

# Alternativne metode liječenja endometriotičnih cista jajnika u pacijentica adolescentne dobi

---

Mišolongin, Marijeta

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:105:438496>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijeta Mišolongin**

**Alternativne metode liječenja endometriotičnih cista jajnika u pacijentica  
adolescentne dobi**

**Diplomski rad**



Zagreb 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Maria Ćorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## POPIS KRATICA

QOL	kvaliteta života (eng. <i>Quality of life</i> )
IVF	in vitro fertilizacija (eng. <i>In vitro fertilization</i> )
TVUS	transvaginalni ultrazvuk (eng. <i>Transvaginal ultrasound</i> )
CT	kompjuterizirana tomografija (eng. <i>Computed tomography</i> )
SMM	metaplazija glatkih mišića (eng. <i>Smooth muscle metaplasia</i> )
MMP	matriks metaloproteinaza (eng. <i>Matrix metalloproteinase</i> )
BMI	indeks tjelesne mase (eng. <i>Body mass index</i> )
GnRH	oslobađajući hormon za gonadotropine (eng. <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> )
CA-125	karcinomski antigen 125 (eng. <i>Carcinoma antigen 125</i> )
VAS	vizualna analogna skala (eng. <i>Visual analog scale</i> )

VEGF vaskularni endotelni faktor rasta  
(eng. *Vascular endothelial growth factor*)

ESWT ekstrakorporalna litotripsija udarnim valovima  
(eng. *Extracorporeal shockwave therapy*)

*Sadržaj*

**Sažetak**

**Summary**

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Endometrioza u adolescentnoj dobi.....</b>	<b>2</b>
2.1. Epidemiologija i rizični faktori.....	2
2.2. Etiopatogeneza.....	3
2.3. Klinička slika.....	3
2.4. Endometrioza i neplodnost.....	4
2.5. Dijagnostika.....	5
<b>3. Endometriotične ciste u adolescentnoj dobi.....</b>	<b>6</b>
3.1. Etiopatogeneza endometriotičnih cisti.....	7
3.2. Klinička slika endometriotičnih cisti.....	9
3.3. Dijagnostika endometriotičnih cisti.....	10
<b>4. Liječenje endometriotičnih cisti u adolescentnoj dobi.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Komplementarno i alternativno liječenje endometriotičnih cisti.....</b>	<b>14</b>
5.1. Akupunktura.....	14
5.2. Liječenje biljnim pripravcima (fitoterapija).....	15
5.3. Terapija mikrovalovima i kineskom biljnom klizmom.....	17
5.4. Dodatci prehrani.....	17
5.5. Ostale metode.....	18
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>20</b>

## **Sažetak**

**Naslov rada:** Alternativne metode liječenja endometriotičnih cista jajnika u pacijentica adolescentne dobi

**Autor:** Marijeta Mišolongin

Endometriotične ciste jajnika su invaginirane ciste kore jajnika koje u sebi sadrže endometrijske žlijezde i stromu. Tkivo endometrija koje se implantiralo na ovom mjestu je osjetljivo na hormone i prolazi kroz iste cikličke promjene kao i endometrijsko tkivo unutar maternice za vrijeme menstrualnog ciklusa. Zbog ovih promjena ciste izazivaju širok spektar simptoma, no u adolescentnoj dobi oni su nešto drugačiji i često neprepoznati na vrijeme. Osim tipičnih simptoma, kao što su dismenoreja i bolovi u zdjelici tijekom cijelog ciklusa, tu su i nespecifične tegobe, a najčešće je bolest u toj dobi asimptomatska. Endometriotične ciste jajnika su aktivne tvorbe koje ispuštanjem metaloproteinaza i drugih tvari uzrokuju oštećenje kore jajnika i samih folikula te u konačnici dovode do problema s plodnošću.

U dijagnostici endometriotičnih cista koristi se transvaginalni ultrazvuk, no dijagnostika zlatnog standarda je laparoskopija s patohistološkom potvrdom bolesti. Konzervativno liječenje uključuje farmakološku terapiju i kirurgiju te njihovu kombinaciju. S obzirom da se kod adolescentnih pacijentica izbjegava radikalna terapija nakon detaljnog pregleda kreće se sa simptomatskom medikamentoznom terapijom. Ukoliko nema poboljšanja kreće se na laparoskopiju i kirurške zahvate s maksimalnom poštedom jajnika.

Alternativne metode liječenja endometriotičnih cisti jajnika nisu još dovoljno istražene, no u zadnje vrijeme se sve više mlađih pacijentica okreće njima zbog minimalnih nuspojava i izbjegavanja radikalne terapije. Akupunktura se koristi primarno za ublažavanje simptoma, prvenstveno bolova u zdjelici. Fitoterapija ima širok spektar djelovanja pa tako neke biljke i njihovi produkti djeluju simptomatski, dok druge djeluju na smanjenje samih endometriotičnih cisti. Kombinacija mikrovalova i kineske biljne klizme pokazala se vrlo učinkovitom jer ljekovite tvari puno bolje prodiru do lezija i zaobilaze probavne enzime i jetru. Postoji još puno slabije istraženih alternativnih metoda te se one biraju kao adjuvantna terapija konzervativnoj terapiji ovisno o željama pacijentica.

**Ključne riječi:** endometrioza, endometriotična cista jajnika, adolescencija, alternativna medicina

## Summary

**Title:** Alternative treatment for the endometriosis of ovarian cyst in adolescent patients

**Author:** Marijeta Mišolongin

Endometriotic ovarian cysts are invaginated cysts of the ovarian cortex that contain endometrial glands and stroma. The endometrial tissue that is implanted in this spot is sensitive to hormones and undergoes the same cyclical changes as the endometrial tissue inside the uterus during the menstrual cycle. Due to these changes, cysts cause a wide range of symptoms, however in adolescence they are somewhat different and often not identified in time. In addition to typical symptoms such as dysmenorrhea and pelvic pain throughout the cycle, there are also nonspecific ailments, and in most cases the disease is asymptomatic at that age. Endometriotic ovarian cysts are active formations that, by releasing metalloproteinases and other substances, cause damage to the ovarian cortex and the follicles themselves, and ultimately lead to fertility problems.

Transvaginal ultrasound is used in the diagnosis of endometriotic cysts, but the gold standard diagnosis is laparoscopy with pathohistological confirmation of the disease. Conservative treatment includes pharmacological therapy and surgery and their combination. Since radical therapy is avoided in adolescent patients, after a detailed examination, the patient starts with symptomatic drug therapy. If there is no improvement, the patient moves on to laparoscopy and surgery with maximum ovarian sparing.

Alternative methods of treating endometriotic ovarian cysts have not yet been sufficiently explored, but recently more and more younger patients are turning to them for minimal side effects and to avoid radical therapy. Acupuncture is used primarily to relieve symptoms, chiefly pelvic pain. Phytotherapy has a wide range of effects, so some plants and their products act symptomatically, while others act to reduce the endometriotic cysts themselves. The combination of micro-waves and Chinese herbal enemas has proven to be very effective because the medicinal substances penetrate the lesions much better and bypass digestive enzymes and the liver. There are many less researched alternative methods and they are chosen as adjuvant therapy to conservative therapy depending on the wishes of patients.

