

# Medikamentozno liječenje endometrioze

---

**Horvat, Tanja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:574150>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Tanja Horvat**

# **Medikamentozno liječenje endometrioze**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Tanja Horvat**

# **Medikamentozno liječenje endometrioze**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

AFS – Američko udruženje za plodnost (eng. *American Fertility Society*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CA-125 – antigen epitelnih tumora jajnika (eng. *cancer antigen 125*)

COX – ciklooksigenaza (eng. *cyclooxygenase*)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

GnRH – hormon otpuštanja gonadotropina (eng. *gonadotropine releasing hormone*)

LUNA – laparoscopska ablacija živaca maternice (eng. *laser uterosacral nerve ablation*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)

NK-stanice – stanice prirodne ubojice (eng. *natural-killer cells*)

OHK – oralna hormonska kontracepcija

PPAR- $\gamma$  – gama ligand receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*)

TIMP – tkivni inhibitor matriks metaloproteinaze (eng. *tissue inhibitor of metalloproteinase*)

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

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

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ETIOPATOGENEZA .....	2
3. PATOHISTOLOGIJA.....	5
4. RIZIČNI ČIMBENICI.....	6
5. KLINIČKA SLIKA.....	8
6. DIJAGNOZA .....	10
7. KLASIFIKACIJA .....	12
8. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA .....	14
9. LIJEČENJE .....	15
9.1.  Medikamentozno liječenje .....	15
9.1.1.  Oralni kontraceptivi .....	15
9.1.2.  Gestageni.....	16
9.1.3.  Analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH) .....	19
9.1.4.  Danazol.....	20
9.1.5.  Nesteroidni protuupalni lijekovi .....	20
9.1.6.  Eksperimentalni lijekovi.....	21
9.2.  Kirurško liječenje .....	26
9.3.  Kombinirano liječenje .....	27
9.4.  Liječenje smanjene plodnosti.....	27
10. ZAKLJUČAK .....	28
11. ZAHVALE .....	29
12. LITERATURA .....	30
13. ŽIVOTOPIS.....	38

# SAŽETAK

## Medikamentozno liječenje endometrioze

Tanja Horvat

Endometrioza je kronična bolest koja pogađa žene reproduktivne dobi te je karakterizirana prisutnošću ektopičnog tkiva endometrija izvan maternice, najčešće u zdjeličnom prostoru. Ove promjene uzrok su zdjelične boli, poremećaja reprodukcije i smanjene kvalitete života. Dijagnoza se potvrđuje laparoskopskom vizualizacijom i biopsijom lezije. Mogućnosti liječenja endometrioze uključuju medikamentozno, kirurško i kombinirano liječenje, dok se neplodnost liječi metodama potpomognute reprodukcije. Medikamentozno liječenje uključuje oralnu hormonsku kontracepciju, gestagene, analoge gonadotropin-otpuštajućeg hormona, danazol i nesteroidne protuupalne lijekove koji smanjuju bol i veličinu lezija te usporavaju progresiju bolesti. Lijekovi koji se istražuju kao terapijske opcije poput inhibitora aromataze, antagonista gonadotropin-otpuštajućeg hormona, selektivnih modulara progesteronskih i estrogenskih receptora, blokatora faktora tumorske nekroze alfa, antiangiogenetskih čimbenika, gama liganda receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma, statina, pentoksifilina i inhibitora matriks metaloproteinaze pokazali su se učinkovitima u smanjenju endometrijskih lezija na eksperimentalnim modelima, no čeka ih faza kliničkih ispitivanja. Kirurško liječenje provodi se kod neuspjeha medikamentoznog liječenja te kod opsežnih lezija, te se većinom provode konzervativne operacije kako bi se sačuvala reproduktivna sposobnost žena.

Ključne riječi: endometrioza, liječenje, medikamentozno liječenje

# **SUMMARY**

## **Pharmacotherapy of endometriosis**

**Tanja Horvat**

Endometriosis is a chronic disease affecting women of reproductive age and is characterised by the presence of ectopic tissue outside of the uterus, most commonly in the pelvic space. These changes are cause of pelvic pain, reproductive disorders, and reduced quality of life. Diagnosis is confirmed by laparoscopic visualisation and biopsy. Treatment options for endometriosis include medical, surgical and combined therapy, whereas infertility is treated by assisted reproduction techniques. Pharmacotherapy of endometriosis includes oral hormonal contraception, gestagens, gonadotrophin-releasing hormone analogues, danazol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs that reduce pain and size of the lesion and slow down progression of disease. Drugs investigated as therapeutic options such as aromatase inhibitors, gonadotrophin-releasing hormone antagonists, selective progesterone and estrogen receptor modulators, tumor necrosis factor alpha blockers, antiangiogenic factors, peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands, statins, pentoxifyllin and matrix metalloproteinase inhibitors have been shown to be effective in reducing endometriotic lesions on experimental models, but the phase of clinical trials is still to be completed. Surgical treatment is performed in case of failure of medication treatment and in extensive lesions, and is mostly conservative to preserve the reproductive ability in women.

Key words: endometriosis, treatment, pharmacotherapy



## 1. UVOD

Maternica je histološki građena od tri sloja: vanjski sloj ili perimetrij je serozni sloj koji obavija maternicu izvana; mišićni sloj ili miometrij građen je od dobro vaskulariziranog glatkog mišićja, dok je unutarnji sloj ili endometrij mukozni sloj koji iznutra obavija šupljinu maternice (1).

Endometrioza je stanje prisutnosti ektopičnog tkiva endometrija izvan maternice koje se sastoji od endometralnih žlijezda i endometralne strome te je osjetljivo na stimulaciju hormonima (2). Posljedica stanične aktivnosti ektopičnog endometrija je razvoj lezija što dovodi do stvaranja priraslica s okolnim tkivom i ometanja normalnih fizioloških procesa (3).

Ova bolest pogađa 10-15% žena reproduktivne dobi, 70% žena s kroničnom boli u zdjelici (4) te 25-40% neplodnih žena (5).

Najčešće lokalizacije lezija su donji dio zdjelice, jajnici i rektovaginalni prostor, te ovisno o lokalizaciji uzrokuju različite simptome, od kojih se najviše izdvajaju zdjelična bol i poremećaji reprodukcije (2,3).

Potvrda dijagnoze uključuje laparoskopsku vizualizaciju, biopsiju lezija i patohistološki dokaz bolesti (6).

Liječenje endometrioze zahtijeva multidisciplinarni pristup s ciljem smanjenja proširenosti bolesti, suzbijanja i odgađanja recidiva i progresije bolesti, smanjenja boli te poboljšanja reproduktivskih sposobnosti (4). Mogućnosti liječenja uključuju medikamentne i kirurške metode, te kombinaciju dviju metoda.

Cilj ovog rada je obraditi metode liječenja endometrioze, s naglaskom na mogućnosti medikamentoznog liječenja.

## 2. ETIOPATOGENEZA

Postoji nekoliko teorija nastanka endometrioze.

Implantacijska teorija koju je postavio Sampson endometriozi pripisuje refluku menstrualnog endometrija kroz jajovode i njegovoj kasnijoj implantaciji i rastu na zdjeličnom peritoneumu i okolnim strukturama. Kasnije je sugerirano da hipotonija uterotubalnog spoja utječe na količinu retrogradnog refleksa i pojavu zdjelične endometrioze (2).

