (4)

PSN i LUNA adjuktivni su laparoskopski zahvati koji efikasni u liječenju dismenoreje. (14)

Histerektomija se smatra zadnjom opcijom zbog visokog morbiditeta i postoperacijskih komplikacija. U do 40% pacijentica bol će perzistirati, a u 5% bol će se pogoršati. (4)

### 6.3. Ostali terapijski modaliteti

#### 6.3.1. Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala se ključnom komponentom u liječenju kronične zdjelične boli u žena, bez obzira na podliježući uzrok boli. (3)

CBT se osniva na tehnikama vježbanja mišićne relaksacije i meditacije, tehnikama ophođenja sa stresom, na prepoznavanju katastrofizirajućih misli koje amplificiraju osjećaj bespomoćnosti te promjeni životnog stila. Iako postoji ograničeni broj studija koji govori o učinkovitosti CBT-a u liječenju u CPP-a, CBT se dokazala uspješnom u liječenju drugih bolnih sindroma te postoje brojni empirijski dokazi o njenoj učinkovitosti u liječenju CPP-a. (4)

#### 6.3.2. Fizikalna terapija

Osjetljivost i bolnost mišića zdjeličnog dna česta je pojava u osoba koje boluju od CPP-a i neizostavna u liječenju disfunkcije zdjeličnog dna i terapije CPP-a u slučajevima boli muskuloskeletne naravi. Fizikalna terapija uključuje miofascijalnu relaksaciju, manipulativne terapije u svrhu mobilizacije visceralnih, urogenitalnih i zglobnih struktura, elektrostimulaciju, biofeedback te retreniranje mišića zdjeličnog dna i mjehura, kao i istezanje mišića zdjeličnog dna. (28)

#### 6.3.3. Neuromodulacija

TENS, SNM, PNS, stimulacija kralježnične moždine i transkranijalna stimulacija pronalaze svoju ulogu u liječenju refraktornog CPP-a. Iako nije još do kraja razjašnjeno, smatra se da ključan mehanizam djelovnja neuromodulacije predstavlja tzv. *gate keeping* teorija prema kojoj se stimulacijom i podraživanjem velikih mijeliziranih vlakana dorzalnog roga kralježnične moždine inhibira transmisija primarnih aferentnih nociceptivnih vlakana. (32)

#### SNM

Sakralna neuromodulacija najčešće je primjenjivana metoda neuromodulacije u liječenju CPP-a. SNM uključuje implantaciju elektrode i kontinuiranu električnu stimulaciju sakralnih živčanih korjenova (S3). (32)

Iako se ne navodi u službenim smjernicama liječenja CPP-a, standardna je praksa u liječenju simptoma PBS/IC gdje ostvaruje odlične rezultate u smislu olakšavanja simptoma (frekvencije, urgencije i boli) u 59% do 95% ispitanika koji nisu odgovorili na druge terapijske modalitete. (32)

### PNS

Stimulacija pudendalnog živca alternativa je SNM. *N. pudendus* čine S2, S3, S4 sakralni korjenovi te ima šire područje sakralne živčane stimulacije u odnosu na SNM. PNS se pokazala uspješnijom u odnosu na SMN u liječenju urinarnih simptoma, međutim jednako ili manje uspješnom u liječenju povezane boli. Studije pokazuju da implantacijom PNS sveukupno kliničko poboljšanje varira između 59% - 64%. (32)



## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Maurac na pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjerljivoj ljubavi i podršci tijekom svih godina školovanja.

## POPIS LITERATURE

1. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014;17(2):141-147
2. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. EAU Guidelines Office, Arnhem, 2020.  
<https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/?type=archive>
3. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(1):22-36. doi:10.1097/GRF.0000000000000412
4. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(9):869-910. doi:10.1016/s1701-2163(16)30993-8
5. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-747. doi:10.1093/humupd/dmu025
6. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8-13. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
7. Speer L, MD, Mushkbar S, MD, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women, *Am Fam Physician*. 2016;93(5):380-387.
8. Miller-Matero LR, Saulino C, Clark S, Bugenski M, Eshelman A, Eisenstein D. When treating the pain is not enough: a multidisciplinary approach for chronic pelvic pain. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(2):349-354. doi:10.1007/s00737-015-0537-9

9. Berek J. Berek & Novak's Gynecology, 16. izdanje; Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020. str. 897-926.
10. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3005. doi:10.3390/ijerph17093005
11. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
12. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;140(4):1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
13. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):557-571. doi:10.1097/AOG.0000000000002469
14. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):54-64. doi:10.1055/s-0036-1597306
15. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13. doi:10.1016/j.amsu.2017.01.021
16. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(44):769-775. doi:10.3238/arztebl.2010.0769
17. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):357-364.

18. Šimunović V, Ciglar S, Suchanek E. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001. str. 259-267.
19. Borghi C, Dell'Atti L. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):291-301. doi:10.1007/s00404-015-3895-7
20. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:18-22. doi:10.3109/13697137.2015.1078206
21. Shwayder JM. Pelvic pain, adnexal masses, and ultrasound. *Semin Reprod Med*. 2008;26(3):252-265. doi:10.1055/s-2008-1076144
22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e210-e226. doi:10.1097/AOG.0000000000001768
23. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. doi:10.1002/ijgo.13102
24. Marcu I, Campian EC, Tu FF. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):123-135. doi:10.1055/s-0038-1676089
25. McKertich K, Hanegbi U. Recurrent UTIs and cystitis symptoms in women. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(4):199-205. doi:10.31128/AJGP-11-20-5728
26. Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*. 2017;44(4):655-671. doi:10.1016/j.pop.2017.07.009

27. Elkins N, Hunt J, Scott KM. Neurogenic Pelvic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(3):551-569. doi:10.1016/j.pmr.2017.03.007

28. Urits I, Charipova K, Gress K, et al. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):427-448. doi:10.1016/j.bpa.2020.08.003

29. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e98-e109. doi:10.1097/AOG.0000000000003716

30. AbdelHafeez MA, Reda A, Elnaggar A, El-Zeneiny H, Mokhles JM. Gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(5):1271-1277. doi:10.1007/s00404-019-05272-z.

31. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(21-22):761-768. doi:10.1007/s00508-005-0464-2

32. Tam J, Loeb C, Grajower D, Kim J, Weissbart S. Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain. *Curr Urol Rep*. 2018;19(5):32. doi:10.1007/s11934-018-0783-2

## **Životopis**

Rođena sam 21.4.1995. u Dubrovniku. Nakon završene osnovne škole Ivan Gundulić, 2009. upisala sam Gimnaziju Dubrovnik, smjer opća gimnazija, koju sam završila 2013. godine i iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Pohađala sam Umjetničku školu Luke Sorkočevića gdje sam stekla osnovnoškolsko glazbeno obrazovanje. Govorim engleski i njemački jezik.