**Key words:** endometriosis, endometriotic ovarian cyst, adolescence, alternative medicine



## 1.Uvod

Endometriozna se definira kao prisutnost endometrijskog tkiva izvan maternične šupljine. To je benigno, kronično stanje koje je ovisno o estrogenu te je glavni uzrok boli u zdjelici i neplodnosti (1). Ova bolest pogađa oko 10% ženske populacije te 80% žena s kroničnom boli u zdjelici. Što se tiče adolescentne populacije procijenjeno je da 60%-70% adolescentica s kroničnom boli u zdjelici ima endometriozu (2).

S obzirom na lokalizaciju endometrioidnih lezija endometriozna se može prezentirati kao: površinska peritonealna bolest, duboka infiltrirajuća endometriozna i endometriom jajnika (3). Jajnici su najčešća mjesta implantacije endometrioidnih stanica. Endometriomi jajnika pojavljuju se u 17%-44% pacijentica s endometriozom i čine 35% svih benignih cista jajnika (4).

Simptomi koji mogu ukazati na endometriozu su često dismenoreja (80%) i duboka dispareunija (30%). Ostali simptomi ovise o lokalizaciji endometrioidnih lezija (1). Zbog česte pojave dismenoreje u adolescentnoj populaciji endometriozna se kasno dijagnosticira. Do toga dolazi zbog toga što neki liječnici dismenoreju smatraju normalnom u toj dobi i ne vide razlog za daljnju obradu adolescentica (5).

Najpouzdanija metoda dijagnostike endometrioze je laparoskopija s inspekcijom trbušne šupljine pri kojoj se uzima uzorak suspektne lezije za patohistološki dokaz bolesti. Postoje i brojne manje invazivne metode , no ni jedna još uvijek ne pruža takvu pouzdanost kao laparoskopija (6).

U liječenju endometrioze koriste se medikamentne i kirurške metode te u novije vrijeme i brojne alternativne metode. Bitno je za naglasiti da je liječenje vrlo individualno te ovisi o težini i progresiji same bolesti, težini i vrsti simptoma i naravno o dobi i željama samih pacijentica (7).

Cilj ovog rada je dati pregled metoda koje se koriste u liječenju endometrioidnih cista u adolescentnoj dobi s naglaskom na alternativne metode.

## **2. Endometrioza u adolescentnoj dobi**

Endometrioza u adolescentnoj dobi predstavlja veliki izazov za kliničara iz nekoliko razloga. Bolest u ovoj dobi ima drugačiju prezentaciju nego u odrasloj te se zbog toga vrlo teško na vrijeme dijagnosticira (2). Ukoliko se na vrijeme i posumnja na ovu dijagnozu često dolazi do odgađanja laparoskopije zbog dobi pacijentica te samim time prođe i po nekoliko godina do postavljanja dijagnoze i liječenja. Upravo zbog toga teško je i odrediti pravu prevalenciju ove bolesti među adolescentnom populacijom (8). Glavni simptom u adolescentnoj populaciji je kronična bol u zdjelici koja često nije povezana s ciklusom te predstavlja problem u svakodnevnom životu mladih djevojaka i jako utječe na psihičko zdravlje (9). Endometrioza u adolescentnoj dobi povezana je s anksioznošću i depresijom te je u QOL studijama (quality-of-life studies) dokazano da znatno utječe na kvalitetu života (10). Uz sve navedeno tu je još i potencijalni problem s plodnošću u žena i adolescentica s ovom dijagnozom. Osim anatomskih nepravilnosti uzrokovanih adhezijama i fibrozom, uzrok neplodnosti može biti endokrine i imunološke prirode (11).

### **2.1. Epidemiologija i rizični faktori**

Endometrioza pogađa 10%-15% žena u reproduktivnoj dobi te se dijagnosticira u 30% pacijentica s neplodnošću i/ili kroničnom boli u zdjelici (12). U adolescentica je teže odrediti točnu prevalenciju, no studije procjenjuju da endometrioza zahvaća 25% do 38,3% adolescentica s kroničnom boli u zdjelici. U nekim istraživanjima ta brojka se penje na 60% zbog toga što se rijetko dijagnoza postavlja laparoskopski te se u tu dijagnozu često svrstavaju i drugi uzroci kronične boli u zdjelici (2,13). Prevalenciju je teško odrediti i zbog toga što je endometrioza u adolescentnoj dobi često asimptomatska ili se prezentira atipičnom kliničkom slikom (13).

Postoji velik broj rizičnih čimbenika koji se povezuju s razvojem endometrioze. Neki od njih su socio-ekonomski status, pozitivna obiteljska anamneza, prehrambene navike, fizička aktivnost, pušenje, konzumacija alkohola, korištenje oralnih kontraceptiva, okolišni faktori te neke kronične bolesti (kardiovaskularne, gastrointestinalne, autoimune) (14). Što se tiče adolescentne dobi rizični čimbenici su nešto drugačiji. Osim pozitivne obiteljske anamneze, veliku ulogu imaju i rana menarha, kraći menstrualni ciklusi i menoragija. Neka istraživanja povezuju seksualno i psiho-fizičko zlostavljanje sa većom pojavom endometrioze te se njena pojava također dovodi u vezu i

s nekim anatomskim anomalijama reproduktivnog sustava kao što su imperforirani himen, transversalni vaginalni septum i vaginalna ageneza (13).

## **2.2. Etiopatogeneza**

Postoje brojne teorije o tome kako dolazi do razvoja endometrioze, no što se tiče podrijetla endometrioidnih stanica, možemo ih podijeliti na dva izvora. S jedne strane teorije govore o tome da endometrioidne stanice potječu od endometrija maternice, a druge teorije objašnjavaju nastanak endometrijskog tkiva iz drugih vrsta tkiva (peritoneum) (15). U svakom slučaju, razvoj endometrioze je višečimbenični proces te je pod utjecajem endogenih i egzogenih čimbenika (16). Postoje tri najčešće korištene teorije razvoja endometrioidnih lezija. Prva i najčešće korištena je teorija retrogradne menstruacije, takozvana Sampsonova teorija (17). Ona govori o tome da kod gotovo svih žena reproduktivne dobi dolazi do refluksa malog dijela menstruacijske krvi, zajedno sa stranicama endometrija, u jajovode te njima dalje u peritonealnu šupljinu. Kod nekih je to okidač jer dolazi do implantacije endometrioidnih stanica te nastanka hormonski aktivnih lezija (18). Teorija celomske metaplazije objašnjava kako celomski epitel ima sposobnost metaplazije i prelaska u drugu vrstu tkiva. Metaplazija se događa pod utjecajem hormonskih, infekcijskih ili okolišnih čimbenika. U prilog ovoj teoriji ide zajedničko podrijetlo peritoneuma i Mullerovih kanala (17,18). Treća teorija objašnjava pojavu endometrioidnih lezija u udaljenim organima koje se ne mogu objasniti prvom i drugom teorijom. Smatra se da u tim organima postoje embrionalni ostatci Mullerovih kanala koji su sačuvali mogućnost proliferacije u endometrijsko tkivo (17). U adolescentne populacije, treba izdvojiti pojavu neonatalnog krvarenja koje bi objasnilo pojavu endometrioze u premenarhalnih djevojaka (13). Osim ovih postoje broje druge teorije, a svaka od njih objašnjava pojavu lezija na određenom mjestu te je teško doći do zaključka koja je teorija najtočnija. Smatra se da je patogeneza endometrioze multičimbenični proces te da je kombinacija svih ovih teorija zajedno sa rizičnim čimbenicima (nasljeđe, okolišni faktori, itd.) (15,16).