Mayerova teorija metaplazije celomnog epitela uključuje metaplaziju normalnog peritonealnog tkiva u ektopično endometrijsko tkivo. Mehanizmi metaplazije nisu poznati, iako se smatra da bi endokrini disruptori mogli imati ulogu. S tim povezana teorija indukcije smatra da endogeni induktivni stimuli, poput hormonskih i imunoloških faktora, potiču diferencijaciju stanica peritoneuma u endometriju.

Teorija embrionalnih Müllerovih ostataka navodi da ostaci stanica iz embriološkog Müllerovog kanala ostaju na ektopičnim mjestima te zadržavaju sposobnost razvitka u endometrijske lezije pod utjecajem estrogena u pubertetu.

Metastatska teorija smatra da je ektopično tkivo rezultat limfatičke ili hematogene diseminacije stanica endometrija, što objašnjava distalne endometrijske lezije (7).

Postavljena je i teorija o mogućem autoimunom procesu budući da kod oboljelih žena postoje imunološke promjene, a hipoteza o multifaktorijalnom nasljeđivanju objašnjava veću pojavnost endometrioze kod krvnih srodnica (3).

Novije teorije sugeriraju ne-endometrijsko porijeklo endometrioze, gdje se matične stanice koje potječu iz koštane srži mogu diferencirati u endometrijsko

tkivo. Podrška teoriji je histološki potvrđeno endometriotsko tkivo u bolesnica bez menstrualnog endometrija (8).

Najbolje je prihvaćena teorija stvaranja endometriotskog implantata iz stanica endometrija koje su menstruacijskim refluksom dospjele na zdjelični peritoneum. Mogući razlozi i mehanizmi nastanka primarnog endometriotskog implantata uključuju jačinu, volumen i učestalost menstruacijskog refluksa, poremećaje peristaltike maternice koja endometriotske stanice izbacuje i u razdoblju bez menstruacije, funkcionalnu abnormalnost endometriotskih stanica, oslabljen zdjelični imuno-upalni odgovor, pojačanu lokalnu angiogenezu, stanje zdjeličnog peritoneuma, adherenciju, proteolizu izvanstaničnog matriksa te rast i migraciju (3).

Hormonske promjene mogu utjecati na sposobnost stanica endometrija da proliferiraju, vežu se na mezotel i izbjegnu imunosno posredovanu reakciju. Uočljiv nalaz u endometriotskom tkivu je povećana ekspresija enzima aromataze, što potvrđuje sposobnost endometriotskih lezija za biosintezu estradiola.

Uloga lokalnih imunoloških okolnosti u patogenezi endometrioze iskazuje se u činjenici da u normalnim okolnostima imunološki sustav uklanja tkivo endometrija iz peritoneuma, a disregulacija tog mehanizma uključena je u predispoziciju za implantaciju i rast stanica endometrija. Utvrđeno je da su stanice ektopičnog endometrija otpornije na apoptozu i lizu NK-stanicama, te da kompromitirana funkcija makrofaga u žena s endometriozom može dodatno doprinijeti smanjenju uklanjanja lezija ovim stanicama.

Intaktni mezotel vjerojatno djeluje kao zaštitna barijera protiv implantacije regurgitiranog tkiva endometrija, pa tako nasljedno ili stečeno stanje peritoneuma

može predisponirati vezanje i transmezotelnu invaziju refluksiranim stanicama endometrija.

Bogata vaskularna opskrba potrebna je za razvoj i održavanje endometrijskih lezija, što se očituje u promjenama u sadržaju čimbenika angiogeneze u zdjelici. Osim toga, živci često prate angiogenezu (neuroangiogeneza), što vjerojatno doprinosi boli povezanoj s ovim poremećajem (7).

Promjene u lokalnom okruženju također uključuju diskretno povećanje volumena peritonealne tekućine, porast količine aktiviranih makrofaga, smanjenje broja T-stanica, te promjene u sadržaju lokalnih čimbenika rasta, citokina i specifičnih bjelančevina.

Prvi korak implantacije ektopičnog endometrija je adherencija, koja ovisi o adhezivnim molekulama te mogućim oštećenjima peritoneuma. Sljedeći korak je proteoliza izvanstaničnog matriksa, potom rast, širenje i migracija lezije. Tako uspostavljenom ektopičnom endometriju s diferenciranim žlijezdama i stromom potrebni su estrogene za daljnji razvoj (3).

### 3. PATOHISTOLOGIJA

Početni stadij razvoja endometrioze je intramezotelni površinski implantat, koji prelazi u submezotelni te potom u tipičnu endometriotsku leziju peritoneuma koja se pojavljuje kao papularna i crvena vezikula ispunjena hemoragičnom tekućinom. S godinama vezikule mijenjaju boju te endometriotska područja, koja su se prvo pojavila kao nepigmentirane lezije slabe vaskularizacije i niskog stupnja mitoze, prelaze u crvene, jako vaskularizirane lezije visokog indeksa mitoze, te se naposljetku javljaju kao tamnocrvena, plavkasta ili crna cistična područja okružena fibrozom. Ponekad se pojavljuju zacijeljena područja endometrioze kao mali peritonealni defekti ili bijele mrlje (3,7).

Endometriotska cista jajnika nastaje invaginacijom korteksa jajnika na mjestu prirastanja uz površinski endometriotski implantat peritoneuma, dok endometrioza u potpornim strukturama zdjelice, vezivnom i mišićnom tkivu uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma pokazuje posebnu histološku sliku nodularne proliferacije fibromuskularnog tkiva (3).

#### 4. RIZIČNI ČIMBENICI

Nekoliko reproduktivnih i nereproduktivnih čimbenika je povezano s rizikom razvoja endometrioze, što je prikazano u tablici.

**Tablica 1.** Rizični čimbenici za endometriozu. Prema: Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. Curr Obstet Gynecol Rep 2017;6(1):34-41

Čimbenici povezani s povećanim rizikom	Čimbenici povezani sa smanjenim rizikom
Raniji nastup menarhe	Paritet
Kraći menstrualni ciklusi	Trenutna konzumacija oralnih kontraceptiva
Veća visina	Pušenje
Konzumacija alkohola	Veći BMI
Unos kofeina	Redovna tjelovježba
	Riba i omega 3 masne kiseline

Vidljivo je da hormonske varijacije mogu imati značajan utjecaj na razvoj endometrioze. Primjerice, rana dob pri menarhi te kraća duljina menstrualnih ciklusa su povezani s povećanim rizikom, dok su paritet i trenutna konzumacija oralnih kontraceptiva povezani sa smanjenim rizikom nastanka endometrioze. Cirkulirajući estradiol i estron, koji stimuliraju ektopično i normalno tkivo endometrija, povećani su

kod žena kod kojih je rano nastupila menarha te kod žena koje nisu rađale. Iako nije reproduktivni faktor, povezanost BMI i endometrioze može se odnositi na hormonalne razlike između žena s niskim i visokim BMI (4).

