

# Adenomioza maternice

---

**Topić, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:105:062023>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Iva Topić**

# **Adenomioza maternice**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof.dr.sc. Marija Ćorića, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

COMT (eng. *catechol-O-methyltransferase*) – katehol-O-metiltransferaza

COX-2 (eng. *cyclooxygenase-2*) – ciklooksigenaza-2

DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

DNMT (eng. *DNA methyltransferases*) – DNK metiltransferaza

E1 – estron

E2 – estradiol

ECM (eng. *extracellular matrix*) – ekstracelularni matriks

EDC (eng. *endocrine disrupting chemicals*) – kemikalije koje ometaju endokrini sustav

EMI (eng. *endometrial-myometrial-interface*) – spojna zona endometrija i miometrija

EMT (eng. *epithelial-to-mesenchymal transition*) – tranzicija među slojevima epitela i mezenhima

ER (eng. *estrogen receptors*) – estrogenski receptori

FGFs (eng. *fibroblast growth factors*) – faktori rasta fibroblasta

HIFU (eng. *High-Intensity Focused Ultrasound*) – ultrazvuk visokog intenziteta

HLA (eng. *human leukocyte antigen*) – sustav humanog leukocitnog antigena

HMB (eng. *heavy menstrual bleeding*) – obilno menstrualno krvarenje

IL-1 – interleukin 1

IL-18 – interleukin 18

IM (eng. *inner myometrium*) – unutarnji sloj miometrija

IUD (eng. *intrauterine device*) – intrauterini uložak

LNG-IUD (eng. *levonorgestrel intrauterine device*) – intrauterini uložak s levonorgestrelom

MR – magnetska rezonanca

mRNA (eng. *messenger ribonucleic acid*) – glasnička ribonukleinska kiselina

NSAID (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) – nesteroidni upalni lijekovi

OM (eng. *outer myometrium*) – vanjski sloj miometrija

OT – oksitocin

OTR – oksitocinski receptor

PR – progesteronski receptor

PRB – progesteronski receptor u svojoj B izoformi

PRL – prolaktin

PRLR – prolaktinski receptor

RNA (eng. *ribonucleic acid*) – ribonukleinska kiselina

SMC (eng. *smooth muscle cells*) – stanice glatkog mišića

TCRE (eng. *transcervical endometrial resection*) – transcervikalna resekcija endometrija

TIAR (eng. *tissue injury and repair*) – tkivna ozljeda i cijeljenje

TNF- $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) – tumorski faktor nekroze  $\alpha$

TNF- $\beta$  (eng. *tumor necrosis factor- $\beta$* ) – tumorski faktor nekroze  $\beta$

TVUS (eng. *transvaginal ultrasound*) – transvaginalni ultrazvuk

UZV – ultrazvuk

VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*) – faktor rasta vaskularnog endotela

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OPĆENITO O ADENOMIOZI .....</b>	<b>2</b>
2.1. Teorije nastanka adenomioze .....	2
2.1.1. Invaginacija endometrija u miometriju .....	2
2.1.2. Mikrotrauma na prijelazu između spojeva endometrija i miometrija .....	3
2.1.3. Metaplazija matičnih stanica unutar miometrija .....	3
2.1.4. Invaginacija s vanjske, serozne strane maternice uslijed retrogradnog toka menstrualnog tkiva i stanica .....	4
2.2. Etiopatogeneza adenomioze .....	4
2.2.1. Genetika .....	4
2.2.2. Epigenetika .....	5
2.2.3. Hiperestrogenizam i rezistencija na progesteron .....	6
2.2.4. Uloga hormona hipofize .....	7
2.2.4.1. Prolaktin .....	7
2.2.4.2. Oksitocin .....	8
2.2.5. Spojevi koji ometaju endokrini sustav .....	9
2.2.6. Uloga imunološkog odgovora i upalnih parametara .....	9
2.2.6.1. Imunološki odgovor .....	9
2.2.6.2. Upalni parametri .....	10
2.3. Klasifikacija adenomioze .....	10
2.3.1. Histopatologija .....	10
<b>3. DIJAGNOSTIKA ADENOMIOZE .....</b>	<b>11</b>
3.1. Dijagnostika UZV-om .....	12

3.2. Dijagnostika MR-om.....	13
<b>4. LIJEČENJE ADENOMIOZE.....</b>	<b>13</b>
4.1 Konzervativno liječenje.....	13
4.1.1. Farmakološko liječenje .....	13
4.1.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi.....	13
4.1.1.2. Oralni kontraceptivi i agonisti gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH) 13	
4.1.1.3. Antagonisti gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH).....	14
4.1.1.4. Intrauterini uložak koji oslobađa levonorgestrel .....	14
4.1.1.5. Danazol.....	15
4.1.1.6. Dienogest.....	15
4.1.1.7. Inhibitori aromataze .....	15
4.1.1.8. Ulipristal acetat .....	16
4.1.1.9. Antiagregacijski lijekovi .....	16
4.1.1.10. Agonisti dopamina .....	16
4.1.1.11. Antagonisti oksitocina.....	17
4.1.2. Drugi oblici konzervativnog liječenja .....	17
4.1.2.1. HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound) .....	17
4.2. Kirurško liječenje .....	18
4.2.1. Histerektomija .....	18
4.2.2. Resekcija koja štedi maternicu .....	18
4.2.3. Embolizacija arterija maternice.....	19
4.2.4. Radiofrekventna ablacija.....	19
4.2.5. Ishodi budućih trudnoća nakon kirurškog liječenja adenomioze .....	19
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>21</b>
<b>6. ZAHVALE .....</b>	<b>22</b>
<b>7. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>23</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>36</b>

## **SAŽETAK**

Adenomioza maternice

Iva Topić

Adenomioza je benigna bolest žena reproduktivne dobi koju karakterizira prisustvo endometrijskog tkiva unutar miometrija maternice. Točan mehanizam nastanka adenomioze još uvijek nije u potpunosti razjašnjen iako postoji nekoliko teorija. Klinička slika je okarakterizirana na ultrazvuku uvećanom maternicom, obilnim i bolnim menstrualnim krvarenjem koje može rezultirati anemijom te, rijede, dispaurenijom. Dijagnostički proces započinjemo detaljnom anamnezom i uvidom u status pacijentice. Nekada se dijagnoza adenomioze postavljala isključivo nakon histerektomije koja je uklanjala i sam izvor bolesti te nam pužala direktan uvid u stanje maternice. Danas uz napredovanje slikovne dijagnostike, adenomiozu dijagnosticiramo transvaginalnim ultrazvukom i magnetskom rezonancom na kojima vidimo promjene specifične adenomiozi. Ugruba klasifikacija uključuje žarišni i difuzni oblik iako se adenomioza može klasificirati i po dubini infiltracije lezija u miometriju, a i po broju samih lezija. Liječenje adenomioze obuhvaća opsežan i personaliziran pristup pacijentici ovisno o njenoj dobi i imajući na umu očuvanje plodnosti u mlađih pacijentica. Terapija uključuje razna farmakološka sredstva od onih koja samo ublažavaju simptome do onih koja utječu na procese unutar lezija. Također posežemo i za kirurškim tehnikama koje uključuju radikalnu histerektomiju, ali i neke manje invazivne zahvate u svrhu očuvanja plodnosti.

**Ključne riječi:** adenomioza, dijagnostika, terapija



## **SUMMARY**

Uterine adenomyosis

Iva Topić

Adenomyosis is a benign disease of reproductive age in women characterized by the presence of endometrial tissue lesions within the myometrium. The exact mechanism of adenomyosis is not yet fully understood, although there are several theories. The clinical picture is characterized by an enlarged uterus visible on ultrasound, heavy and painful menstrual bleeding, which can lead to anemia and, less often, dyspareunia. The diagnostic process starts with a detailed medical history and an insight into the patient's condition. In the past, the diagnosis of adenomyosis was only made after a hysterectomy, where the actual cause of the disease was removed and we gained a direct insight into the condition of the uterus. Today, with the advances in diagnostic imaging, we diagnose adenomyosis with transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging, where we see the changes specific to adenomyosis. A rough classification includes focal and diffuse forms, although adenomyosis can be classified by the depth of infiltration of the lesions into the myometrium, and by number of lesions. The treatment of adenomyosis includes a comprehensive and personalized approach for the patient depending on her age and taking into account the preservation of fertility in younger patients. The therapy includes various pharmacological agents from those that only relieve symptoms to those that affect the process within the lesion. We also use surgical techniques, which include radical hysterectomy, as well as some less invasive procedures to preserve fertility.