## **2.3. Klinička slika**

Postoji širok spektar simptoma u žena s endometriozom. U većine će se ona prezentirati karakterističnim skupom simptoma kao što su dismenoreja, duboka dispareunija, dishezija i kronična bol u zdjelici, zajedno sa znakovima subfertilneta (7,19). Tu je također i velik broj žena koje su asimptomatske i do dijagnoze se dolazi tek kada krenu u obradu neplodnosti (19).

Simptomi dosta ovise i o lokalizaciji endometrioidnih lezija, no težina simptoma nije nužno povezana sa progresijom bolesti. Male lezije pronađene laparoskopski često znaju izazivati snažne simptome dok velike i proširene lezije budu asimptomatske i otkriju se slučajno (17). Svi ti simptomi mogu značajno utjecati na fizičko i mentalno zdravlje, kao i na socioekonomski status (7).

U adolescentnoj dobi endometrioza je glavni uzrok dismenoreje i kronične boli u zdjelici (13). Međutim, simptomi u toj dobi su nešto drugačiji nego u odrasloj te zbog toga ona često ostaje neprepoznata do odrasle dobi i izaziva puno veće oštećenje zdjelčnih organa i znatno utječe na plodnost. Klasičan trijas simptoma su bol u zdjelici, kronični umor te nelagoda u abdomenu. Bol u zdjelici često nije povezana s ciklusom za razliku od odrasle dobi gdje je češća kod menstrualnog krvarenja (5,13). Simptomi koji se pojavljuju uz nelagodu u abdomenu su opstipacija, mučnina, dijareja te bol pri defekaciji (5). U toj populaciji uočena je i veća pojavnost migrena, boli u mišićima, boli u donjem dijelu leđa te nesаница i općenito problema sa spavanjem (20). Osim drugačije simptomatologije među adolescenticama, razlog kasne dijagnostike je i to što se dismenoreja u mlađoj dobi često smatra uobičajenom te pedijatri i ginekolozi ne daju dovoljnu važnost tom problemu. Uz to adolescentice puno teže traže medicinsku pomoć zbog nedovoljne informiranosti i straha (21).

## **2.4. Endometrioza i neplodnost**

Osim kronične boli i svih simptoma koje endometrioza donosi, postoji i problem smanjene plodnosti u pacijentica s ovom dijagnozom. Tome pridonose različiti mehanizmi kao što su poremećena anatomija zdjelice, endokrine i ovulatorne abnormalnosti, promijenjena funkcija peritoneuma i promjene na samom endometriju (22). Kod žena sa dijagnozom endometrioze koje su bile podvrgnute IVF tretmanima uočena je smanjena rezerva jajnika, smanjena kvaliteta oocita i embrija te loša sposobnost implantacije u endometriju (23). Brojna istraživanja ukazuju na to da žene sa endometriozom imaju povećan volumen peritonealne tekućine u kojoj se nalazi povećana koncentracija aktiviranih makrofaga, prostaglandina, interleukina-1, proteaza i faktora tumorske nekroze. Svi ti faktori zajedno utječu na oocite, spermije te funkciju jajovoda (22,24). Zbog svega ovoga kod planiranja trudnoće u žena s endometriozom važno je dijagnosticirati bolest na vrijeme i odmah početi s liječenjem koje mora biti minimalno invazivno. Najčešći pristup je kombinacija medikamentnog liječenja i IVF tretmana (25).

## 2.5. Dijagnostika

Detaljna anamneza i fizikalni pregled jako su bitni za dijagnozu endometrioze, no različita klinička prezentacija te velik broj asimptomatskih slučajeva čine te metode nedovoljno pouzdanima pa se često dogodi da i iskusnom kliničaru promakne dijagnoza (26). Unatoč brojnim mogućnostima dijagnostike, laparoskopija i inspekcija trbušne šupljine zajedno s patohistološkom potvrdom lezije i dalje je zlatni standard za dijagnozu endometrioze (6,26). Treba imati na umu da ponekad i makroskopski vidljive lezije tijekom laparoskopije mogu dati negativan patohistološki nalaz (6). S obzirom da je laparoskopija skupa i invazivna pretraga zbog čega često dolazi do kašnjenja u dijagnozi, dolazi do potrebe za manje invazivnim i bržim pretragama. Trenutno su u upotrebi slikovne dijagnostičke metode, genetski testovi, biomarkeri i mRNA. Njihova efikasnost ovisi o lokalizaciji endometriotskih lezija (6,26). Tako se transvaginalni ultrazvuk (TVUS) pokazao dobrim za prikaz endometrioma jajnika i za nalaženje lezija koje nisu vidljive laparoskopski (rektovaginalni septum) (27). Svaka od ovih metoda za sebe ne daje dovoljno dobre rezultate u dijagnostici kao što to daje laparoskopija, no njihovom kombinacijom i poboljšanjem u budućnosti mogle bi se izbjeći invazivne pretrage (26).

### 3. Endometriotične ciste u adolescentnoj dobi

U mladih djevojaka prije menarhe ili adolescentica s redovitim menstruacijama često se nailazi na dugotrajnu bol u zdjelici koja je otporna na lijekove. Kada se uz taj podatak na ultrazvuku, CT-u ili magnetskoj rezonanci pronađe masa u području zdjelice u diferencijalnu dijagnozu treba uključiti endometriotičnu cistu (endometriom) (4). Najčešća nalazišta endometriotičnih lezija u adolescentica su jajnik (endometriom), Douglasov prostor, široki maternični ligament te sakrouterini ligament (4,28). U anketi koja je provedena na temelju The Endometriosis Association's 1998 registry, od 4000 odraslih žena sa dijagnozom endometrioze čak dvije trećine su izjavile da su se njihovi prvi simptomi pojavili prije dvadesete godine, a njih čak 21% imalo je bolove u zdjelici prije petnaeste godine (28). Endometriom, iako rijedak, predstavlja velik problem u adolescentoj populaciji iz više razloga. Prvi razlog je teška dijagnostika jer svi endometriomi se prezentiraju na ultrazvuku kao ciste jajnika koje mogu i ne moraju biti endometriotične ciste, a za potvrdu su potrebne dodatne pretrage (4). Drugi problem je što endometrioma, koji se formiraju u toj dobi, imaju drugačiju patogenezu od ostalih nalazišta endometrioze te je vremensko razdoblje od menarhe do formacije endometrioma i do 4 godine. Upravo zbog toga adolescentice treba redovito kontrolirati, pogotovo u slučaju ultrazvučnog nalaza cisti na jajnicima. (4,28). Endometriotične ciste imaju velik utjecaj na pričuvu jajnika. U slučaju da se one ne odstrane na vrijeme dolazi do metaplazije stanica u glatkomišićne stanice (SMM) i fibroze kore jajnika čime dolazi do njenog oštećenja. Već kod cisti manjih od 4 centimetra dolazi do gubitka folikularne rezerve i fibroze jajnika. Također dolazi do stvaranja adhezija i pseudocisti na jajniku (29). S druge strane, prerana kirurška intervencija također može oštetiti pričuvu jajnika te je zbog toga vrlo teško odrediti trenutak za kirurško odstranjenje, kao i tehniku kojom će se to učiniti. Mnogi smatraju da je, ukoliko nije došlo do fibroze, odstranjenje endometrioma nepotrebna resekcija zdrave kore jajnika (4,29). Ukoliko se odlučuje za kirurgiju, najmanje invazivnom se smatra transvaginalna laparoskopija koja je moguća kod lezija manjih od 3 centimetra (29). Bez obzira na pristup u liječenju u adolescentnoj dobi cilj svake terapije endometrioma je smanjiti simptome, prevenirati daljnu progresiju bolesti i oštećenje jajnika čime ujedno čuvamo plodnost (4,28,29).