Rizik endometrioze smanjuje se kod trenutnih korisnica oralnih kontraceptiva, dok je rizik kod žena koje su prije konzumirale OHK potencijalno povećan. Međutim, oralni kontraceptivi se koriste za liječenje boli povezane s endometriozom, pa se ne može isključiti mogućnost da je zaštitni učinak OHK na endometriozu rezultat odgode kirurške evaluacije zbog privremenog suzbijanja boli (9).

## 5. KLINIČKA SLIKA

Endometrioza pogađa žene reproduktivne dobi. Simptomi se razlikuju ovisno o lokalizaciji lezija, i ne koreliraju uvijek s proširenosti bolesti.

Najčešći simptom je zdjelična bol, koja se očituje kao dismenoreja i dispareunija. Dismenoreja u većini slučajeva počinje prije početka menstruacije, pojačava se do početka krvarenja, a nakon toga se postupno smanjuje. Karakter boli može biti promjenjiv, od tupe boli do oštre boli, kolika i boli u leđima. Peritonealna tekućina sadrži prostaglandine za koje se pretpostavlja da uzrokuju dismenoreju i abdominalnu bol.

Bol u donjem dijelu abdomena različitog intenziteta može se javiti u bilo koje vrijeme, ali uobičajeno se javlja oko menstruacije. Ponekad bol iznenada postane vrlo jaka te se može prezentirati kao akutni abdomen.

Endometriotsko zahvaćanje rektouterinog prostora i uterosakralnih ligamenata može dovesti do adhezija i fiksacije uterusa te nodularnog zadebljanja uterosakralnih ligamenata, rezultat čega može biti dispareunija (2). Također, žene s vaginalnom endometriozom imaju povećan rizik dispareunije u usporedbi s ostalim lokalizacijama lezija (10).

Smetnje reprodukcije drugi su najčešći simptom, pa je tako 30-40% oboljelih žena neplodno. Moguće je da endometrioza ometa pokretljivost i funkciju jajovoda. Može inhibirati ovulaciju, sakupljanje jajne stanice od strane fimbrija, te se također zbog dispareunije smanjuje učestalost spolnih odnosa.



Ostali menstrualni simptomi uključuju menoragiju, koja je česta kod adenomioze, nepravilno krvarenje koje se javlja kod cervikalnih i vaginalnih lezija, te polimenoreja kod zahvaćanja jajnika.

Endometrioza je također jedan od važnih uzroka kronične boli u zdjelici (2).

Ostali, rjeđi simptomi mogu biti bol i promjene u funkciji crijeva, čak do faze intestinalne opstrukcije kod endometrioze crijeva (11,12), zatim urološki simptomi poput povećane učestalosti mokrenja, dizurije te, rijetko, hematurije za vrijeme menstruacije mogu biti rezultat lezija mokraćnog mjehura te uretera (2), što također može dovesti do hidronefroze koja se prezentira boli u lumbalnom dijelu za vrijeme menstruacije (13). Kod endometrioze abdominalne stijenke nalaze se palpabilne subkutane mase u blizini kirurških ožiljaka, koje su povezane s cikličkom boli i oticanjem za vrijeme menstruacije (14). Zahvaćena može biti i torakalna šupljina, kada se pacijentice mogu prezentirati s pneumotoraksom, hematotoraksom, hemoptizom te nodulima u plućima (15). Ostale moguće lokalizacije uključuju jetru, prepone, stidnicu, uterovezikalni prostor, ingvinalni prsten, pupak, postoperativni ožiljak, mišiće, kosti i središnji živčani sustav te se tada mogu javiti drugi različiti simptomi.

Karakteristični klinički znakovi su palpabilni bolni čvorići u Douglasovu prostoru, u području uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma te bol pri pomicanju maternice, bolna povećana adneksa te fiksacija adneksa i fiksacija maternice u retroverziji (3).

## 6. DIJAGNOZA

Svaki dijagnostički postupak započinje anamnezom i kliničkim pregledom koji nas upućuju na daljnje dijagnostičke metode.

Ginekološkim pregledom mogu se utvrditi bolnost i osjetljivost maternice ili adneksa, fiksirana maternica u retroverziji, povećana i fiksirana adneksa, nodulirani uterosakralni ligament te promjene u rektovaginalnom septumu. Ginekološki pregled poželjno je nadopuniti rektalnim.

Zdjelične mase vizualiziraju se primjenom transvaginalnog i transabdominalnog ultrazvuka. Transvaginalni ultrazvuk bolje predočuje endometrij i šupljinu maternice te je koristan u otkrivanju endometriotskih cista jajnika, ali ne može u potpunosti isključiti peritonealnu endometriozu, adhezije povezane s endometriozom te duboku infiltrirajuću endometriozu.

Magnetska rezonanca i CT ne koriste se u dijagnostici same endometrioze, ali korisni su za karakteriziranje masa u zdjelici (4).

Zlatni standard za potvrdu dijagnoze endometrioze je laparoskopjska vizualizacija lezija, koju valja nadopuniti biopsijom te patohistološkom dijagnozom. Uloge laparoskopije su detektiranje i dijagnoza zdjelične endometrioze, lokalizacija endometriotskih lezija i određivanje stadija bolesti, uzimanje uzoraka za biopsiju te kirurško uklanjanje samih lezija (2). Lezije mogu biti različite, od nepigmentiranih, crvenih, crnoplavih, smeđih, žutih, bijelih do atipičnih koji se prezentiraju kao opaciteti, mrlje, polipi, vezikule, adhezije, fibroze, defekti, džepovi ili hipervaskularizacije (3).

Razne studije pokušale su identificirati serumski biljeg koji bi bio prikladan za jednostavnu neinvazivnu dijagnostiku endometrioze, ali još uvijek ne postoji pouzdan biomarker u endometrijskom tkivu, menstrualnoj tekućini ili imunološki faktor u krvi ili urinu za kliničku uporabu kao dijagnostički test (4).

Ipak, CA-125 najviše je istražen i korišten serumski biomarker za pomoć u dijagnostici endometrioze. CA-125 se proizvodi u endometrijskim i mezotelnim stanicama i izlučuje u cirkulaciju kao odgovor na upalu, te je u pacijentica s endometriozom značajno povišen u odnosu na kontrolu. Iako nema dijagnostičku vrijednost kao jedini biomarker endometrioze, određivanje njegove koncentracije može koristiti kao pomoć u daljnjoj evaluaciji bolesti i napretku u liječenju (16).

Chen i suradnici (17) ispitali su mogućnost korištenja cirkulirajućih endometralnih stanica, koje su prisutne u krvi pacijentica oboljelih od endometrioze, kao dijagnostičkog biomarkera, te došli do zaključka kako je koncentracija tih stanica značajno povišena u krvi oboljelih žena u odnosu na kontrolu, te je neovisna o fazi ciklusa, stoga ima potencijala postati dijagnostički biomarker.

## 7. KLASIFIKACIJA

Klasifikacije endometrioze ostala je izazov zbog mnogih manifestacija bolesti, fokusirajući se na anatomiju, histologiju i teret bolesti koji služe za kirurško stupnjevanje te imaju prognostičku vrijednost.

Najpoznatiji klasifikacijski sustav je izmijenjena klasifikacija Američkog udruženja za plodnost (AFS), te uz nju postoje novi klasifikacijski sustavi koji uključuju Enzianovu klasifikaciju za duboku endometriozu (18) te Indeks plodnosti endometrioze (19).