**Key words:** adenomyosis, diagnostics, therapy

## 1. UVOD

Adenomiza je benigna bolest maternice, često povezana s dijagnostičkom slikom uvećane maternice, obilnim menstrualnim krvarenjem, zdjeličnom boli, anemijom i neplodnošću. Bolest je karakterizirana endometrijskim epitelnim stanicama i stromalnim fibroblastima pronađenima unutar mišićnog sloja maternice gdje uzrokuju hiperplaziju i hipertrofiju mišićnih stanica koje ih okružuju. Mehanički proces i patogeneza adenomioze još nisu u potpunosti poznati, ali postoji nekoliko teorija o tome kako bolest nastaje (1).

Dosad poznate teorije uključuju intrizičnu ili induciranu mikrotraumu na prijelazu između sloja endometrija i miometrija; invaginaciju endometrija u sloj miometrija; metaplaziju matičnih stanica unutar miometrija; infiltraciju endometrijskih stanica zbog retrogradnog menstrualnog toka unutar miometrija s vanjske, serozne strane maternice; indukciju adenomiotičnih žarišta steroidnim hormonima ili hormonima hipofize; abnormalni razvoj maternice kao odgovor na genetske i epigenetske učinke (1).

Dismenoreja, obilno menstrualno krvarenje i neplodnost vjerojatni su rezultati upale, neurogeneze, angiogeneze i kontraktilnih abnormalnosti u komponentama endometrija i miometrija (1).

Razjašnjavanje mehanizama koji leže u osnovi patogeneze adenomioze povećava mogućnosti za razvoj ciljanih terapija za ublažavanje simptoma izvan trenutnih terapijskih mogućnosti koje su uglavnom neučinkovite (1).

## 2. OPĆENITO O ADENOMIOZI

### 2.1. Teorije nastanka adenomioze

1925. godine, prvi put je upotrijebljena riječ "adenomioza" (2), a 1927. je nastao izraz "peritonejska endometrioza" (3).

Do spoznaje o ovim bolestima došlo je nakon što su uočene izvanendometrijske lokacije endometrijskih žlijezda i stromalnih stanica u miometriju (adenomioza) i zdjeljenoj šupljini (endometrioza), što je dovelo do nomenklature adenomioze kao "endometriosis interna" (ona koja se nalazi unutar maternice) i endometrioze kao "endometrioza eksterna" (one koja se nalazi izvan maternice) (1).

Ovisnost o steroidnim hormonima i abnormalni odgovor na iste ovih ektopičnih žarišta zajednički su za oba poremećaja. No ipak, što više saznajemo o adenomiozi, to nam je jasnije kako je patogeneza ovih dvaju poremećaja različita. Najprihvaćenije teorije o nastanku endometrioze uključuju onu u retrogradnom toku menstrualnog tkiva i stanica koje potom invadiraju strukturu zdjelice i izazivaju upalni odgovor, kroničnu bol i ožiljne priraslice, te druga teorija koja govori o celomskoj metaplaziji matičnih stanica endometrija koja bi objasnila prisutnost endometrijskih žarišta nađenih izvan zdjelice (4) .

Za razliku od endometrioze, postoji niz različitih mehanizama kojima je pripisano uzrokovanje adenomioze. Iako postoje dva glavna oblika adenomioze, a oni su difuzna i žarišna adenomioza, većina studija ne pravi razliku između njih opisujući mehanizme nastanka bolesti (1).

#### 2.1.1. Invaginacija endometrija u miometriju

Pretpostavlja se da je invaginacijska teorija razvoja adenomioze rezultat promijenjenih bazalnih stanica endometrija koje potom prelaze ozlijeđenu ili abnormalnu tranziciju među slojevima epitela i mezenhima (EMT - eng. *epithelial-to-mesenchymal transition*) i nakon toga uspostavljaju ektopične lezije i izazivaju hipertrofiju i disfunkciju miometrija (4).

U prilog ovoj hipotezi idu klinička zapažanja da se rizik od adenomioze povećava s ponovljenom kiretažom endometrija, porodom carskim rezom i prethodnim operacijama na maternici (5).

Studije koje pokazuju pojačanu migraciju stanica endometrija, proliferaciju, prijelaz epitelnih stanica u mezenhimalne i otpornost na apoptozu i disregulaciju funkcije izvanstaničnog matriksa u eutopičnom endometriju žena s adenomiozom u usporedbi s kontrolama bez bolesti podupiru podlogu teorije invaginacije (1).

### **2.1.2. Mikrotrauma na prijelazu između spojeva endometrija i miometrija**

Neujednačenost distribucije miocita i nepravilnosti stanične membrane prisutne u unutarnjem sloju miometrija (IM – eng. *inner myometrium*) koji okružuje žarišta adenomioze sugeriraju nam kako je disrupcija ovog sloja miometrija ključna u razvitku bolesti (6).

Iako je multiparitet potencijalni čimbenik rizika za adenomiozu (7), adenomioza je nađena i kod nulipara bez povijesti operativnih zahvata na maternici (1).

Ova su zapažanja zajedno dovela do zaključka kako fizička trauma i mikrotrauma pridonose patogenezi adenomioze. Vjeruje se da je mikrotrauma zapravo rezultat kontinuirane cikličke peristaltičke aktivnosti maternice tijekom reproduktivnog razdoblja žene (8).

### **2.1.3. Metaplazija matičnih stanica unutar miometrija**

Unatoč više studija koje daju prednost invaginaciji endometrija kao teoriji nastanka adenomioze, postoje dokazi kako bi i drugi mehanizmi mogli biti zaslužni (1).

Jedan klinički slučaj nam je tu od osobite važnosti, a radi se o pacijentici s Rokitansky-Kuster-Hauserovim sindromom u kojem izostaje funkcionalni endometrij, a nađene su adenomiotičke lezije unutar miometrija (9,10).

Druge hipoteze sugeriraju da ektopični endometrij nastaje de novo metaplazijom embrionalnih epitelnih ostataka ili diferencijacijom endometrijskih matičnih stanica (7,11).

#### **2.1.4. Invaginacija s vanjske, serozne strane maternice uslijed retrogradnog toka menstrualnog tkiva i stanica**

Osim invazije stanica bazalnog endometrija izravno u miometriju, retrogradna menstruacija također može rezultirati taloženjem stanica u miometriju (12,13,14).

Chapron i suradnici predložili su teoriju "invazije izvana prema unutra" prema kojoj se stanice endometrija (ili matične stanice) zbog retrogradnog toka menstrualnog tkiva i stanica mogu infiltrirati u serozu maternice i prodrijeti u miometriju te se razviti u adenomiotička žarišta (7,15,16).

Ovu teoriju podupire česta prisutnost žarišne adenomioze stažnjeg zida maternice uz čvorove endometrioze prisutne u Douglasovom prostoru i rektumu (16).

## **2.2. Etiopatogeneza adenomioze**

### **2.2.1. Genetika**

Ključni genetski procesi koji sudjeluju u razvoju adenomioze uključuju funkciju steroidnih hormona, disregulaciju ekstracelularnog matriksa (ECM – eng. *extracellular matrix*), angiogenezu, ozljedu tkiva i njegovo cijeljenje (TIAR – eng. *tissue injury and repair*) i upalu (1).

CYP1A1 i 1A2 kataliziraju stvaranje 2-hidroksiestrona - metabolita koji ima slabu estrogensku aktivnost i nema proliferativne učinke, dok CYP19 aromataza pretvara androstendion i testosteron u estron (E1) i estradiol (E2) (17,18).

Katehol-O-metiltransferaza (COMT) također je uključena u metabolizam estrogena. Mnoga su istraživanja otkrila da geni CYP i varijante gena COMT mogu utjecati na aktivnost enzima i povećati rizik od bolesti ovisnih o estrogenu, uključujući adenomiozu (19).

Meta-analize su također ukazale na povezanost polimorfizma MMP-1-1607 1G/2Gs i polimorfizma MMP-2 21306C/T s visokim rizikom od adenomioze, podupirući ulogu disfunkcije ECM-a u razvoju adenomioze (20,21).

Faktori rasta fibroblasta 1 i 2 igraju vitalne uloge u angiogenezi, a polimorfizam faktora rasta fibroblasta 2 (FGFs – eng. *fibroblast growth factors*) 754C/G korelira s visokim rizikom od razvoja adenomioze u žena s područja sjeverne Kine (22).