### 3.1. Etiopatogeneza endometriotičnih cisti

Kao i o endometriozi, postoje brojne teorije o razvoju endometriotičnih cisti (28,30). Većina teorija govori u prilog inverziji i naknadnoj progresivnoj invaginaciji kore jajnika (30). Najčešće objašnjenje je da se na površinu jajnika hvataju stanice endometrija (žlijezde i stroma) koje su tamo dospjele refluksum menstrualne krvi iz maternice. One postupno bivaju okružene korom jajnika te se progresivno formira cista ispunjena endometrijem (7). Slično je to objasnio i Hughesdon 1957. godine, a kasnije i Brosens. Njihova tvrdnja je da je tipičan endometriom uzrokovan enkapsulacijom endometrijskog tkiva između kore jajnika i posteriornog lista parametriuma (29,30). Nisolle i Donnez govore o teoriji metaplazije. Prema njoj se peritonealni mezotel koji prekriva jajnik može diferencirati u aktivno endometrijsko tkivo te se naknadno formira invaginirana cista ispunjena tim sadržajem (7,28,30). Sampson u svojoj originalnoj teoriji o endometriozi smatra da folikularna tekućina inducira rast endometrijskih žlijezda i strome, a Jain i Dalton dolaze do istog zaključka serijskim praćenjem folikula jajnika transvaginalnim ultrazvukom (28,30). U prilog tome govori činjenica da je formiranje endometrioma blisko povezano s procesom ovulacije jer je dokazano da prevencija ovulacije oralnim kontraceptivima smanjuje rizik od povratka endometrioma. Čak se smatra da postoji sijelo endometrijskog tkiva u hemoragičnom žutom tijelu te da ono potencijalno može prijeći u endometriom (7,28). Još jedna hipoteza objašnjava da se epitel Mullerovih kanala iz jajovoda ili endometrija implantira na površinu jajnika i vodi u formaciju ciste. Ovaj koncept je sličan većini nastanka površinskih epitelijalnih tumora (7). Što se tiče karakteristika samog endometrioma u inicijalnoj fazi razvoja Gordts ga je opisao kao malu adheziju iznad površine jajnika koja pokriva ranu formaciju invaginiranog endometrioma koji izgleda kao smeđkasta vezikula (29). Jedna od glavnih značajki endometrioma je upala u jajniku koju on izaziva i posljedična fibroza. Upravo o progresiji fibroze ovisi i boja samog endometrioma. Hughesdon je opisao degenerativne promjene u stijenci endometrioma te promjene podležećeg tkiva jajnika. U većini slučajeva kora jajnika je u uznapređaloj fazi bila neprepoznatljiva i oštećena tamno obojenim vezivnim tkivom. Također je primjetio postojanje unutarnje kapsule koja dijeli endometriom od tkiva jajnika te zaključio da je ta kapsula podrijetlom od invaginirane kore jajnika na koju su se naslagale stanice endometrija. Za razliku od drugih cisti, endometriomi su čvrsto vezani za koru jajnika kao i podležeća stroma upravo zbog razvoja fibroze. Ova značajka je bitna jer objašnjava razliku u kliničkoj manifestaciji

od epitelijalnih tumora koji ne izazivaju bol, dok endometriomi izazivaju. Zbog toga je sama ekscizija puno kompliciranija i oštećuje tkivo jajnika (7,31). Još jedan od fenomena koji pronalazimo kod endometrioma je metaplazija stanica endometrioma i jajnika u glatki mišić (SMM). U studiji o endometriomima jajnika Fukunaga je rekao da pojava metaplazije nije rijetkost i pretpostavio je da glatki mišići mogu potjecati ili od metaplastičnih endometrijskih stromalnih stanica u endometriotičnom lokusu ili od metaplastičnih stanica strome jajnika. Trenutno su Sampson i Hughesdon jedini napravili studiju u kojoj su sistematizirali histološke presjeke endometrioma jajnika in situ. Većina tih presjeka bila je iz već zrelih endometrioma u starijih žena. Patolog Hughesdon je opisao glavne značajke endometrioma i poremećaj te reorganizaciju njegove stijenke. On tvrdi da zbog metaplazije u glatki mišić i fibroze stijenka gubi svoj identitet te postaje neprepoznatljiva, a samim time je i kirurški pristup otežan. Kasnije je Scurry potvrdio da je takav okoliš vrlo nepovoljan za razvoj oocita (29,31). Pažljiv pregled ovariskopijom omogućava identifikaciju vaskularizacije i pigmentacije endometrioma i pokazuje razliku između endometrioma s biserno bijelim ili žućkasto pigmentiranim korteksom prekrivenim tankom mukozom s prominentnom neoangiogenezom (crveni endometriom) i endometrioma s tamnim pigmentiranim fibroznom tkivom (crni endometriom). Ponekad je endometriom povezan sa žutim tijelom koje tada ima kompletno drugačiju površinu koja je kolonizirana endometrijskim stanicama (29).

Brojni faktori i proteini igraju ulogu u formaciji i rastu endometrioma. Stanice endometralne strome luče matriks metaloproteinaze (MMPs) koje uništavaju okolno vezivo. Tako endometriom raste i širi se u jajniku. Aktivne stanice endometrija na površini jajnika oštećuju ekstracelularni matriks i omogućavaju ektopičnim stanicama da urone u stromu jajnika. Proteini inhibin A i B te aktivin A se nalaze u visokoj koncentraciji u folikularnoj tekućini te također igraju ulogu u rastu i diferencijaciji endometrijskih stanica (30). Postoje neke razlike u endometriomima starijih žena i adolescentica. Tekućina iz endometrioma u starijih pacijentica sadrži značajno visoke koncentracije ukupnog bilirubina, feritina i slobodnog željeza u usporedbi s mlađim ženama. Dodatno, starije lezije sadrže puno više kolagena, stvaraju veće adhezije i sadrže viskoziju tekućinu. Svi ti podaci govore u prilog promjeni endometrioma kroz vrijeme koja je posljedica upravo tih stalnih upala i reparacija tkiva. To u konačnici rezultira velikim, fibroznom, neprogresivnim lezijama koje su otporne na hormonsku terapiju. Nove spoznaje govore o dodatnim potencijalnim celularnim i molekularnim mehanizmima kojima bi endometriom mogao



ošteti jajnik. Endometriomi sadrže slobodno željezo, reaktivne kisikove produkte, proteolitičke enzime i inflamatorne molekule u koncentracijama koje su 10 do 100 puta više nego u perifernoj krvi. Pretpostavlja se da te tvari prodiru u okolno tkivo jajnika i uzrokuju remodeliranje normalne kore jajnika i nakupljanje fibroznog tkiva (30,31).