Izmijenjena klasifikacija Američkog udruženja za plodnost (AFS) iz 1996. godine boduje zahvaćenost peritoneuma, jajnika i jajovoda, dubinu infiltracije lezija, obliteraciju Douglasova prostora te gustoću priraslica na jajnicima i jajovodima. Stadij I označava minimalne promjene te uključuje zbroj bodova od 1 do 5, stadij II je blaga endometrioza sa 6 do 15 bodova, stadij III označava umjerenu endometriozu sa 16 do 40 bodova, te stadij IV odnosi se na tešku endometriozu s više od 40 bodova (20).

Enzianova klasifikacija za duboku endometriozu u obzir uzima lokalizaciju te veličinu lezije (18), dok Indeks plodnosti endometrioze boduje dob, broj godina neplodnosti, eventualne prethodne trudnoće, funkciju jajnika, jajovoda i fimbrija te uzima u obzir i zbroj bodova po AFS klasifikaciji (19).

Ni jedan pojedinačni klasifikacijski sustav ne klasificira adekvatno endometriozu, te se temelje isključivo na prognozi plodnosti, pa se predlaže nova, sveobuhvatnija klasifikacija koja bi uključivala boju, brojnost i dubinu lezija, promjer endometrioma, vrstu i lokaciju priraslica, histološku analizu lezija, sustav za bodovanje zdjelične boli i odnos boli prema tipu lezije (3).

**Tablica 2.** Klasifikacija endometrioze. Prema: American Society for Reproductive AS for R, Groff T, Society TAF, Society TAF, Adamson G, Frison L, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67(5):817–21.

<b>STADIJ</b>	<b>OBILJEŽJA</b>
Stadij I – 1 - 5 bodova	Površinske lezije
Stadij II – 6 - 15 bodova	Površinske lezije, uz dublje lezije periotoneuma
Stadij III – 16 - 40 bodova	Brojne lezije, duboke, endometriom jajnika, adhezije, djelomična obliteracija Douglasova prostora
Stadij IV – > 40 bodova	Brojne duboke lezije, guste adhezije, endometriomi, potpuna obliteracija Douglasova prostora

## 8. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA

Pacijentice s endometriozom karakteriziraju kasniji nastup prve trudnoće, kraće dojenje te smanjen reprodukcijski potencijal.

Razloga za smanjenu plodnost ima više, a uključuju mehaničke (tuboovarijske) čimbenike, imunološke i endokrinološke čimbenike, ometanje transporta spermija, ometanje interakcije gameta, usporeno brazdanje zigote, smanjenu receptivnost endometrija te povećanu stopu gubitka trudnoće.

Mehanički čimbenici utječu na plodnost zbog poremećenog tuboovarijskog odnosa, neprohodnih jajovoda te opstruktivnih priraslica, dok su imunološki čimbenici nejasni, pa se objašnjavaju s nekoliko teorija, od umanjivanja sposobnosti oplodnje sjemenih i jajnih stanica, ometanja njihove interakcije do usporavanja diobe zigote. Zbog porasta koncentracije opioida i citokina može doći do endokrinoloških abnormalnosti u vidu poremećaja lučenja GnRH te posljedično do nepravilne folikulogeneze, učestalije luteinizacije neprsnutog folikula i insuficijencije žutog tijela, a smanjena receptivnost endometrija i imunološke abnormalnosti dovode do neuspješne implantacije i ranog spontanog pobačaja (3).

## **9. LIJEČENJE**

Cilj liječenja endometrioze je smanjenje lezije i sprječavanje povrata bolesti, ublažavanje simptoma, prvenstveno boli, poboljšanje reproduktivne sposobnosti te omogućavanje ugodnog života pacijenticama. Terapija ovisi o dobi pacijentice, potrebi očuvanja reproduktivnih funkcija, ozbiljnosti simptoma, opsegu bolesti, poboljšanju na prethodno primijenjenu terapiju te stavu pacijentice prema svojoj bolesti, pa tako, uzevši to u obzir, liječenje treba individualizirati.

Metode liječenja obuhvaćaju medikamentozne metode, kirurško liječenje te kombinirano liječenje.

### **9.1. Medikamentozno liječenje**

Medikamentozno liječenje usmjereno je prema kontroli boli i supresiji hormonalno aktivnog tkiva. Hormonska terapija koja se oslanja na supresiju endometriotskog tkiva uključuje kombinirane oralne kontraceptive, kontraceptive koji sadrže samo progesteron, agoniste gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH), inhibitore aromataze i danazol. Iako su prilično uspješni, imaju neželjene sekundarne učinke zbog supresije hormona (21).

#### **9.1.1. Oralni kontraceptivi**

Oralna kontracepcija najčešće je korištena prva linija hormonske terapije u endometriozi zbog svojih svojstava supresije jajnika i aktivnosti bolesti te, posljedično, ublažavanja boli. Kombinacija estrogena i progesterona ili kontraceptivi koji sadrže samo progesteron dovode do decidualizacije endometriotskog tkiva i usporavanja progresije bolesti, međutim, različit je stupanj uspjeha kod različitih

žena. Cijena, jednostavnost primjene i dobra podnošljivost neki su od razloga široke primjene (21).

Kombinirana OHK blokira endogenu proizvodnju estradiola u jajnicima te stvara okruženje s dominantnim progestinom koji smanjuje odgovor lokalnih estrogenskih receptora koji potiču proliferaciju endometriotskih lezija. Pokazalo se da ovakvo hormonsko okruženje smanjuje gustoću živčanih vlakana i inhibira angiogenezu u endometriotskim lezijama, što je u korelaciji s kliničkim smanjenjem bolova (22). Kontinuirana primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva pokazala se uspješnijom u smanjenju boli od cikličke primjene (23).

Nekoliko studija koje su uspoređivale primjenu kombinirane oralne hormonske kontracepcije sa placeboom izvijestile su o značajnijem smanjenju dismenoreje, dispareunije te zdjelične boli nepovezane sa ciklusima pri korištenju kombinirane OHK, međutim, te studije imale su rizik za pogrešku te nisku kvalitetu dokaza (24).

Ograničavajući faktori primjene OHK uključuju dugotrajnu primjenu, rizik od tromboembolijskih incidenata, visoke stope recidiva nakon prestanka korištenja i smanjenu plodnost zbog kontraceptivnog djelovanja (21).

### **9.1.2. Gestageni**

Progesteron, odnosno njegova sintetska inačica progestin, ima više mehanizama djelovanja zbog kojih se koristi u terapiji endometrioze: suprimira jajnike, inducira decidualizaciju endometrija, inhibira mitozu potaknutu estrogenom, mijenja estrogenske receptore, lokalno modulira imuni odgovor, inhibira angiogenezu i ekspresiju matriks metaloproteinaze potrebnu za rast endometriotskih lezija te ima potencijalni učinak na gustoću živčanih vlakana. Dostupan je u različitim oblicima



uključujući oralne preparate, injekcije, subdermalne implantate i intrauterine uloške te se koristi kod žena s kontraindikacijama za estrogene. Glavne nuspojave uključuju neredovita krvarenja, povećanje tjelesne mase, osjetljivost dojki, nadutost, poremećen metabolizam lipida, ugljikohidrata i sustava zgrušavanja, valove vrućine, akne, promjene raspoloženja, depresiju te glavobolju (25). Neki od korištenih gestagena uključuju medroksiprogesteron acetat, didrogesteron, ciproteron acetat, dienogest, gestrinon, linesterol, megesterol acetat i noretisteron (noretindron) acetat (21).