Polimorfizam gena faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF – eng. *vascular endothelial growth factor*) također je povezan s većom učestalošću adenomioze (23,24).

Ciklooksigenaza-2 (COX-2 – eng. *cyclooxygenase-2*) je ključna u TIAR-u i mikrotraumskoj pozitivnoj povratnoj spregi u patogenezi adenomioze. Važnim se pokazalo da genetska varijacija nukleotida G u A na -1195 lokusu u promotorskoj regiji COX-2 gena povećava rizik od adenomioze (25).

Zaključno, trenutačni dokazi podupiru genetske promjene kao jednog od pokretača u patogenezi adenomioze kroz promjene u genima koji upravljaju funkcijom steroidnih hormona, regulacijom ECM-a, angiogeneze, TIAR-a i upalnih medijatora (1).

### 2.2.2. Epigenetika

Osim genetskih promjena, otkrivene su i one epigenetske. Metiltransferaze deoksiribonukleinske kiseline (DNMT – eng. *DNA methyltransferases*) sastoje se od obitelji enzima koji kataliziraju prijenos metilne skupine na DNA. DNMT1 i DNMT3B značajno su povećani u ektopičnom endometriju, dok su razine DNMT3A smanjene u eutopičnom i ektopičnom endometriju žena s adenomiozom (26).

Promotorska hipermetilacija B-izoforne progesteronskog receptora (PRB) i utišavanje ekspresije PRB-a otkrivena je u eutopičnom endometriju žena s adenomiozom (27), što rezultira progesteronskom rezistencijom.

Hipometilacija DNA i povećana ekspresija CCAAT/proteina koji veže pojačivač  $\beta$  (CEBPB), faktor transkripcije koji regulira ekspresiju gena za kontrolu stanične proliferacije, diferencijacije i metabolizma, također su povezani s povećanom incidencijom adenomioze (28).

Osim metilacije DNA, također je dokazana aberantna ekspresija i lokalizacija histon deacetilaza klase I (HDAC) u endometriju žena s adenomiozom. U usporedbi s normalnim

endometrijem, ekspresija HDAC1 i HDAC3 bila je veća i u eutopičnom i u ektopičnom endometriju žena s adenomiozom, dok se uporaba valproinske kiseline, inhibitora histonske deacetilaze, pokazala učinkovita u liječenju refraktorne bolesti (29).

Ova otkrića sugeriraju potencijalnu uključenost acetilacije histona u patogenezi adenomioze i otvaraju nove mogućnosti terapije (27, 30).

Metilacija RNA, posebice N6-metiladenozina i njegovih regulatora, ima važnu ulogu u regulaciji nekih fizioloških procesa. U miometriju, klasterirani regulatori metilacije RNA uključeni u staničnu adheziju, kontrakciju mišića i imunološki odgovor razlikovali se se u žena sa i bez bolesti. Prema tome, regulatori metilacije RNA mogu biti uključeni u patogenezu adenomioze putem nenormalne ekspresije i djelovanja u endometriju i miometriju maternice (31).

### **2.2.3. Hiperestrogenizam i rezistencija na progesteron**

Da je adenomioza bolest ovisna o estrogenu temelji se na višestrukim opažanjima (7).

U mišjem modelu, produljeno liječenje estrogenom rezultira induciranjem adenomioze (32).

Kod žena nalazimo povišene razine E2 u menstrualnoj krvi kod onih s adenomiozom bez istodobnih povišenja u perifernoj krvi, u usporedbi s kontrolama. To nam sugerira da lokalni, a ne sustavni, hiperestrogenizam pridonosi razvoju bolesti (33).

Nađeno je kako se aromataza citokroma P450, ključnog enzima u sintezi E2, eksprimira u eutopičnom endometriju žena s adenomiozom (34).

Zabilježena je manja ekspresija 17- $\beta$  hidroksterooid dehidrogenaze tipa 2 (17- $\beta$  HSD2), koja pretvara E2 u manje potentni estrogen, E1, u eutopičnom i ektopičnom endometriju pacijentica s adenomiozom u usporedbi s kontrolama (35).

Zaključno, povećana biosinteza i smanjena konverzija E2 doprinose lokalnom hiperestrogenom miljeu, što ukazuje na ključnu ulogu E2 u razvoju bolesti (36).

Ekspresija estrogenskih (ER) i progesteronskih receptora (PR) u maternici pacijentica s adenomiozom razlikuje se od normalne kontrole. Konkretno, ER $\alpha$  je smanjen u eutopičnom endometriju pacijentica s adenomiozom tijekom faze sredine sekretorne faze ciklusa u

usporedbi s kontrolama, ali je jednako izražen u unutarnjem i vanjskom sloju miometrija. Ekspresija ER $\beta$  značajno je povišena u adenomiotičnim lezijama tijekom proliferativne faze i u miometriju tijekom menstrualnog ciklusa. Zbog smanjene ekspresije PR u bazalnoj stromi te IM-u i vanjskom sloju miometrija (OM – eng. *outer myometrium*) u adenomiozi, pretpostavka je kako postoji rezistentnost na progesteron u adenomiozi, kao i u endometriozi (37).

Zato su povišena lokalna koncentracija E2 i ekspresija ER receptora te smanjena ekspresija PR ključni za patogenezu adenomioze. To se može očitovati u visokoj lokalnoj hiperperistaltici izazvanoj E2 i mikrotraumama spojne zone endometrija i miometrija (EMI – eng. *endometrial-myometrial-interface*), iniciranjem TIAR-a i povećanjem pozitivne povratne sprege koja olakšava mikrotraumu i invaziju u IM. Hiperestrogenizam i otpornost na progesteron mogu rezultirati povećanom proliferacijom eutopičnih endometrijskih stanica, a E2 inducira hiperproliferaciju stanica glatkog mišića (SMC – eng. *smooth muscle cells*) u EMI-u i miometriju što su uobičajene značajke adenomioze (38).

E2 inducira promjenu epitelnih biljega u mezenhimalne i povećava migraciju stanica endometrija i invaziju, čime se olakšava implantacija ektopičnog endometrija u miometriju, kao što je ranije opisano (39).

Povišena ekspresija aneksina A2 (ANXA2) koji je reguliran od E2, nađena je kod adenomioze u odnosu na normalni endometrij. Promiče fenotipske stanične promjene slične mezenhimskim, posredovane signalizacijom faktora  $\beta$ -katenina/T stanica i angiogenezom (40).

Kao zaključak proizlazi kako hiperestrogenizam i progesteronska rezistencija lokalnog endometrija vjerojatno doprinose procesu EMT-a, pojačanoj proliferaciji glatkih mišića endometrija i miometrija, angiogenezi endometrija i mikrotraumi EMI-a tako igrajući ključnu ulogu u patogenezi adenomioze (1).

## **2.2.4. Uloga hormona hipofize**

### **2.2.4.1. Prolaktin**



Eksperiment na miševima prije gotovo 40 godina otkrio je da je ektopična transplantacija hipofize izazvala adenomiozu maternice (41).

Naknadna istraživanja su pokazala da je infuzija prolaktina (PRL) ili primjena antagonista dopamina koji uzrokuju hiperprolaktinemiju izazvala adenomiozu u mišjem modelu (42).

Prolaktinski receptori (PRLR) su prekomjerno eksprimirani u maternicama miševa s adenomiozom u odnosu na zdrave jedinke (44), a spontana adenomioza u odmakloj dobi ženki miševa spriječena je agonistom dopamina bromokriptinom (44).

Slični rezultati pronađeni su u modelu goveda (45).

Kod ljudi, više razine PRL prijavljene su u žena s adenomiozom nego u onih bez nje (46), a vaginalna primjena bromokriptina značajno je smanjila menstrualno krvarenje i bol te poboljšala kvalitetu života u žena s bolešću (47).

Mehanizmi koji leže u pozadini povišenih PRL i PRLR u patogenezi adenomioze još uvijek nisu jasni. U normalnom goveđem uterusu stanice endometrija glavni su izvor PRL-a, dok ga u uvjetima adenomioze intenzivno sintetiziraju stanice miometrija (45).

Čini se malo vjerojatnim kako endometrijski prolaktin izlučen tijekom decidualizacije fibroblasta strome pridonosi patogenezi adenomioze kod žena, budući da rezistencija na progesteron može ograničiti decidualizaciju u eutopičnom endometriju žene s bolešću. Sve u svemu, lokalni, više nego sistemski, PRL može sudjelovati u patogenezi i patofiziologiji adenomioze sa specifičnim mehanizmima koji čekaju daljnje razjašnjenje (1).