### **3.2. Klinička slika endometriotičnih cisti**

Endometriomi se rijetko pronalaze u adolescentnoj dobi, no kada se dijagnosticiraju u odrasloj dobi već su u uznapredovalom stadiju. To govori u prilog tome da daju slabe ili gotovo nikakve simptome u adolescenciji i mali broj istraživanja govori o njihovoj kliničkoj prezentaciji u toj dobi. Uglavnom se radi o prikazima slučajeva gdje su opisani slučajni nalazi endometrioma s netipičnim simptomima (32). Zanimljivo je da se endometriomi češće pronalaze na lijevom jajniku. Mattalio i suradnici objašnjavaju da do toga dolazi zbog anatomske asimetrije gdje zbog blizine sigmoidnog kolona i širokog ligamenta na lijevoj strani dolazi do smanjenog protjecanja peritonealne tekućine. Uz to zbog kompresijskog sindroma lijeve bubrežne vene dolazi do venske kongestije lijeve vene jajnika što rezultira hipoksijom i povećanom koncentracijom hormona i citokina koji pridonose razvoju endometrioma na toj strani (4). O potencijalnim simptomima za sada nam najbolje govore retrospektivne studije u kojima žene od simptoma u adolescentnoj dobi najčešće prijavljuju dismenoreju (64%), menoragiju (44%), iregularna krvarenja iz maternice (60%) i barem jedan genitourinarni simptom (52%). Ipak najčešća je kombinacija boli u zdjelici i novootkrivena zdjelična masa (4,32). O nespecifičnosti simptoma najbolje govore sljedeći prikazi slučajeva. U prvom se prezentira djevojka od osamnaest godina koja dolazi na pregled zbog proteinurije na rutinskom pregledu urina. Ultrazvuk bubrega pokazao je blagu hidronefrozu i hidroureter te veliku zdjeličnu masu za koju se utvrdilo da je endometriom. Zanimljivo je da djevojka prije dolaska nije imala nikakve simptome, a ginekološka anamneza je uredna, bez dismenoreje. U ostaloj anamnezi spominje se BMI 37.6 i depresija (30). U drugom prikazu jedanaestogodišnja djevojčica dolazi zbog povraćanja i boli u donjem dijelu abdomena. Negira menarhu. Simptomi traju unazad tri mjeseca. Navodi se kako je korištenje protuupalnih lijekova imalo slab učinak na bol. Pregledom je također utvrdjen endometriom lijevog jajnika (33).

### **3.3. Dijagnostika endometriotičnih cisti**

#### *Klinički pregled*

U dijagnostici se uvijek kreće s detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom. Treba odmah ciljano tražiti potencijalne simptome endometrioma: bol u zdjelici, dismenoreju i dispareuniju. Vaginalni pregled je koristan u traženju vaginalnih nakupina endometriotskog tkiva ili dubokih lezija u rektovaginalnom prostoru sa prediktivnom vrijednošću od 80% za vaginalnu endometriozu te 78% za endometriozu rektovaginalnog prostora. Međutim, sami fizikalni pregled je loš za dijagnostiku endometrioma i endometriotskih lezija u drugim dijelovima zdjelice (rektum, uterosakralni ligament) u usporedbi s transvaginalnim ultrazvukom. Zbog toga je kombinacija pregleda i ultrazvuka najbolja kombinacija za lokalizaciju i procjenu proširenosti lezija (4,34).

#### *Transvaginalni ultrazvuk*

Ultrazvuk je inicijalna slikovna metoda za prikaz endometrioma. Njegove glavne prednosti su dostupnost i mogućnost detaljnog pregleda zdjelice (4). Navodi se da mu je osjetljivost i specifičnosti između 84% i 95%, no još nije dokazano za koje promjere endometrioma vrijede te brojke. Treba napomenuti da te vrijednosti ovise o sposobnostima kliničara te da iskusni kliničar može pronaći ciste promjera 1-2 centimetra (29). Endometriom na ultrazvuku je adneksalna masa koja ima izgled mliječnog stakla (eng. ground glass), najčešće je unilokularna cista te je bez izraslina s detektabilnim protokom. Kolor doplerom detektiran protok treba pobuditi sumnju na malignu tvorbu. Još jedna karakteristika koja razlikuje endometriom od ostalih benignih i malignih lezija je njegova bolnosti na ultrazvuku (34). Što se tiče razlike u izgledu endometrioma kod mlađih i starijih žena u starijih su češće primijećeni atipični endometriomi. Njihove karakteristike na ultrazvuku su multipli lokuli, hiperehogena stijenka, dijelovi su solidne građe, a sama cista je često anehogena. Upravo zbog toga ih je teže razlikovati na ultrazvuku od tumora (34,35).

Kod pacijentica s endometriomima često postoje i druga žarišta endometrioze te je potrebno detaljno pregledati sva potencijalna mjesta implantacije endometriotskog tkiva u zdjelici kako bi kirurg znao što očekivati u slučaju operacije (34).

### *Magnetska rezonanca i CT*

Magnetska rezonanca je vrlo važna metoda koja omogućuje kompletni prikaz zdjelice. Karakteristike endometrioma na magnetskoj rezonanci su okrugle strukture sa signalom visokog intenziteta na T1 prikazu te varijabilno loš signal na T2 prikazu (4,34). Ona se često koristi u preoperativnoj obradi kad je nalaz ultrazvuka nejasan. Kao i ultrazvuk, ima visoku dijagnostičku točnost. Prema sistemskoj analizi koju je radio Nisenblat osjetljivost iznosi 95%, a specifičnost 91%. Bitna smjernica u dijagnozi endometrioma na magnetskoj rezonanci je “znak sjenčanja” (eng. shading sign ) koji se često pojavljuje (34). CT se koristi kada je potrebno prikazati potencijalne komplikacije vezane za endometriome ili neobična mjesta implantacije endometriotskih lezija (4).

### *Laparoskopija*

Laparoskopija i histološka potvrda i dalje ostaju zlatni standard u dijagnozi endometrioze i endometrioma. Zbog asimptomatske bolesti u 50% adolescentica pri laparoskopiji se najčešće nalaze već uznapredovali endometriomi (4,29).

## 4. Liječenje endometriotičnih cisti u adolescentnoj dobi

Tri su glavna cilja u terapiji endometrioma u adolescentica: kontrola simptoma, prevencija daljnje progresije bolesti te očuvanje plodnosti (4). Teško je u ovoj dobi odrediti točnu terapiju te je bitan dosta individualan pristup. Kod tako mlade populacije primarno je uvijek liječiti simptome te poboljšati kvalitetu života, a uz to potrebno je jako paziti na očuvanje plodnosti i zbog toga se izbjegava prerana kirurška intervencija (36).

### *Medikamentozna terapija*

Medikamentozna terapija se može davati u nekoliko slučajeva. Prvi je rutinski gdje se daje prije i nakon operacije, zatim se može davati kao potporna terapija uz operacijski zahvat te se može davati kao dugoročna terapija u prevenciji povratka endometrioma i smanjenja daljneg napretka bolesti (4,36). Kao prva linija koriste se lijekovi za ublažavanje simptoma (bol) koji se daju empirijski bez definitivne potvrde dijagnoze laparoskopski. Najčešće se koriste nestreoidni protuupalni lijekovi, ostali analgetici (paracetamol) te oralni kontraceptivi. Ova terapija je popularna u adolescentnoj dobi jer se pokušava izbjeći operacija koja je ipak invazivna metoda, a uz to terapija oralnim kontraceptivima ima dvostruki učinak zbog prevencije trudnoće (36,37). Međutim, prosječno 80% adolescentica s kroničnom boli u zdjelici je otporno na medikamentoznu terapiju te ona kao takva nije krajnje rješenje (37). Pri korištenju hormonske terapije bitno je pratiti pacijentice i razmotriti potencijalne nuspojave. U drugoj liniji koriste se GnRH agonisti, progestini i opioidni analgetici (36). Iako kod nekih drugih lokalizacija medikamentozna terapija ima učinka, kod endometrioma jajnika ona je nedovoljna te uvijek treba dobro razmotriti kiruršku terapiju (38).