#### **9.1.2.1. Medroksiprogesteron acetat**

Medroksiprogesteron acetat je derivat 21-progestagena i dostupan je u obliku oralnih preparata i injekcija. Prednost intramuskularnog oblika je u boljoj suradljivosti zbog rjeđe primjene lijeka te izbjegavanja neujednačene gastrointestinalne apsorpcije (21). U studiji usporedbe s placeboom pokazao se efikasnijim u uklanjanju boli te poboljšanju kvalitete života, te jednako efikasan kao i GnRH agonisti (26). Kod dugotrajne kontinuirane primjene uzrokuje probojno krvarenje (25).

#### **9.1.2.2. Noretisteron acetat**

Noretisteron acetat je derivat 19-nortestosterona, efikasan je u ublažavanju dismenoreje, dispareunije i zdjelične boli, te se bolje podnosi i ima manje nuspojava u nižim dozama (21). Njegova prednost je u kontroli krvarenja iz maternice, pozitivnom utjecaju na metabolizam kalcija te nema negativan efekt na lipidogram (25).

### **9.1.2.3. Ciproteron acetat**

Ciproteron acetat je derivat 21-progestagena te je proučavan u usporedbi s oralnim kontraceptivima u liječenju endometrioze. Pokazao se jednako uspješnim u uklanjanju boli i dispareunije te poboljšanju kvalitete života (27), međutim, nuspojave poput depresije, smanjenog libida, valova vrućina te suhoće vagine ograničavaju njegovu širu uporabu (25).

### **9.1.2.4. Dienogest**

Dienogest je derivat 19-nortestosterona te kontinuiranom primjenom dovodi do decidualizacije i atrofije endometrijskih lezija, uz protuupalne, antiangiogenetske i antiproliferativne efekte. Pokazao se sigurnim i učinkovitim u dozi od 2 ili 4 mg na dan uz poboljšanje simptoma povezanih s endometriozom i poboljšanje kvalitete života. Glavna nuspojava je nepravilno krvarenje, koje se s vremenom regulira (21).

### **9.1.2.5. Depo injekcije**

Depo injekcije medroksiprogesteron acetata administriraju se svaka 3 mjeseca te su učinkovite u ublažavanju boli, uz nuspojave poput nadutosti i 'spotting' krvarenja. Kod dugotrajne uporabe odgođen je nastavak ovulacije, pa se preporučaju u žena koje ne žele trudnoću. Također, demineralizacija kosti zbog hipoestrogenizma može onemogućavati dugotrajniju uporabu (25).

### **9.1.2.6. Subdermalni implantati**

Subdermalni implantati s etonogestrelom pružaju kontracepciju kroz 3 godine te ublažavaju dismenoreju kod žena sa endometriozom, pa su tako dobar izbor kod žena koje više ne žele trudnoću. Pokazali su se jedno učinkoviti u ublažavanju boli kao i depo injekcije medroksiprogesteron acetata (28). Najčešće nuspojave su

nepravilno menstrualno krvarenje, dobitak na težini, mučnina, glavobolja, osjetljivost dojki i akne (21).

#### **9.1.2.7. Intrauterini uložak**

Intrauterina administracija progestina dobra je alternativa oralnim preparatima budući da su zbog lokalnog djelovanja sistemski efekti, pa tako i nuspojave, minimalni. Intrauterini uložak sa levonorgestrelom svakodnevno otpušta 20 mikrograma hormona na dan kroz 5 godina te pruža dugotrajnu kontracepciju i poboljšanje simptoma endometrioze (21). Smatra se da inducira atrofiju endometriotskih lezija te je učinkovit i kod adenomioze i rektovaginalne endometrioze (29). U usporedbi s depo preparatima analoga GnRH pokazao se jednako uspješnim u smanjenju zdjelične boli, uz manje nuspojava povezanim s hipoestrogenizmom (30). Budući da omogućava dugotrajno korištenje uz minimalne nuspojave, dobar je izbor kod žena koje ne žele zatrudnjeti.

#### **9.1.3. Analizi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH)**

Dugotrajnija primjena GnRH agonista dovodi do desenzitizacije hipofiznih GnRH receptora, što rezultira supresijom osi hipotalamus - hipofiza - jajnik, posljedica čega je anovulacija. Snižene koncentracije gonadotropina dovode do hipoestrogenizma te posljedično do amenoreje, atrofije, regresije i resorpcije endometriotskih lezija, budući da je estrogen taj koji održava lezije. Neki od korištenih GnRH agonista su leuprolid, nafarelin, goserelin, buserelin i triptorelin, a dostupni su u obliku injekcija i nazalnog spreja (21). Učinkovito ublažavaju zdjeličnu bol povezanu s endometriozom, međutim, zbog nuspojava koje su posljedica hipoestrogenizma, kao što su smanjenje trabekularne mase kosti, atrofija i suhoća rodnice, valovi vrućine i abnormalnosti lipidograma, nije preporučeno korištenje dulje od 6 mjeseci (31). Kako

bi se spriječio gubitak koštane mase, u terapiju se može dodati progestin noretindron acetat, samostalno ili u kombinaciji s estrogenom. Istraživanje koje su proveli DiVasta i suradnici pokazalo je kako je kombinacija progestina s estrogenom učinkovitija u održavanju mase kostiju od samog progestina (32). Budući da uzrokuju anovulaciju, prikladni su za žene koje ne žele trudnoću.

#### **9.1.4. Danazol**

Danazol je sintetički steroid, derivat 17 alfa-etinil testosterona koji uzrokuje pseudomenopauzu. Ima androgene učinke kojima ometa pulsatilnu sekreciju gonadotropina, priječi pozitivnu povratnu spregu, smanjuje steroidogenezu jajnika izravnom inhibicijom ovarijskih enzima, ometa androgenske, estrogenske i progesteronske receptore i snižuje razinu globulina koji veže spolne hormone (3,21). Izziva atrofiju i regresiju endometrija pa je učinkovit u smanjenju boli povezane s endometriozom i u poboljšanju laparoskopskog nalaza (33). Javljaju se nuspojave zbog hiperandrogenizma poput akni, hirzutizma, produbljenja glasa, povećanja tjelesne mase, grčeva mišića, disfunkcije jetre i promijenjenog lipidograma, koje ograničavaju njegovu uporabu (21). Budući da su nuspojave rezultat sistemske apsorpcije nakon oralne primjene, istraživala se mogućnost vaginalne primjene danazola, te se ta mogućnost pokazala uspješnom u liječenju rektovaginalne endometrioze, bez sistemskih nuspojava. Kontraindikacija za lokalnu primjenu je trudnoća zbog mogućih teratogenih učinaka (34).