#### **2.2.4.2. Oksitocin**

Oksitocin (OT) ima glavnu ulogu u teoriji o mikrotraumama EMI kroz E2-posredovane IM kontrakcije i hiperperistaltiku. Oksitocinski receptori (OTR) se eksprimiraju u normalnim stanicama endometrija i miometrija u IM i OM ljudske maternice i variraju ovisno o fazi ciklusa, što sugerira da bi mogli biti uključeni u funkcije endometrija pod regulacijom steroidnih hormona (48).

Ekspresija miometrijskog OTR-a korelira s težinom adenomioze i značajno je viša u sekrecijskoj fazi u stanicama koje okružuju žarišta adenomioze (49).

Stoga se čini da miometrijski OTR sustav, reguliran E2 i PRL igraju ulogu u patogenezi adenomioze. Ciljanje lokalnih PRL-a ili OTR-ova moglo bi igrati bitnu ulogu u liječenju bolesti (1).

### **2.2.5. Spojevi koji ometaju endokrini sustav**

Životinjski modeli značajno su pridonijeli razumijevanju uloge spojeva koji ometaju endokrini sustav (EDC – eng. *endocrine disrupting chemicals*) koji oponašaju estrogen u promicanju razvoja adenomioze. Miševi izloženi 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksinu (TCDD) razvili su duboku adenomiozu, dok kontrolni miševi nisu razvili bolest. Štoviše, miševi izloženi TCDD-u imali su značajno smanjen omjer ER $\alpha$ :ER $\beta$  u usporedbi s kontrolama (50,51).

Izloženost estrogenim mimeticima bisfenolu A i dietilstilbestrolu tijekom fetalnog razvoja i u neonatalnom razdoblju rezultirala je povećanom učestalošću adenomioze kod miševa (52,53).

Opravdan je nastavak studija u ovome smjeru s ciljem preventivnih strategija (1).

### **2.2.6. Uloga imunološkog odgovora i upalnih parametara**

#### **2.2.6.1. Imunološki odgovor**

U adenomiozi se aktivira niz imunoloških odgovora, uključujući promjene u staničnom i humoralnom imunitetu, osobito u endometriju (54).

Molekule sustava humanog leukocitnog antigena (HLA – eng. *human leukocyte antigen*) su ključni regulatori imunološkog sustava, a zabilježena je povećana ekspresija antigena HLA klase II u eutopičnom i ektopičnom endometriju pacijentica s adenomiozom (55).

Također, HLA-G se jedinstveno izražava i u eutopičnom i ektopičnom endometriju žena s adenomiozom, bez ekspresije u kontrolnoj skupini (56).

Povećani broj makrofaga i gama-delta T stanica ( $\gamma\delta$ T stanica) u eutopičnom i ektopičnom endometriju u žena s adenomiozom prijavljen je u jednoj (55), ali ne i u drugoj studiji (57).

Otkrivena su cirkulirajuća autoantitijela izvedena iz B-stanica, uglavnom protiv fosfolipida kod pacijentica s adenomiozom (58), koji se značajno smanjuju u žena nakon histerektomije zbog adenomioze u odnosu na kontrolnu skupinu, što ukazuje na odgovor antigen-protutijelo koji uključuje antigene maternice u adenomiozi (55).

### **2.2.6.2. Upalni parametri**

Godine 1925. Frankl je upotrijebio izraz "adenomioza maternice" jer "ne ukazuje na nikakvo upalno podrijetlo" za opisivanje adenomioze u miometriju (2).

Saznanja u proteklih 100 godina dovela su nas do otkrića da je adenomioza povezana uz ekspresiju upalnih medijatora maternice i citokina. Povećana ekspresija interleukina 1 (IL-1), interleukina 18 (IL-18), tumorskih faktora nekroze  $\alpha$  i  $\beta$  (TNF- $\alpha$  i  $\beta$ ) i promijenjena ekspresija COX-2 u endometriju adenomioze maternice pokazuju uključenost upalnih putova u patogenezi i patofiziologiji adenomioze (59,60,61).

## **2.3. Klasifikacija adenomioze**

Različite klasifikacije adenomioze opisane su na temelju histoloških i ultrazvučnih značajki te značajki opaženih na magnetnoj rezonanci (62).

### **2.3.1. Histopatologija**

Do danas ne postoji općenito prihvaćen sustav histološke klasifikacije adenomioze. Korelacija između odgovora na liječenje i histoloških nalaza adenomioze dokazana je u nekoliko studija,

naglašavajući važnost postojanja standardnog sustava klasifikacije za usmjeravanje liječenja (63,64,65,66,67).

Nekoliko je studija istraživalo korelaciju između težine kliničkih simptoma i histopatoloških značajki, uglavnom dubine prodiranja i stupnja širenja, procijenjenog brojem žarišta (63, 66, 68).

Bird i sur. klasificirali su adenomiotske lezije prema dubini njihovog prodiranja u miometriju i opsegu zahvaćenosti koji je mjeren brojem žlijezda (63).

Prema Birdu i sur., stupanj I predstavlja adenomiozu ispod bazalnog endometrija, ali bez daljnjeg prodiranja; stupanj II predstavlja prodiranje adenomioze do sredine miometrija; a stupanj III predstavlja prodor adenomioze izvan sredine miometrija. Autori su nadalje pokazali izravnu korelaciju između težine dismenoreje i dubine penetracije, tako da je 4,3% žena s adenomiozom I. stupnja prijavilo dismenoreju, u usporedbi s 42,4% s II. stupnjem i 83,3% s III. stupnjem (63).

Nishida i sur. ocijenjivali su ozbiljnost dismenoreje na temelju različitih histoloških obilježja adenomioze i pronašli značajne razlike pri procjeni broja žarišta adenomioze, broja žlijezda, udaljenosti između površine endometrija, najdublje adenomiotske lezije i omjera dubine adenomioze i debljina mišića maternice. Dismenoreja je primijećena kada je invazija žlijezda premašila 80% ili više miometrija, ali nije bilo jasnog ograničenja u pogledu broja lezija, žlijezda ili dubine adenomioze (66).

Drugi sustavi klasifikacije temelje se na dubini zahvaćenosti miometrija i dijele adenomiozu na dva ili tri stupnja (65,67,69,70,71).

Prema Vercellini i sur., stupanj 1 odgovarao je broju od 1-3 lezija, stupanj 2 broju od 4-10, a stupanj 3 je brojio više od 10 (62).

Osim korištenja postotka penetracije miometrija, Sammour i sur. klasificirali su stupanj širenja adenomioze prema broju žarišta i opsegu bolesti prema "omjeru penetracije", opisanom kao dubina penetracije u odnosu na debljinu miometrija (64).

### **3. DIJAGNOSTIKA ADENOMIOZE**

Dijagnostika adenomioze započinje ponajprije kliničkom sumnjom, a potvrđuje se transvaginalnim ultrazvučnim pregledom (TVUS – eng. *transvaginal* ultrasound) i/ili magnetskom rezonancom (MR) zdjelice (72).

U prošlosti je dijagnoza adenomioze mogla biti sa sigurnošću potvrđena samo u slučajevima nakon histerektomije (15).

Većina pacijentica dijagnozu adenomioze dobije u dobi između 40 i 50 godina, no sve se češće dijagnosticira adenomioza i kod mlađih pacijentica koje imaju problema s neplodnošću obzirom na napredak slikovne dijagnostike (72).

Napretkom transvaginalne ultrasonografije i magnetske rezonance zdjelice, moguće je dijagnosticirati više slučajeva adenomioze (73, 74).

### **3.1. Dijagnostika UZV-om**

2015. godine, udruženje MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment), objavilo je konsenzusnu izjavu koja je uključivala opis značajki koje se tipično vide na TVUS-u kod pacijentica s adenomiozom. One uključuju povećanu maternicu, asimetrično zadebljanje miometrija, miometrijske ciste, ehogene subendometrijske linije, hiperehogene otočiće, zasjenjenje u obliku lepeze, nepravilnu ili isprekidanu EMI i translezijsku vaskularnost na color doppler ultrazvuku (CD-UZV) (75).