### *Kirurška terapija*

Odluka o operaciji endometrioma u adolescentnoj dobi može biti teška zbog straha pacijentica od operacije te poslijeoperacijskih komplikacija (4). U današnje vrijeme laparoskopija se smatra najboljom opcijom u liječenju endometrioma. Ona se preporučuje za endometriotične ciste veće od 4 centimetra. Postoje dvije struje koje govore za i protiv operacija endometrioma u adolescentnoj dobi. Neki tvrde da operaciju treba odgoditi što je više moguće zbog smanjenja rezerve jajnika i oštećenja zdrave i netaknute kore jajnika. Drugi misle da je endometriom aktivna tvorba koja izaziva uništavanje tkiva oko sebe i stvaranje adhezija oko jajnika te da ju treba ukloniti u samom začetku dok još nije napravila preveliku štetu za rezervu jajnika i plodnost (4,39). Upravo

zbog očuvanja folikularne rezerve u današnje vrijeme se sve češće koristi transvaginalna endoskopija. To je manje invazivna metoda koja se koristi kod odstranjenja endometrioma koji su manji od 3 centimetra u promjeru. Takav pristup omogućuje ablaciju endometrioma uz minimalne ozljede okolnog tkiva, a uz to omogućuje pristup strukturama u njihovom anatomskom položaju (29).

Protokol kojim se kliničari najčešće vode kod endometrioma u adolescentnoj dobi je sljedeći. Za početak se napravi cjelokupni pregled, uzima se detaljna anamneza i određuje težina simptoma. Ukoliko endometriotična žarišta ne postoje još negdje u zdjelici, kreće se sa simptomatskom medikamentoznom terapijom i praćenjem kroz prvih šest mjeseci. Nakon toga se utvrđuje je li došlo do povećanja endometrioma ili pogoršanja simptoma u pacijentice. U slučaju da endometriom pokazuje znakove progresije ili se simptomi nisu poboljšali, pristupa se endoskopskom pregledu i kirurškoj terapiji. S obzirom da su lezije u toj dobi još uvijek slabo proširene, transvaginalna endoskopija je dobar izbor (4,29,38).

## **5. Komplementarno i alternativno liječenje endometriotičnih cisti**

Kod alternativnih metoda liječenja u literaturi se vrlo često navodi liječenje raznim biljem, akupunktura te terapija mikrovalovima. Nekada su te metode bile korištene u trenucima kada konvencionalna medicina više nije imala učinka, no danas su sve popularnije zbog dokazanih koristi i puno manjih i blažih nuspojava. Iako te metode ne mogu u potpunosti eradicirati endometriotična žarišta, one imaju velik utjecaj na smanjenje simptoma i smanjenje samih lezija. Iako se te metode sve više koriste u svijetu, ipak postoje i negativne strane. Što se tiče istraživanja, najčešće se objavljuju samo ona s pozitivnih ishodom te rijetko koja imaju statistički značajan uzorak (40).

### **5.1. Akupunktura**

Akupunktura je jedna od najstarijih metoda liječenja koja koristi tanke igle kako bi se stimulirale određene točke (meridijani) na tijelu. Tradicionalna kineska medicina tvrdi da se na taj način kroz te točke kontrolira protok životne energije koja može biti poremećena viškom ili manjkom Qi faktora (40,41). Tradicionalna kineska medicina objašnjava nastanak endometrioma povišenom razinom stresa u tijelu i poremećajem Qi faktora u slezeni, jetri, bubrezima i plućima. Što se tiče patofiziološkog procesa kojim endometriom nastaje tvrde da se radi o stazi krvi zbog čega i dolazi do boli (42). Upravo se kontrola boli navodi kao glavna prednost akupunkture. Akupunkturna analgezija se koristi za smanjenje kronične boli u zdjelici i dismenoreje djelovanjem na središnji živčani sustav tj. otpuštanjem neurotransmitera (40,41). Postoje brojna istraživanja koja govore o potencijalnom pozitivnom učinku akupunkture. U jednom od eksperimenata kombinacija akupunkture i danazola značajno je smanjila razinu čimbenika tumorske nekroze u peritonealnoj tekućini (40). Drugo istraživanje je pokazalo da ima učinak na smanjenje boli i smanjenje CA-125 u perifernoj krvi (43). Neki autori tvrde da osim što poboljšava djelovanje živčanog sustava, djeluje i na imunosti sustav, reducira stres te poboljšava protok krvi kroz tijelo (42). Još uvijek je većina istraživanja bazirana na osobnom dojmu pacijenta te se ne zna koliki je učinak placebo efekta kao i pacijentovog stava prema samoj terapiji (41). U dvije studije prikazan je učinak akupunkture na adolescentnoj populaciji te je zaključeno da unatoč tome što nema dovoljno podataka o djelotvornosti, ima pozitivan učinak na neke druge segmente. S obzirom da su u adolescentnoj populaciji simptomi nespecifični te se javljaju umor, glavobolje i mučnine,

pacijentice su primjetile poboljšanje tih simptoma i općenito bolje psihofizičko stanje. Upravo zbog tog cjelokupnog pristupa ove metode, smatra se da bi daljnim istraživanjem dala dobre rezultate u adolescentnoj populaciji (44,45). Velik broj istraživanja predlaže akupunkturu kao komplementarnu metodu u liječenju endometrioma i endometrioze upravo zbog važnosti multidisciplinarnog pristupa toj bolesti (42–45).

## **5.2. Liječenje biljnim pripravcima (fitoterapija)**

U tradicionalnoj kineskoj medicini često se koristi bilje koje se stavlja u različite pripravke u kojima se nalazi i po 10 do 20 vrsta bilja koje može biti u obliku esencije, sušenog ekstrakta bilja i u obliku tableta ili kapsula. Svaka od tih mješavina ima svoj naziv koji se koristi u literaturi. Znanstvenici promatraju djelovanje ovih pripravaka kroz određene kriterije koji pokazuju njihovu učinkovitost. Prvi kriterij je praćenje veličine endometrioma ultrazvučnim pregledom, zatim se prati jačina boli u zdjelici i dismenoreja i to putem vizualne analogne skale boli (VAS). Uz to, promatraju se i neki laboratorijski parametri upale i sama veličina endometriotskih lezija (40,41). Postoji nekoliko standardnih esencija koje se koriste specifično u terapiji endometrioze: Xuefu Zhuyu esencija, Xiaochaihu esencija, Qu Yi Kang, Yi Wei Ning, Yi Wei San i Huoxue Xiaoyi esencija. Xuefu Zhuyu esencija koristi se u Kini od 1983. godine specifično za liječenje endometrioze te je najviše istražena (40). Studije su pokazale da ta esencija ublažava dismenoreju, smanjuje endometriotske lezije i povećava plodnost. Mehanizmi kojima ova esencija postiže takav učinak su povezani sa smanjenjem razine prostaglandina, supresijom ciklooksigenaze, aktivacijom superoksid dismutaze te brojnim drugim molekularnim mehanizmima koji u konačnici dovode do smanjenja upale u organizmu i poticanja cirkulacije (46). Također, u jednoj studiji je provedena usporedba s tabletama mifepristona te je dokazan gotovo jednak učinak na dismenoreju. Istraživanje je provedeno na grupi od 120 pacijentica sa djelotvornošću od 73% na olakšavanje boli (40).