#### **9.1.5. Nesteroidni protuupalni lijekovi**

NSAID su najčešće korištena skupina lijekova u terapiji zdjelične boli i dismenoreje. Bol u endometriozu uglavnom je posljedica povišenih razina prostaglandina, interleukina i citokina, a NSAID djeluju blokiranjem COX enzima koji

je ključan u proizvodnji upalnih medijatora. Iako su dokazi o učinkovitosti kontroliranja boli povezane s endometriozom neuvjerljivi te postoje nuspojave kao posljedica utjecaja na gastrointestinalni trakt, NSAID se često propisuju kao prva intervencija kod zdjelične boli (21).

#### **9.1.6. Eksperimentalni lijekovi**

Trenutno dostupno liječenje endometrioze ograničeno je dugotrajnom primjenom, nuspojavama produljenog hipoestrogenizma i visokim stopama recidiva nakon prekida terapije. Također, endometriza je pretežno bolest žena reproduktivne dobi, a većina trenutno dostupnih lijekova utječe na plodnost. Potraga za novim terapijskim opcijama je u tijeku s ciljem pronalaska učinkovitog i sigurnog lijeka s manje nuspojava.

##### **9.1.6.1. Inhibitori aromataze**

Aromataza je enzim koji sudjeluje u pretvorbi steroidnih prekursora u estrogen. Dominantni izvori aromataze su jajnici i masno tkivo, a prisutna je i u koži, posteljici i mozgu (21). Istraživanja su pokazala da u normalnom endometriju aromataza nije aktivna, dok je u endometriotskom tkivu prekomjerno aktivna (35). Tako sintetiziran estrogen pogoduje rastu endometriotskih lezija te sintezi prostaglandina E2 koji dalje inducira aktivnost aromataze. Aktivira se krug pozitivne povratne sprege koji inhibitori aromataze zaustavljaju (36). Korišteni u kombinaciji s gestagenima, oralnim kontraceptivima ili GnRH agonistima značajno smanjuju bolove povezane s endometriozom, smanjuju veličinu lezije i poboljšavaju kvalitetu života. Za razliku od ostalih lijekova korištenih u liječenju endometrioze koji inhibiraju sintezu estrogena u jajnicima, inhibitori aromataze djeluju i na periferiji. Budući da inhibiraju sintezu estrogena izvan jajnika, posebno su korisni za žene u postmenopauzi s

endometriozom, kod kojih je periferno masno tkivo glavni izvor estrogena (37). Neki od korištenih lijekova iz ove skupine su anastrozol, letrozol i eksemestan, inhibitori aromataze treće generacije, te se primjenjuju oralno. Glavna nuspojava dugotrajnijeg korištenja je gubitak koštane mase i time povećan rizik za osteoporozu, što se može spriječiti kombinacijom s oralnim kontraceptivima i progestinima (21).

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

GnRH antagonisti kompetitivno se vežu na GnRH receptore, što dovodi do brze i reverzibilne supresije sekrecije gonadotropina. U usporedbi s GnRH agonistima ne uzrokuju početnu stimulaciju otpuštanja gonadotropina i imaju niži stupanj hipoestrogenizma te manje nuspojava, uz jednako učinkovito poboljšanje simptoma. Mogu se primjenjivati oralno i subkutano. Iako su učinkoviti u smanjenju bolova povezanih s endometriozom i imaju velik potencijal u liječenju, potrebno je još studija i usporedbi s ostalim terapijskim metodama (21,38).

#### **9.1.6.3. Selektivni modulatori progesteronskih receptora**

Selektivni modulatori progesteronskih receptora mogu imati različite učinke na različita tkiva, od djelovanja kao agonist, agonist/antagonist do antagonista. Mifepriston kao najbolje istražen lijek iz ove skupine pokazao se učinkovit u ublažavanju dismenoreje i dispareunije, uz nuspojave poput amenoreje i valova vrućine. Provedeno je još nekoliko analiza provedenih studija, međutim, ova skupina lijekova još nema dovoljnu razinu kvalitete dokaza o učinkovitosti u liječenju endometrioze (39). Ulipristal acetat, azopriznil i tanaproget još su neki od ispitivanih lijekova te su se in-vitro i u pokusnih životinja pokazali učinkoviti u regresiji i atrofiji endometriotskih lezija (38).

#### **9.1.6.4. Selektivni modulatori estrogenskih receptora**

Selektivni modulatori estrogenskih receptora poput raloksifena i bazedoksifena ispitivani su na životinjskom modelu te su se pokazali učinkovitim u smanjenju endometriotskih lezija (38). Provedeno je randomizirano kliničko ispitivanje raloksifena u postoperativnom liječenju endometrioze, međutim, u skupini koja je primala raloksifen u usporedbi s placebom pojavili su se značajni bolovi te je druga operacija morala biti ranije izvedena, pa je istraživanje prekinuto (40). Učinkovitost bazedoksifena tek treba istražiti na ljudima.

#### **9.1.6.5. Blokatori TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  je proupalni citokin koji je uključen u patogenezu endometrioze te su njegove razine u peritonealnoj tekućini žena s endometriozom povišene i u korelaciji sa stadijem bolesti. Infliksimab, monoklonsko protutijelo koje blokira TNF- $\alpha$ , i etanercept, protein sa sposobnošću neutralizacije TNF- $\alpha$ , aktivno se proučavaju kao terapijska opcija u endometriozu (21). U životinjskim modelima uspjeli su reducirati broj i veličinu endometriotskih implantata, uz smanjenje razine upalnih citokina (41). Infliksimab je ispitivan u ljudi u usporebi s placebom, međutim, nije se pokazao učinkovitim u smanjenju boli (42). Potrebna su dodatna istraživanja o mogućnosti uporabe ovih lijekova u endometriozu.

#### **9.1.6.6. Antiangiogenetski čimbenici**

Neoangiogeneza je neophodna za inicijaciju, rast, invaziju i ponovnu pojavu endometrioze. Istraživanja su pokazala da endometriotske lezije izlučuju faktore angiogeneze poput vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) te da se oni nalaze u peritonealnoj tekućini žena s endometriozom. Širok raspon sredstava protiv angiogeneze ispituje se kao potencijalni lijek za endometriozu. TNP-470 (analog

antibiotika fumagilina), endostatin (proteolitički fragment kolagena s endogenom antiangiogenetskom aktivnosti), angineks (sintetski peptid koji zaustavlja rast krvnih žila i inducira apoptozu) i anti-VEGF protutijelo bevacizumab ispitivani su na životinjskom modelu gdje su se pokazali uspješnim u smanjenju veličine endometriotskih lezija, međutim, još uvijek nema podataka o ispitivanjima na ljudima (21).

Dopaminergički agonisti kabergolin i kvinagolid također pokazuju antiangiogena svojstva. Pokazali su se učinkovitim u inhibiranju angiogeneze i smanjenju veličine endometriotskih lezija u miša (43). Kvinagolid je u istraživanju kod pacijentica oboljelih od hiperprolaktinemije povezane s endometriozom doveo do smanjenja VEGF i VEGF-2 te pokazao protuupalne učinke na endometriotske lezije (44).