Godine 2019. Bosch i sur. predložili su još jedan TVUS klasifikacijski sustav za adenomiozu, koji se sastoji od sljedećih komponenti; prisutnost adenomioze (procjenjuje se kriterijima MUSA); lokalizacija lezija u maternici; tip adenomioze (žarišna kada je >25% opsega lezije okruženo normalnim miometrijem pod uvjetom da je zahvaćeno <25% cijelog miometrija; a difuzna sa zahvaćenošću >25% miometrija); prisutnost ili odsutnost cista; zahvaćenost sloja miometrija (tip 1 uključuje EMI, tip 2 uključuje središnji miometrij, tip 3 uključuje vanjski miometrij (subserozalno)); opseg zahvaćenosti maternice (subjektivno procijenjen kao blagi <25%, umjeren 25–50% i teški >50%); veličina lezije (mjerenjem najvećeg promjera žarišnih lezija ili debljine stijenke miometrija zahvaćenog difuznom adenomiozom). Međutim, ovaj sustav nije još validiran, a njegova korelacija s kliničkim simptomima nije proučavana (76).

### **3.2. Dijagnostika MR-om**

Najvažniji MR nalaz za postavljanje dijagnoze adenomioze je postojanje zadebljanja EMI-a >12 mm (77).

Drugi značajan nalaz su miometrijska žarišta visokog intenziteta u T2 ili T1 vremenu (78,79).

Analiza studija pokazala je osjetljivost od oko 78% i specifičnost od 93% (79).

Gordts i sur. opisali su tri odvojena entiteta na temelju slikovne analize EMI-a maternice na MR-u pacijentica s adenomiozom: hiperplazija EMI-a koja zahvaća samo EMI, adenomioza koja se proteže u miometriju i adenomioma opisana kao masa s nejasnim rubovima (80).

## **4. LIJEČENJE ADENOMIOZE**

### **4.1 Konzervativno liječenje**

#### **4.1.1. Farmakološko liječenje**

##### **4.1.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi**

Kod pacijentica s dismenorejom, dokazano je da nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID – eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) kontroliraju bol smanjujući proizvodnju prostaglandina (81).

Ovi lijekovi pružaju samo simptomatsko liječenje i ne utječu na adenomiotični proces (82).

##### **4.1.1.2. Oralni kontraceptivi i agonisti gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH)**

Kombinirani oralni kontraceptivi pokazali su se učinkovitima u liječenju dismenoreje (83).

Zbog nedostatka pokusa na pacijenticama s adenomiozom, podaci su izdvojeni iz pokusa na drugim bolestima s popratnom adenomiozom, kao što su endometrioza i prisutnost leiomioma (84).

Supresivne hormonske terapije koriste se za privremeno izazivanje regresije adenomioze i poboljšanje simptoma (85).

#### **4.1.1.3. Antagonisti gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH)**

Dva rada bave su primjenom antagonista GnRH za liječenje adenomioze. Donnez i sur. izvijestili su o slučaju pacijentica kojima je propisan Linzagolix, antagonist GnRH za adenomiozu nakon neuspješne terapije ulipristal acetatom. Linzagolix je značajno smanjio veličinu lezije adenomioze i poboljšao dismenoreju pacijentica i kvalitetu života (86).

Kavoussi i sur. izvijestili su o slučaju 41-godišnje pacijentice koja je imala leziju adenomioze unutar fundusa maternice čija se veličina smanjila nakon liječenja Elagolixom, drugim antagonistom GnRH. Pacijentica je također prijavila poboljšanje svojih kliničkih simptoma i nestanak boli u zdjelici dok je koristila terapiju (87).

#### **4.1.1.4. Intrauterini uložak koji oslobađa levonorgestrel**

Intrauterini uložak s levonorgestrelom (IUD – eng. *intrauterine device*, LNG-IUD – eng. *levonorgestrel intrauterine device*) izvorno je dizajniran kao dugotrajna kontracepcija, ali je korišten i u druge nekontracepcijske svrhe, kao što su kontrola dismenoreje i menoragije (88).

IUD pomaže u liječenju adenomioze decidualizacijom i atrofijom endometrija te snižavanjem estrogenskih receptora zbog oslobađanja progestina (89,90).

Shaaban i sur. otkrili su da je LNG-IUD bolji od liječenja kombiniranim oralnim kontraceptivima u smanjenju boli kod pacijentica s adenomiozom (6,23 do 1,68 u skupini s IUD-om u odnosu na 6,55 do 3,9 u skupini s oralnim kontraceptivima) Također se pokazalo da se volumen maternice smanjio u obje skupine liječenja, ali značajnije u skupini koja je

imala LNG-IUD (10,23 do 7,63 mL uz upotrebu IUD-a naspram 10,42 do 8,32 u skupini koja je primala oralne kontraceptive) (91).

#### **4.1.1.5. Danazol**

Danazol je androgeni hormon koji se koristi u liječenju endometrioze u svrhu smanjenja ektopičnog endometrijskog tkiva. Igarashi i sur. proširili su upotrebu ovog hormona u liječenju adenomioze te su testirali upotrebu IUD-a s danazolom u bolesnica s adenomiozom (90).

U 3 različita ispitivanja danazol IUD je korišten kod prisutne adenomioze i utvrđeno je da olakšava dismenoreju i smanjuje debljinu miometrija (92,93,94).

Shawki i Igarashi također su pokazali mogući pozitivan učinak na poboljšanu plodnost nakon uklanjanja danazol IUD-a (94).

#### **4.1.1.6. Dienogest**

Dienogest je selektivni sintetski oralni progestin za koji se pokazalo da poboljšava primarnu i sekundarnu dismenoreju (95).

U studiji koju su proveli Hirata i sur., pacijenticama s adenomiozom oralno je primijenjen dienogest od 2. do 5. dana menstruacije i praćene su svakih 8 tjedana od početka liječenja. Njihovi rezultati otkrili su značajno smanjenje dismenoreje, kronične boli i dispareunije. Međutim, razine hemoglobina bile su slične, a ukupna veličina maternice i veličina adenomiotičkih lezija nisu se značajno razlikovale prije i nakon liječenja (96).

#### **4.1.1.7. Inhibitori aromataze**



Inhibitori aromataze djeluju tako da zaustavljaju proizvodnju estrogena, što opravdava njihovu upotrebu kod adenomioze za suzbijanje hormonskog medija koji pogoduje napredovanju bolesti. Rezultati studija pokazali su kako inhibitori aromataze pogoduju smanjenju volumena maternice i volumena adenomioma, što sugerira da su inhibitori aromataze jednako su učinkoviti kao i agonisti GnRH u smanjenju progresije i poboljšanju simptoma adenomioze (97).

#### **4.1.1.8. Ulipristal acetat**

Ulipristal acetat potentan je modulator progesteronskih receptora. Međutim, njegov učinak kod adenomioze je nedosljedan (81).

Neke studije pokazuju njegovu učinkovitost u vidu značajnog smanjenja obilnosti krvarenja i dismenoreje (98,99), dok nasuprot tome, postoje studije koje nam kazuju o pogoršanju adenomioze s primjenom ulipristala acetata u vidu povećanja zdjelične boli nakon liječenja (100).

#### **4.1.1.9. Antiagregacijski lijekovi**

Studija na miševima koju su proveli Zhu i sur, sugerira kako antitrombocitna terapija suzbija infiltraciju miometrija, poboljšava generaliziranu hiperalgeziju i smanjuje kontraktilnost maternice u miševa kod kojih je inducirana adenomioza (101).

Potrebno je više studija kako bi se procijenila uloga antitrombocita u terapiji adenomioze, a koliko znamo, nema podataka za ljude (81).

#### **4.1.1.10. Agonisti dopamina**

Učinak bromokriptina, agonista dopamina i inhibitora prolaktina, evaluiran je u žena s dijagnozom adenomioze u 2 studije Anderssona i sur. (100,102).

Pilot studijom Anderssona i sur. prikazano je liječenje vaginalnim bromokriptinom tijekom 9 mjeseci u 19 pacijentica s adenomiozom. Žene koje su primale vaginalnu terapiju bromokriptinom prijavile su značajno poboljšanje simptoma te višu kvalitetu života (47).

U drugoj studiji Andersson i sur. također su liječili pacijentice bromokriptinom, ali su rezultate prikazali pomoću slikovno-dijagnostičkih metoda. U pacijentica je smanjena debljina spojne zone (EMI-a), a također je i smanjen postotak onih kod kojih je bilo prisutno asimetrično zadebljanje miometrija (103).

#### **4.1.1.11. Antagonisti oksitocina**

Antagonisti oksitocina se još uvijek ispituju za upotrebu u liječenju adenomioze jer je dokazana prekomjerna ekspresija oksitocinskih receptora unutar maternice u pacijentica s adenomiozom (104).