Kada govorimo općenito o fitoterapiji, ona osim kineskih mješavina bilja uključuje i biljke zasebno te brojne fitokemikalije koje pokazuju obećavajuće rezultate u in vitro istraživanjima na životinjama i studijama s ljudima. U većini biljaka utjecaj na endometriotske lezije imaju fenolične komponente kao što su flavonoidi i fenolna kiselina te njihovi sekundarni metaboliti. Dokazano je da te tvari imaju protuupalni, antiproliferativni, proapoptotički, antioksidativni i imunomodulacijski učinak. Uz to, neka istraživanja govore da fitokemikalije imaju snažan

modulacijski učinak na estrogen (47). Još jedna od potencijalnih primjena ove terapije je liječenje neplodnosti u mladih žena s endometriotičnim cistama jajnika. Karin Ried napravila je meta-analizu u kojoj je na populaciji od sveukupno više od 4200 žena s endometriozom ispitana razlika u učinkovitosti kineske biljne medicine i klasičnih zapadnjačkih metoda liječenja neplodnosti kroz period od 3 do 6 mjeseci. Osim endometrioze u studijama su se našle i pacijentice s policističnim jajnicima, anovulacijama, blokadama jajovoda te ostale neobjašnjene neplodnosti. Učinkovitost biljnih pripravaka u poticanju trudnoće iznosila je 60%, dok su klasične metode liječenja postigle uspjeh od 33% (48). Unatoč nedovoljnom broju dokaza i samih istraživanja fitoterapija pokazuje velik potencijal kao dodatna vrsta terapije i sve više je popularna među mlađom populacijom zbog malog broja nuspojava i velikih benefita na cjelokupni organizam (40,47).

### *Specifične fitokemikalije*

Osim samih biljaka koriste se specifične fitokemikalije koje se ekstrahiraju iz njih te su zasebno istražena farmakološka svojstva tih tvari i njihov učinak na endometriotične lezije. Kurkumin je jedna od često korištenih tvari u liječenju endometrioze. Njegov učinak je povezan sa smanjenjem razine estrogena i broja stromalnih stanica u endometriotičnim lezijama. To postiže indukcijom apoptoze tj. djelovanjem na porapoptotičke enzime, inhibira angiogenezu kočenjem VEGF signalnih puteva i modulira lučenje upalnih medijatora kao što je čimbenik tumorske nekroze te reducira oksidativni stres. U slučaju endometrioma koji je invazivan za jajnik blokira djelovanje metaloproteinaza koje su odgovorne za fibrozu i oštećenje jajnika (47,49).

Genistein je izoflavon izoliran iz soje koji ima snažan fitoestrogen učinak. Istraživanja su pokazala da genistein ima snažan utjecaj na smanjenje endometriotičnih lezija jer djeluje antiproliferacijski te inhibira angiogenezu i enzime uključene u metabolizam steroida. Uz to, djeluje protuupalno i antioksidativno putem modulacije brojnih citokina i povećanja aktivnosti antioksidativnih enzima (47,50).

U literaturi se često spominju i resveratrol, kora primorskog bora (*Pinus pinaster*) i ekstrakt obične celinščice (*Prunella vulgaris*). Svim ovim fitokemikalijama i biljkama koje se koriste na bilo koji način zajednička je većina učinaka. Uglavnom su to protuupalni, antiproliferacijski, proapoptotički, antioksidacijski i imunomodulacijski mehanizmi koji imaju velik potencijal kao adjuvantna terapija endometrioze. Iako još ne postoji dovoljan broj istraživanja o učincima tih



tvari, kliničare se ohrabruje da sukladno željama pacijenata predlažu fitoterapiju kao izbor u adjuvantnom liječenju (47).

### **5.3. Terapija mikrovalovima i kineskom biljnom klizmom**

Mikrovalovi spadaju u neionizirajuće zračenje i elektromagnetski su valovi sa frekvencijom između 300 i 300000 megaherca. Ova terapija se inače koristi za adenomiozu, no novija istraživanja pokazuju da je korisna i kod endometriotičnih lezija. Mikrovalovi imaju termički učinak na tkivo te sprječavaju njegov rast i širenje, a unatoč tome ne mijenjaju kemijsku prirodu okolnog tkiva. Upravo zbog tog zagrijavanja dolazi do vazodilatacije krvnih žila čime se povećava lokalni protok i opskrba hranjivim tvarima. Bez obzira na blagodati ove metode prije same terapije treba uzeti detaljnu anamnezu te se ne preporuča korištenje mikrovalova na aktivnim endometriotičnim lezijama (40). S ovom metodom se vrlo često u kombinaciji koristi kineska biljna klizma. To je metoda kojom se u anorektalnu regiju aplicira mješavina kineskog bilja i tamo ostaje četiri do pet sati dok se potpuno ne apsorbira kroz sluznicu crijeva. Ovom metodom se zaobilazi metabolizam lijeka kroz jetru i smanjuje njeno potencijalno oštećenje te se povećava biodostupnost lijeka u organizmu. Rektalnom primjenom lijeka izbjegava se potencijalna razgradnja ljekovitih tvari probavnim enzimima te se na taj način one bolje iskorištavaju. Postoje brojna istraživanja koja potvrđuju da se rektalnom primjenom biljnih esencija značajno smanjuju endometriotične lezije. Yu i Li su liječili pacijentice s endometriozom biljnom klizmom te su nakon tretmana primjetili da su se kod njih značajno smanjile razine CA-125 i VEGF u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ipak kombinacija mikrovalova i biljne klizme pokazala se najučinkovitijom. Mikrovalovi svojim termičkim učinkom smanjuju i omekšavaju endometriotične lezije, poboljšavaju cirkulaciju oko samih lezija te propusnost kapilara i zbog toga sastojci biljne klizme bolje prodiru u tkivo (40,51)

### **5.4. Dodatci prehrani**

Osim terapije kineskim biljnim pripravcima postoje brojni dodatci prehrani čije se djelovanje istražuje. Jedan od suplemenata koji je pokazao veliku efikasnost u simptomatskom liječenju endometrioze u adolescentica je vitamin D. Bahrami i Avan su u jednom od većih istraživanja na ovu temu dokazali da visoke doze vitamina D značajno smanjuju prevalenciju i intenzitet

dismenoreje u adolescentica. Također, poznato je da vitamin D ima ključnu ulogu u ženskoj reprodukciji, potencijalno zbog homeostaze kalcija, utjecaja na fluktuaciju hormona kroz ciklus te utjecaja na lučenje neurotransmitera. Što se tiče utjecaja vitamina D na endometriotične lezije studije su dosta oprečne. One pokazuju značajnu povezanost vitamina s patogenezom same bolesti kroz autokrini i parakrini utjecaj na mikrookoliš endometriotičnih lezija, no još uvijek nije dokazano da bi suplementacija utjecala na razvoj lezija (52,53).

Utjecaj ostalih suplemenata istraživani su uglavnom kao simptomatska terapija dismenoreje. Za sada postoje ograničeni podatci o utjecaju piskavice, ribljeg ulja, vitamina B1, đumbira, valerijane i cinkova sulfata (20).