#### **9.1.6.7. Gama ligandi receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (PPAR- $\gamma$ )**

PPAR- $\gamma$  ligandi imaju protuupalna svojstva i smanjuju sintezu estrogena inhibirajući enzim aromatazu. Uspješno su inhibirali proliferaciju i smanjili vaskularizaciju endometriotskih lezija u eksperimentalnom modelu, utječući na ekspresiju faktora angiogeneze VEGF (38). Rosiglitazon i pioglitazon kao predstavnici ove skupine lijekova ispitivani su na životinjskom modelu, gdje su smanjili veličinu endometriotskih lezija u usporedbi s placebom (45). Međutim, rosiglitazon je povezan s povećanim rizikom od infarkta miokarda i smrti uzrokovane kardiovaskularnim uzrocima, što je dovelo do prekida kliničkih ispitivanja mogućnosti liječenja boli povezane s endometriozom (46).



#### **9.1.6.8. Statini**

Statini su lijekovi koji se koriste u terapiji hiperkolesterolemije te se zbog svojih protuupalnih, antiangiogenetskih i antioksidativnih svojstava razmatra moguća uloga u liječenju endometrioze. Atorvastatin, simvastatin, mevastatin i lovastatin su se u eksperimentalnom in-vitro i životinjskom modelu pokazali uspješnim u inhibiciji upalnih i angiogenetskih gena, u povećanoj ekspresiji protuupalnih gena, te je atorvastatin uspješno smanjio endometriotske lezije u štakorskom modelu (47,48). Simvastatin je u drugom istraživanju izazvao smanjenje količine matriks metaloproteinaze te broj i veličinu endometriotskih lezija u miša (49). Statini bi se potencijalno mogli koristiti kao još jedna terapijska opcija, no potrebno je provesti klinička ispitivanja.

#### **9.1.6.9. Pentoksifilin**

Pentoksifilin se koristi u liječenju intermitentnih klaudikacija zbog svog učinka na poboljšanje vaskularne opskrbe u stenotičnim arterijama inhibiranjem enzima fosfodiesteraze. Također suprimira TNF- $\alpha$ , tako potiskujući oslobađanje upalnih medijatora (21). U mišjim modelima endometrioze bio je uspješan u smanjenju veličine lezija i poboljšanju plodnosti (50). Ispitivanja na ljudima su ograničena, te je meta-analiza pokazala da nije bilo značajnog poboljšanja u zdjeličnoj boli i stopama kliničke trudnoće (51), stoga se pentoksifilin zasad ipak ne preporučuje za rutinsku primjenu.

#### **9.1.6.10. Inhibitori matriks metaloproteinaze**

Matriks metaloproteinaze su endopeptidaze uključene u degradaciju i rekonstrukciju ekstracelularnog matriksa te su važni u mnogim fiziološkim i patološkim procesima poput implantacije embrija, cikličke razgradnje endometrija te

endometrioze. Poremećena regulacija matriks metaloproteinaze jedan je od čimbenika razvoja endometrioze. Tkivni inhibitor matriks metaloproteinaze (TIMP) ONO-4817 ispitivan na mišjem modelu pokazao se uspješnim u inhibiciji progresije adenomioze (52). Moguće nuspojave prekomjerne aktivnosti TIMP-a odnose se na reprodukciju; naime, primjena je povezana s reproduktivnim abnormalnostima poput manjeg broja folikula jajnika te promijenjenih zigota (53).

## **9.2. Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje endometrioze uglavnom je konzervativno budući da su pacijentice većinom žene reproduktivne dobi. Iznimke su slučajevi vrlo proširene endometrioze, dob više od 40 godina uz dovršenu reprodukciju kada se može izvesti radikalna operacija odstranjenja maternice i adneksa.

Kirurški zahvati većinom se izvode laparoskopski, budući da taj pristup nosi manje postoperativnih komplikacija i brži oporavak. Laparotomiji se pristupa kod postojanja opsežnih i čvrstih priraslica koje se ne mogu odstraniti laparoskopski, posebice crijevnih priraslica, kod endometrioma promjera većeg od 4 cm u mlađih žena, endometrioze rektovaginalnog septuma i struktura u širokoj svezi (plica lata), duboke zdjelične endometrioze te kod provođenja presakralne neurektomije s ciljem uklanjanja zdjelične boli.

Kirurškim se liječenjem uspijeva trajno smanjiti proširenost endometrioze po AFS-skali i postiže se trajnije smanjenje boli, smanjenje stope recidiva te se poboljšavaju reproduktivne sposobnosti.

Dodatni kirurški postupci koji se provode s ciljem uklanjanja zdjelične boli uključuju laparoskopsku ablaciju živaca maternice (LUNA), prilikom čega se provodi

rezanje osjetilnih živčanih vlakana koja prolaze kroz uterosakralni ligament, te presakralna neurektomija (3).

### **9.3. Kombinirano liječenje**

Kombinacija medikamentoznog i kirurškog liječenja provodi se preoperativno GnRH agonistima tijekom 3 mjeseca, kada dolazi do smanjenja veličine i opsega lezija, omekšavanja adhezija što nadolazeću operaciju čini lakše izvedivom i potpunijom. Postoperativna hormonska terapija indicirana je u slučaju nemogućnosti potpunog kirurškog odstranjenja lezija, što također smanjuje pojavnost recidiva (2).

### **9.4. Liječenje smanjene plodnosti**

Dokazano je da medikamentozno liječenje I. i II. stupnja endometrioze nema značajnijeg učinka na poboljšanje plodnosti, dok elektro- i laserska ablacija ektopičnih lezija I. i II. stupnja povećava ukupnu stopu trudnoća. Viši stupnjevi bolesti bolje odgovaraju na kiruršku intervenciju u pogledu poboljšanja mogućnosti zanošenja.

Postupci potpomognute reprodukcije provode se s ciljem ostvarenja reproduktivnog potencijala te uključuju izvantjelesnu oplodnju, prijenos gameta u jajovod te inseminaciju uz kontroliranu superovulaciju. Ovi postupci poboljšavaju trenutnu stopu zanošenja, međutim, dugoročno ne poboljšavaju plodnost budući da ne vode računa o samoj bolesti, već samo o njejoj posljedici smanjene plodnosti (3).

## 10. ZAKLJUČAK

Endometrioza je kronična bolest žena reproduktivne dobi koja se klinički manifestira zdjelničnom boli, dismenorejom, dispareunijom te smanjenom plodnosti. Dijagnoza je često produljena i otežana zbog nespecifičnih simptoma, terapija je dugotrajna te su stope recidiva visoke, što utječe na ekonomsku opterećenost zdravstvenog sustava. Terapijske opcije koje uključuju medikamentozno hormonsko i nehormonsko liječenje, kirurško liječenje te kombinirano liječenje, uspješne su u poboljšavanju simptoma bolesti, smanjenju boli te poboljšanju kvalitete života. Medikamentozno liječenje uglavnom se bazira na promjeni stvaranja ili načina djelovanja spolnih hormona, pa s tim povezane brojne nuspojave ograničavaju dugotrajnu upotrebu. Kirurško liječenje djelomično poboljšava trenutačnu stopu zanošenja, međutim, dugotrajno ne rješava problem smanjene plodnosti, pa se takvim pacijenticama predlažu metode potpomognute reprodukcije. Ograničenja trenutnih terapijskih opcija potiču istraživanja novih terapijskih metoda koje bi bile uspješne u poboljšanju simptoma, uklanjanju lezija, smanjenju stope recidiva, uz minimalne nuspojave i prihvatljivu cijenu. Aktivni rad u tom području doveo je do pronalaska učinkovitih skupina lijekova u liječenju endometrioze od kojih se neke klinički primjenjuju, dok druge još čeka faza kliničkih ispitivanja u budućnosti koja bi mogla pokazati potencijalnu uspješnost i pronalazak univerzalnog lijeka za endometrioza.