#### **4.1.2. Drugi oblici konzervativnog liječenja**

##### **4.1.2.1. HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)**

HIFU je nekirurška opcija koja koristi ultrazvučne valove u svrhu izazivanja koagulacijske nekroze patološkog tkiva (117).

Tehnika je pokazala značajno smanjenje dismenoreje i volumena adenomiotskih lezija u nekoliko studija (118,119,120,121).

Čini se da se menoragija također značajno poboljšava nakon liječenja HIFU-om i kod žarišne i kod difuzne adenomioze (122,123,124).

Rezultati su bili održivi nakon 2 godine praćenja kao što su pokazali Shui i sur. tako da je stopa olakšanja dismenoreje bila 82,3%, a stopa olakšanja menoragije dosegla je 78,9% 2 godine nakon liječenja (125).

U usporedbi s laparoskopskom ekscizijom, HIFU je pokazao značajno veće stope trudnoće i prirodnog začeća te je bio usporediv s ekscizijom u smislu smanjenja boli i menoragije (126).

## **4.2. Kirurško liječenje**

### **4.2.1. Histerektomija**

Povijesno gledano, histerektomija se dugo vremena smatrala i dijagnostičkim i terapijskim postupkom glede adenomioze s obzirom na to da uklanja izvor patologije. Međutim, uz sve veći broj mlađih pacijentica s adenomiozom, bilo je nužno osigurati postupke koji čuvaju plodnost (105).

Trenutno je histerektomija prihvatljiva opcija liječenja kada se druge, konzervativnije terapije nisu pokazale uspješnima. Cerviks se može očuvati ako nema cervikalne patologije koja zahtijeva njegovo uklanjanje jer se nije pokazalo da supracervikalna histerektomija povećava rizik od postojanosti simptoma u usporedbi s totalnom histerektomijom u bolesnica s adenomiozom (106).

### **4.2.2. Resekcija koja štedi maternicu**

U liječenju adenomioze razvijeni su novi kirurški pristupi koji štede maternicu. Ove se metode prvenstveno temelje na principu uklanjanja oboljelog tkiva u svrhu smanjenja volumena same maternice i poboljšanja kliničkih simptoma (81).

Sustavnim pregledom Grimbizis i sur. otkrili su da je operativno liječenje koje štedi maternicu izvedivo i učinkovito u liječenju adenomioze, tako da je potpuna ekscizija smanjila stopu dismenoreje za 82%, kontroliranu menoragiju za 68,8% i povećala stopu trudnoće na 60,5%.

Nakon djelomične ekscizije, smanjenje dismenoreje, kontrola menoragije i stope trudnoće bile su 81,8%, 50% odnosno 46,9% (107).

#### **4.2.3. Embolizacija arterija maternice**

Ova tehnika već je korištena u liječenju leiomioma te se pokazala jednako učinkovitom kao i miomektomija glede poboljšanja kvalitete života i kontrole simptoma (108).

Trenutno se istražuju rezultati i kod difuzne i kod žarišne adenomioze, a studije zasad obećavaju. Siskin i sur. proveli su retrospektivni pregled 15 pacijentica s adenomiozom i menoragijom koje su bile podvrgnute embolizaciji i praćene slikovnom slikom. Nakon 12-mjesečnog praćenja, 92,3% pacijentica prijavilo je značajno poboljšanje simptoma i kvalitete života (109).

Druge studije su izvijestile o sličnim rezultatima u skladu sa smanjenjem volumena maternice na MR-u i značajnim smanjenjem menoragije i dismenoreje (110,111,112,113,114).

Utjecaj same tehnike na plodnost još uvijek nije dobro utvrđen i također ga treba uzeti u obzir (115).

#### **4.2.4. Radiofrekventna ablacija**

Radiofrekventna ablacija adenomiotičkih lezija još je jedna obećavajuća opcija za očuvanje maternice kod žarišne adenomioze (81).

Pokazalo se da radiofrekventna ablacija održava plodnost sa stopom uspješnosti trudnoće koja doseže do 50%, što je čini poželjnom opcijom za pacijentice koje žele zatrudnjeti (116).

#### **4.2.5. Ishodi budućih trudnoća nakon kirurškog liječenja adenomioze**

Operacije kojima se trudimo očuvati plodnost u žena s adenomiozom pokazale su različite uspjehe.

Rizici nakon ovakvih operacija uključuju neplodnost, spontane pobačaje, prijevremene porode te rupturu maternice. Sveukupno, čini se da su bolesnice sa žarišnom adenomiozom imale veću stopu trudnoće nakon kirurških zahvata u usporedbi s difuznim oblikom adenomioze, te je također primjećena veća učestalost rupture maternice nakon kirurškog zahvata u difuznom obliku. Međutim, značajna heterogenost rezultata isključuje bilo kakvu izravnu usporedbu, a potrebna su prospektivna kontrolirana ispitivanja kako bi se dodatno razjasnile prednosti kirurškog zahvata u svrhu očuvanja plodnosti (127).

## 5. ZAKLJUČAK

Adenomioza je bolest koja uvelike utječe na kvalitetu života i plodnost mlađih pacijentica. Nejasna patogeneza i rizični čimbenici kao i sam tijek bolesti onemogućuje nas u preventivnom djelovanju. Posljedično napredovanju slikovne dijagnostike, bolest se sve češće dijagnosticira, ali izostaje zlatni standard u liječenju pa se ono uglavom svede na balansiranje između želja pacijentice i terapijskih mogućnosti u datom trenutku. Kod mlađih pacijentica ono ide u smjeru očuvanja plodnosti i konzervativnijim metodama dok kod pacijentica koje su se već ostvarile kao majke, možemo posegnuti za radikalnijim zahvatima. Potrebno je još mnoštvo istraživanja i tapkanja u mraku kako bismo pronašli idealno rješenje, a dotad se sve svodi na individualizaciju i praćenje.

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Mariju Ćoriću na ukazanoj pomoći pri pisanju ovog rada. Veliko hvala svim mojim kolegama i prijateljima koji su bili uz mene tijekom svih godina studija i pružali mi podršku. Najveća zahvala ide dragom Bogu i mojoj obitelji, mojim roditeljima i sestrama na neizmjerljivoj podršci i ljubavi koju su mi pružili te svim poticajima koji su rezultirali mojem uspješnom privođenju studija medicine njegovu kraju.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020 May;38(2-03):129-143. doi: 10.1055/s-0040-1716687
2. Frankl O Adenomyosis uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10:680–684
3. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927 Mar;3(2):93-110
4. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
5. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):543-4. doi: 10.1067/mob.2002.124285
6. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Köhler C, Taube ET, et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015 Dec;104(6):1475-83.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002
7. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):371-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
8. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2309-16. doi: 10.1093/humrep/dei021
9. Chun S, Kim YM, Ji YI. Uterine adenomyosis which developed from hypoplastic uterus in postmenopausal woman with mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome: a case report. *J Menopausal Med.* 2013 Dec;19(3):135-8. doi: 10.6118/jmm.2013.19.3.135
10. Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JN. Rare Case of Leiomyoma and Adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:3725043. doi: 10.1155/2016/3725043



11. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998 Jul-Aug;4(4):312-22. doi: 10.1093/humupd/4.4.312
12. Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2010 Nov;16(11):818-34. doi: 10.1093/molehr/gaq061
13. Schüring AN, Schulte N, Kelsch R, Röpke A, Kiesel L, Götte M. Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):423-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.035
14. Spitzer TL, Rojas A, Zelenko Z, Aghajanova L, Erikson DW, Barragan F, et al. Perivascular human endometrial mesenchymal stem cells express pathways relevant to self-renewal, lineage specification, and functional phenotype. *Biol Reprod*. 2012 Feb 29;86(2):58. doi: 10.1095/biolreprod.111.095885
15. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019 Mar 13;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1
16. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1393-1401. doi: 10.1093/humrep/dex088
17. El-Shennawy GA, Elbially AA, Isamil AE, El Behery MM. Is genetic polymorphism of ER- $\alpha$ , CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jun;283(6):1313-8. doi: 10.1007/s00404-010-1550-x
18. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Feb;23(2):83-9. doi: 10.1016/j.tem.2011.10.003
19. Tsuchiya M, Tsukino H, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Katoh T, et al. Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2007 Jun;13(6):399-404. doi: 10.1093/molehr/gam018
20. Ye H, He Y, Wang J, Song T, Lan Z, Zhao Y, et al. Effect of matrix metalloproteinase promoter polymorphisms on endometriosis and adenomyosis risk: evidence from a meta-analysis. *J Genet*. 2016 Sep;95(3):611-9. doi: 10.1007/s12041-016-0675-5