## **5.5. Ostale metode**

Velik broj metoda koristi se za smanjenje boli i poboljšanje plodnosti u pacijentica s endometrioza i endometriomima jajnika. U malobrojnim istraživanjima spominju se hipnoza, meditacija, posebna prehrana, terapija u hiperbaričnoj komori te terapija udarnim valom (ESWT). Ovim metodama se okreću pacijentice s kroničnom boli u zdjelici kada uobičajene metode ne pomažu (41).

## 6. Zaključak

Endometriotična cista jajnika je najčešći oblik endometrioze koji se mora na vrijeme uočiti u adolescentnoj dobi. S obzirom na veliku raznolikost simptoma i netipičnu prezentaciju često promakne i iskusnim kliničarima te ju uvijek treba imati na umu kao diferencijalnu dijagnozu kod boli u zdjelici u toj dobi. Glavni simptomi koji vode u smjeru ove dijagnoze su dismenoreja i palpabilna masa u zdjelici. Ti simptomi često utječu na kvalitetu života u osjetljivoj, adolescentnoj dobi, a za konačnu dijagnozu potrebno je učiniti laparoskopiju s patohistološkim nalazom. Zbog invazivnosti te pretrage mnoge pacijentice u toj dobi je izbjegavaju te zbog toga dolazi do kasne dijagnoze i odgođenog liječenja. Postoje razni pristupi u liječenju ove prezentacije endometrioze. Svi se slažu da je bitno sa što manje invazivnih zahvata očuvati plodnost adolescentica i smanjiti simptome na minimum. Upravo zbog toga se sve više razmatraju alternativne metode koje u kombinaciji sa tradicionalnim liječenjem daju dobre rezultate. Prema istraživanjima upravo ih mlađe pacijentice najbolje prihvaćaju i imaju pozitivan stav prema njima. Naglašava se da pristup ovom problemu mora biti multidisciplinarnan, a ove metode nude upravo to.

## 7. Literatura

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261–75.
2. Gubbels A, Spivack L, Lindheim SR, Bhagavath B. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2020; 75(8):483-496.
3. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 2019;8:529.
4. Gałczyński K, Józwick M, Lewkowicz D, Semczuk-Sikora A, Semczuk A. Ovarian endometrioma – a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):104.
5. Sachedin A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):7–17.
6. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019;22(3):296–302.
7. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557–71.
8. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, i ostali. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril.* 2020;114(5):1049–57.
9. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D’Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):570–82.
10. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health.* 2018;63(6):766–72.
11. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–67.
12. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 2014; 15;7(3):349-57
13. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(2):112–9.
14. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:3–7.
15. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511–9.
16. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, i ostali. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615.
17. Garai J. Endometriosis: harmful survival of an ectopic tissue. *Front Biosci.* 2006;11(1):595.

18. Sasson IE, Taylor HS. *Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):106–15.
19. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34–41.
20. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e249-e258
21. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):324.e1-324.e11.
22. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(8):441–7.
23. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99
24. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2006;86(5):S156–60.
25. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. 2010;376(9742):730–8.
26. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, urednik. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2016. [citirano 2021.]; Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009591.pub2>
27. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:16–24.
28. Özyer Ş, Uzunlar Ö, Özcan N, Yeşilyurt H, Karayalçın R, Sargın A, i ostali. Endometriomas in Adolescents and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(3):176–9.
29. Gordts S, Puttemans P, Gordts S, Brosens I. Ovarian endometrioma in the adolescent: a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment. *Gynecol Surg*. 2015;12(1):21–30.
30. Wright KN, Laufer MR. Endometriomas in adolescents. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1529.e7-1529.e9.
31. Brosens I, Gargett CE, Guo S-W, Puttemans P, Gordts S, Brosens JJ, i ostali. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(10):1282–8.
32. Lee D-Y, Kim HJ, Yoon B-K, Choi D. Clinical Characteristics of Adolescent Endometrioma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(2):117–9.
33. Gogacz M, Sarzyński M, Napierała R, Sierocińska-Sawa J, Semczuk A. Ovarian Endometrioma in an 11-Year-Old Girl before Menarche: A Case Study with Literature Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(1):e5–7.
34. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633–43.
35. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, i ostali. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;n/a-n/a.

36. Johnson NP, Hummelshoj L, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium, Abrao MS, Adamson GD, Allaire C, i ostali. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552–68.
37. Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent- striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108:866–76.
38. Chapron C. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update.* 2002;8(6):591–7.
39. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, i ostali. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;96(3):685–91.
40. Kong S, Zhang Y-H, Liu C-F, Tsui I, Guo Y, Ai B-B, i ostali. The Complementary and Alternative Medicine for Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014.;2014:1–16.
41. Leong FC. Complementary and Alternative Medications for Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(3):503–10.
42. Zhu J, Arsovska B, Sterjovska-Aleksovska A, Kozovska K. Acupuncture Treatment of Subfertility and Ovarian Endometrioma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(3):519–22.
43. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *Zhang Q, urednik. PLOS ONE.* 2017;12(10):e0186616.
44. Highfield ES, Laufer MR, Schnyer RN, Kerr CE, Thomas P, Wayne PM. Adolescent Endometriosis-Related Pelvic Pain Treated with Acupuncture: Two Case Reports. *J Altern Complement Med.* 2006;12(3):317–22.
45. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza ATR, Savetsky-German J, Shields MH, i ostali. Japanese-Style Acupuncture for Endometriosis-Related Pelvic Pain in Adolescents and Young Women: Results of a Randomized Sham-Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(5):247–57.
46. Leem J, Jo J, Kwon C-Y, Lee H, Park KS, Lee JM. Herbal medicine (Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction) for treating primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(5):e14170.
47. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, i ostali. Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. *J Complement Integr Med.* 2020;17(3):20190084.
48. Ried K. Chinese herbal medicine for female infertility: An updated meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015;23(1):116–28.
49. Zhang Y. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. . pp. 2013.;11(5):8.
50. Bina F, Soleymani S, Toliat T, Hajimahmoodi M, Tabarraei M, Abdollahi M, i ostali. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2019;139:76–90.

51. Guo Y, Liu F-Y, Shen Y, Xu J-Y, Xie L-Z, Li S-Y, i ostali. Complementary and Alternative Medicine for Dysmenorrhea Caused by Endometriosis: A Review of Utilization and Mechanism. Smaoui S, urednik. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:1–14.
52. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, Esmaeili H, Tayefi M, Ghasemi F, i ostali. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. Gynecol Endocrinol. 2018;34(8):659–63.
53. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, Angelousi A, Kaltsas G, Mastorakos G, i ostali. Vitamin D and aspects of female fertility. Hormones (Athens). 2017;16(1):5-21.

## **Životopis**

Rođena sam 18. Svibnja 1993. godine u Zagrebu. Završila sam Sedmu gimnaziju u Zagrebu.

Završila sam Osnovnu glazbenu školu Vatroslava Lisinskog u Zagrebu, smjer violina.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Aktivno sam sudjelovala u radu STUDMEF-a od 2016. godine u sklopu kojeg sam sudjelovala u organizaciji humanitarne akcije “Medicinari velikog srca” i brojnih drugih gostujućih predavanja. U akademskoj godini 2017./2018. dobila sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici organizacijom humanitarne akcije “Medicinari velikog srca”.