21. Kang S, Zhao X, Xing H, Wang N, Zhou R, Chen S, et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environ Mol Mutagen*. 2008 Apr;49(3):226-31. doi: 10.1002/em.20375
22. Kang S, Li SZ, Wang N, Zhou RM, Wang T, Wang DJ, et al. Association between genetic polymorphisms in fibroblast growth factor (FGF)1 and FGF2 and risk of endometriosis and adenomyosis in Chinese women. *Hum Reprod*. 2010 Jul;25(7):1806-11. doi: 10.1093/humrep/deq128
23. Kang S, Zhao J, Liu Q, Zhou R, Wang N, Li Y. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis. *Environ Mol Mutagen*. 2009 Jun;50(5):361-6. doi: 10.1002/em.20455
24. Liu Q, Li Y, Zhao J, Zhou RM, Wang N, Sun DL, et al. [Association of single nucleotide polymorphisms in VEGF gene with the risk of endometriosis and adenomyosis]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2009 Apr;26(2):165-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.02.010
25. Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):168-72
26. Liu X, Guo SW. Aberrant immunoreactivity of deoxyribonucleic acid methyltransferases in adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74(2):100-8. doi: 10.1159/000337718
27. Nie J, Liu X, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reprod Sci*. 2010 Nov;17(11):995-1005. doi: 10.1177/1933719110377118
28. Xiang Y, Sun Y, Yang B, Yang Y, Zhang Y, Yu T, et al. H. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: A new insight into its pathophysiology. *J Cell Mol Med*. 2019 Dec;23(12):8381-8391. doi: 10.1111/jcmm.14718
29. Liu X, Guo SW. Valproic acid alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Jul;37(7):696-708. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01655.x
30. Liu X, Guo SW. A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertil Steril*. 2008 Jan;89(1):246-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.009

31. Zhai J, Li S, Sen S, Opoku-Anane J, Du Y, Chen ZJ, et al. m6A RNA Methylation Regulators Contribute to Eutopic Endometrium and Myometrium Dysfunction in Adenomyosis. *Front Genet.* 2020 Jul 3;11:716. doi: 10.3389/fgene.2020.00716
32. Pan SC, Gardner WU. Carcinomas of the uterine cervix and vagina in estrogen- and androgen-treated hybrid mice. *Cancer Res.* 1948 Jul;8(7):337-45
33. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989 Nov;41(11):1849-50
34. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997 Sep;57(3):514-9. doi: 10.1095/biolreprod57.3.514
35. Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3292-6. doi: 10.1210/jcem.85.9.6829
36. Ezaki K, Motoyama H, Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet Gynecol.* 2001 Nov;98(5 Pt 1):815-9. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01554-x
37. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2228-35, 2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
38. Wang S, Duan H, Zhang Y, Wang L, Zhang H, Li G. [Mechanism of 17 $\beta$ -estrogen on intracellular free calcium regulation in smooth muscle cells at the endometrial-myometrial interface in uteri with adenomyosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015 Jul;50(7):510-5. Chinese
39. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, et al. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol.* 2010 Nov;222(3):261-70. doi: 10.1002/path.2761
40. Zhou S, Yi T, Liu R, Bian C, Qi X, He X, et al. Proteomics identification of annexin A2 as a key mediator in the metastasis and proangiogenesis of endometrial cells in

- human adenomyosis. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jul;11(7):M112.017988. doi: 10.1074/mcp.M112.017988
41. Mori T, Nagasawa H, Takahashi S. The induction of adenomyosis in mice by intrauterine pituitary isografts. *Life Sci*. 1981 Sep 21;29(12):1277-82. doi: 10.1016/0024-3205(81)90234-4
  42. Singtripop T, Mori T, Park MK, Sakamoto S, Kawashima S. Development of uterine adenomyosis after treatment with dopamine antagonists in mice. *Life Sci*. 1991;49(3):201-6. doi: 10.1016/0024-3205(91)90004-u
  43. Yamashita M, Matsuda M, Mori T. Increased expression of prolactin receptor mRNA in adenomyotic uterus in mice. *Life Sci*. 1997;60(17):1437-46. doi: 10.1016/s0024-3205(96)00649-2
  44. Nagasawa H, Mori T. Stimulation of mammary tumorigenesis and suppression of uterine adenomyosis by temporary inhibition of pituitary prolactin secretion during youth in mice (41492). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1982 Nov;171(2):164-7. doi: 10.3181/00379727-171-41492
  45. Łupicka M, Socha BM, Szczepańska AA, Korzekwa AJ. Prolactin role in the bovine uterus during adenomyosis. *Domest Anim Endocrinol*. 2017 Jan;58:1-13. doi: 10.1016/j.domaniend.2016.07.003
  46. Sengupta P, Sharma A, Mazumdar G, Banerjee I, Tripathi SK, Bagchi C, et al. The possible role of fluoxetine in adenomyosis: an animal experiment with clinical correlations. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jul;7(7):1530-4. doi: 10.7860/JCDR/2013/5654.3128
  47. Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, Vaughan LE, Gemzell-Danielsson K, Stewart EA. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Oct;98(10):1341-1350. doi: 10.1111/aogs.13632
  48. Takemura M, Nomura S, Kimura T, Inoue T, Onoue H, Azuma C, et al. Expression and localization of oxytocin receptor gene in human uterine endometrium in relation to the menstrual cycle. *Endocrinology*. 1993 Apr;132(4):1830-5. doi: 10.1210/endo.132.4.8384999
  49. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):231-240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.038

50. Bruner-Tran KL, Gnecco J, Ding T, Glore DR, Pensabene V, Osteen KG. Exposure to the environmental endocrine disruptor TCDD and human reproductive dysfunction: Translating lessons from murine models. *Reprod Toxicol*. 2017 Mar;68:59-71. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.07.007
51. Bruner-Tran KL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG. Developmental Toxicant Exposure Is Associated with Transgenerational Adenomyosis in a Murine Model. *Biol Reprod*. 2016 Oct 1;95(4):73. doi: 10.1095/biolreprod.116.138370
52. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reprod Toxicol*. 2007 Aug-Sep;24(2):253-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.006
53. Bennett LM, McAllister KA, Malphurs J, Ward T, Collins NK, Seely JC, et al. Mice heterozygous for a Brca1 or Brca2 mutation display distinct mammary gland and ovarian phenotypes in response to diethylstilbestrol. *Cancer Res*. 2000 Jul 1;60(13):3461-9
54. Ota H, Igarashi S. Expression of major histocompatibility complex class II antigen in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1993 Nov;60(5):834-8. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56284-0
55. Ota H, Igarashi S. Expression of major histocompatibility complex class II antigen in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1993 Nov;60(5):834-8. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56284-0
56. Wang F, Wen Z, Li H, Yang Z, Zhao X, Yao X. Human leukocyte antigen-G is expressed by the eutopic and ectopic endometrium of adenomyosis. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5):1599-604. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.073
57. Chiang CM, Hill JA. Localization of T cells, interferon-gamma and HLA-DR in eutopic and ectopic human endometrium. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(4):245-50. doi: 10.1159/000291866
58. Ota H, Maki M, Shidara Y, Kodama H, Takahashi H, Hayakawa M, et al. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Aug;167(2):481-6. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91433-1
59. Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009 Mar;28(2):148-56. doi: 10.1097/PGP.0b013e318187033b

60. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1681-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.164
61. Li B, Chen M, Liu X, Guo SW. Constitutive and tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced activation of nuclear factor- $\kappa$ B in adenomyosis and its inhibition by andrographolide. *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):568-77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.028
62. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med*. 2023 Jul 21;12(14):4828. doi: 10.3390/jcm12144828
63. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Mar;112(5):583-93. doi: 10.1016/0002-9378(72)90781-8
64. Sammour A, Pirwany I, Usubutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(4):213-6. doi: 10.1159/000068385
65. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):465-77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
66. Nishida M. Relationship between the onset of dysmenorrhea and histologic findings in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Jul;165(1):229-31. doi: 10.1016/0002-9378(91)90257-r
67. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):688-91. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00659-6
68. Rasmussen CK, Hansen ES, Al-Mashadi Dahl S, Ernst E, Dueholm M. The effect of transcervical endometrial resection on clinical symptoms related to intrinsic adenomyosis and junctional zone changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019 Apr 30;3:100029. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100029
69. McCausland AM. Hysteroscopic myometrial biopsy: its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jun;166(6 Pt 1):1619-26; discussion 1626-8. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91551-8

70. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone J. Sonographic findings in patients with adenomyosis: can sonography assist in predicting extent of disease? *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Aug;179(2):379-83. doi: 10.2214/ajr.179.2.1790379
71. Siegler AM, Camilien L. Adenomyosis. *J Reprod Med.* 1994 Nov;39(11):841-53
72. Schragger S, Yogendran L, Marquez CM, Sadowski EA. Adenomyosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2022 Jan 1;105(1):33-38
73. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1;23(2):164-85. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018
74. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
75. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Sep;46(3):284-98. doi: 10.1002/uog.14806
76. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):576-582. doi: 10.1002/uog.19096
77. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 May;196(5):1206-13. doi: 10.2214/AJR.10.4877
78. Byun JY, Kim SE, Choi BG, Ko GY, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics.* 1999 Oct;19 Spec No:S161-70. doi: 10.1148/radiographics.19.suppl\_1.g99oc03s161
79. Liu L, Li W, Leonardi M, Condous G, Da Silva Costa F, Mol BW, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis and Review of Sonographic Diagnostic Criteria. *J Ultrasound Med.* 2021 Nov;40(11):2289-2306. doi: 10.1002/jum.15635

80. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug;17(2):244-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60201-5
81. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;2015(7):CD001751. doi: 10.1002/14651858.CD001751
82. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med*. 2021 Jul 30;10(15):3410. doi: 10.3390/jcm10153410
83. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;2009(4):CD002120. doi: 10.1002/14651858.CD002120.pub3
84. Sharafi K, Kunze K, Nosher JL, Bachmann GA. Symptomatic fibroids: The need to include low dose OCPs as a treatment option. *Prim Care Update OB GYNS*. 2000;7:46-8. doi: 10.1016/S1068-607X(99)00040-2
85. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Sep;32(9):696-700. doi: 10.1080/09513590.2016.1197200
86. Donnez O, Donnez J. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (linzagolix): a new therapy for uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2020 Sep;114(3):640-645. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.017
87. Kavoussi SK, Esqueda AS, Jukes LM. Elagolix to medically treat a uterine adenomyoma: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:266-267. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.027
88. Imai A, Matsunami K, Takagi H, Ichigo S. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(5):495-8
89. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009 Jun;5(3):561-74. doi: 10.2147/tcrm.s5624
90. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1999 Sep;60(3):173-5. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00075-x



91. Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception*. 2015 Oct;92(4):301-7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.05.015
92. Igarashi M. Further studies on danazol-loaded IUD in uterine adenomyosis. *Fertil. Steril*. 2002;77:S25. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03087-4
93. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, Shawki OA. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):412-3. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00624-5
94. Shawki O., Igarashi M. Danazol loaded intrauterine device (IUD) for management of uterine adenomyosis: A novel approach. *Fertil. Steril*. 2002;77:S24. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03085-0
95. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Long-term use of dienogest for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Apr;46(4):606-617. doi: 10.1111/jog.14209
96. Hirata T, Izumi G, Takamura M, Saito A, Nakazawa A, Harada M, et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Oct;30(10):726-9. doi: 10.3109/09513590.2014.926882
97. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Apr;91(4):489-95. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01350.x
98. Gracia M, Alcalà M, Ferreri J, Rius M, Ros C, Saco MA, et al. Ulipristal Acetate Improves Clinical Symptoms in Women with Adenomyosis and Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Nov-Dec;25(7):1274-1280. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.002
99. Capmas P, Brun JL, Legendre G, Koskas M, Merviel P, Fernandez H. Ulipristal acetate use in adenomyosis: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jan;50(1):101978. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101978
100. Conway F, Morosetti G, Camilli S, Martire FG, Sorrenti G, Piccione E, Zupi E, Exacoustos C. Ulipristal acetate therapy increases ultrasound features of adenomyosis: a good treatment given in an erroneous diagnosis of uterine fibroids.

- Gynecol Endocrinol. 2019 Mar;35(3):207-210. doi: 10.1080/09513590.2018.1505846
101. Zhu B, Chen Y, Shen X, Liu X, Guo SW. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Oct 10;14(1):66. doi: 10.1186/s12958-016-0198-1
  102. Calderon L, Netter A, Grob-Vaillant A, Mancini J, Siles P, Vidal V, Agostini A. Progression of adenomyosis magnetic resonance imaging features under ulipristal acetate for symptomatic fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2021 Mar;42(3):661-668. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.11.012
  103. Andersson JK, Pozzi Mucelli R, Epstein E, Stewart EA, Gemzell-Danielsson K. Vaginal bromocriptine for treatment of adenomyosis: Impact on magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Nov;254:38-43. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.040
  104. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 $\alpha$  receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2541-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.015
  105. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Sep;73(9):924-931. doi: 10.1055/s-0033-1350840
  106. Ajao MO, Oliveira Brito LG, Wang KC, Cox MKB, Meurs E, Goggins ER, et al. Persistence of Symptoms After Total vs Supracervical Hysterectomy in Women with Histopathological Diagnosis of Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Jul-Aug;26(5):891-896. doi: 10.1016/j.jmig.2018.09.002
  107. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):472-87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025
  108. Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli AM. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 Jun;35(3):530-6. doi: 10.1007/s00270-011-0228-5
  109. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation

- with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Aug;177(2):297-302. doi: 10.2214/ajr.177.2.1770297
110. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Jan;188(1):176-81. doi: 10.2214/AJR.05.1613
  111. Kitamura Y, Allison SJ, Jha RC, Spies JB, Flick PA, Ascher SM. MRI of adenomyosis: changes with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Mar;186(3):855-64. doi: 10.2214/AJR.04.1661
  112. Wang S, Meng X, Dong Y. The evaluation of uterine artery embolization as a nonsurgical treatment option for adenomyosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 May;133(2):202-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.09.016
  113. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Dec;28(12):1629-1642.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.034
  114. Liang E, Brown B, Rachinsky M. A clinical audit on the efficacy and safety of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: Results in 117 women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;58(4):454-459. doi: 10.1111/ajo.12767
  115. Mohan PP, Hamblin MH, Vogelzang RL. Uterine artery embolization and its effect on fertility. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Jul;24(7):925-30. doi: 10.1016/j.jvir.2013.03.014
  116. Nam JH. Pregnancy and symptomatic relief following ultrasound-guided transvaginal radiofrequency ablation in patients with adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jan;46(1):124-132. doi: 10.1111/jog.14145
  117. Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;46:74-83. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.002
  118. Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *Eur J Radiol.* 2012 Nov;81(11):3624-30. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.036
  119. Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol.* 2009 Nov;16(11):1416-23. doi: 10.1016/j.acra.2009.06.005
  120. Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a

- single center. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):900-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.020
121. Li W, Mao J, Liu Y, Zhu Y, Li X, Zhang Z, et al. Clinical effectiveness and potential long-term benefits of high-intensity focused ultrasound therapy for patients with adenomyosis. *J Int Med Res*. 2020 Dec;48(12):300060520976492. doi: 10.1177/0300060520976492
122. Zhou CY, Xu XJ, He J. [Pregnancy outcomes and symptom improvement of patients with adenomyosis treated with high intensity focused ultrasound ablation]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016 Nov 25;51(11):845-849. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.11.009
123. Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Mar;124(3):207-11. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.022
124. Dev B, Gaddam S, Kumar M, Varadarajan S. MR-guided focused ultrasound surgery: A novel non-invasive technique in the treatment of adenomyosis -18 month's follow-up of 12 cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2019 Jul-Sep;29(3):284-288. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_53\_19
125. Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem*. 2015 Nov;27:677-681. doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.024
126. Huang YF, Deng J, Wei XL, Sun X, Xue M, Zhu XG, et al. A comparison of reproductive outcomes of patients with adenomyosis and infertility treated with High-Intensity focused ultrasound and laparoscopic excision. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):301-307. doi: 10.1080/02656736.2020.1742390
127. Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, et al. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(4):608-621. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.02

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16.11.1999. godine u Zagrebu. Djetinjstvo sam provela u Kutini gdje sam odličnim uspjehom završila Osnovnu školu Zvonimira Franka i Srednju školu Tina Ujevića.

U Kutini sam također završila Osnovnu glazbenu školu Borisa Papandopula, smjer flauta.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem u akademskoj godini 2018./2019.

Tijekom studija bila sam aktivan član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta Lege Artis.

Aktivno se služim engleskim jezikom te poznajem osnove njemačkog jezika.