## 11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Marini Šprem Goldštajn, na uloženom vremenu, trudu i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, roditeljima i bratu, na konstantnoj podršci, razumijevanju i vjerovanju u mene kroz sve godine studija.

Hvala svim mojim prijateljima na druženju, strpljenju, poticanju i podršci, bez njih studentski život ne bi bio potpun.

## 12. LITERATURA

1. Mescher AL, Junqueira LC. Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
2. Padubidri V, Daftary SN. Shaw's Textbook of Gynaecology. 16th ed. New Delhi: Reed Elsevier India Private Limited; 2015.
3. Šimunić i sur. V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
4. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 May 17];6(1):34–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276652>
5. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence- based Treatments. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2019 May 17];1127(1):92–100. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1434.007>
6. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2019 May 17];20(10):2698–704. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/20/10/2698/603564/ESHRE-guideline-for-the-diagnosis-and-treatment-of>
7. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis [Internet]. Vol. 98, *Fertility and Sterility*. NIH Public Access; 2012 [cited 2019 May 14]. p. 511–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819144>
8. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 May 15];1127:106–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443337>
9. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 May 16];17(2):159–70. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article->

lookup/doi/10.1093/humupd/dmq042

10. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2019 May 17];65(2):299–304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216580893?via%3Dihub>
11. Bray-Beraldo F, Pereira A, Gazzo C, Santos M, Lopes R. Surgical Treatment of Intestinal Endometriosis: Outcomes of Three Different Techniques. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Jul 27 [cited 2019 May 17];40(07):390–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949818>
12. Imasogie DE, Agbonrofo PI, Momoh MI, Obaseki DE, Obahiagbon I, Azeke AT. Intestinal obstruction secondary to cecal endometriosis. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 May 17];21(8):1081–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30074015>
13. Watanabe Y, Ozawa H, Uematsu K, Kawasaki K, Hideyuki N, Kobashi Y. Hydronephrosis due to ureteral endometriosis treated by transperitoneal laparoscopic ureterolysis. *Int J Urol* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2019 May 17];11(7):560–2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-2042.2004.00828.x>
14. Grigore M, Socolov D, Pavaleanu I, Scripcariu I, Grigore AM, Micu R. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Med Ultrason* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2019 May 17];19(4):430. Available from: <https://medultrason.ro/medultrason/index.php/medultrason/article/view/1248>
15. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: New observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2019 May 17];100(2):164–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397894545>
16. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 May

- 21];27(9):2698–711. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/des234>
17. Chen Y, Zhu H-L, Tang Z-W, Neoh KH, Ouyang D-F, Cui H, et al. Evaluation of Circulating Endometrial Cells as a Biomarker for Endometriosis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2017 Oct 5 [cited 2019 May 21];130(19):2339–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28937041>
  18. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe K, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynakol* [Internet]. 2005 Sep 29 [cited 2019 May 22];127(05):275–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2005-836904>
  19. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2019 May 22];94(5):1609–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028209037145>
  20. American Society for Reproductive AS for R, Groff T, Society TAF, Society TAF, Adamson G, Frison L, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* [Internet]. 1997;67(5):817–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502829781391X>
  21. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 24];60(3):485–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28590310>
  22. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 May 25];110(1):137-152.e1. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30265-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30265-6/fulltext)
  23. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Jul 3 [cited 2019 May 24];292(1):37–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-015-3641-1>



24. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 24];5(5):CD001019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786828>
25. Gezer A, Oral E. Progestin Therapy in Endometriosis. *Women's Heal* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2019 May 25];11(5):643–52. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2217/whe.15.42>
26. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2019 May 25];74(1):24–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820000577X>
27. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2019 May 25];77(1):52–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820102951X>
28. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis — a pilot study. *Contraception* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 May 26];79(1):29–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782408003995>
29. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 May 27];17(4):359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976541>
30. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2019 May 27];20(7):1993–8. Available from:

<http://academic.oup.com/humrep/article/20/7/1993/2356569/Randomized-clinical-trial-of-a>

31. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Dec 8 [cited 2019 May 28];(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
32. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, et al. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 May 28];126(3):617–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181088>
33. Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2019 May 28];(4). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000068.pub2>
34. Godin R, Marcoux V. Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 May 28];37(12):1098–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637082>
35. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2019 May 30];6(5):413–8. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/6.5.413>
36. Słopień R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz menopauzalny = Menopause Rev* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 May 31];15(1):43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27095958>
37. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison G, Khan K. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2019 May 31];115(7):818–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471->

0528.2008.01740.x

38. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2019 May 31];107(3):555–65. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139238>
39. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jul 25 [cited 2019 May 31];7(7):CD009881. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742263>
40. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 May 31];111(1):88–96. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165396>
41. Cayci T, Akgul EO, Gulcan Kurt Y, Ceyhan TS, Aydin I, Onguru O, et al. The levels of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in the rat endometriosis model. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2019 Jun 1];37(8):1041–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2010.01482.x>
42. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2008 Jun 20 [cited 2019 Jun 1];23(9):2017–23. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/den177>
43. Delgado-Rosas F, Gómez R, Ferrero H, Gaytan F, Garcia-Velasco J, Simón C, et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *REPRODUCTION* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Jun 2];142(5):745–55. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862695>
44. Gómez R, Abad A, Delgado F, Tamarit S, Simón C, Pellicer A. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated

- hyperprolactinemia. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Jun 2];95(3):882-888.e1. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028210027007>
45. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Mueller MD, Santi A, Fisseha S, et al. PPAR-gamma receptor ligand induces regression of endometrial explants in baboons: A prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 Jun 2];88(4):1108–19. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028207001082>
46. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2019 Jun 2];356(24):2457–71. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa072761>
47. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, Gungor T, Aksoy Y, Lordlar N, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Jun 2];20(2):291–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147264830900217X>
48. Sharma I, Dhawan V, Mahajan N, Saha SC, Dhaliwal LK. In vitro effects of atorvastatin on lipopolysaccharide-induced gene expression in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2019 Jun 2];94(5):1639-1646.e1. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820903859X>
49. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jul [cited 2019 Jun 2];94(7):2489–94. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366846>
50. Perelló M, González-Foruria I, Castillo P, Martínez-Florensa M, Lozano F, Balasch J, et al. Oral Administration of Pentoxifylline Reduces Endometriosis-Like Lesions in a Nude Mouse Model. *Reprod Sci* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2019 Jun 2];24(6):911–8. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719116673198>
51. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan 18 [cited 2019 Jun 2];(1). Available

from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007677.pub3>

52. Mori T, Nakahashi K, Kyokuwa M, Yamasaki S, Nagasawa H. A matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, retards the development of mammary tumor and the progression of uterine adenomyosis in mice. *Anticancer Res* [Internet]. 2002 [cited 2019 Jun 2];22(6C):3985–8. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/12553022>
53. Attar R, Attar E. Experimental Treatments of Endometriosis. *Women's Heal* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2019 May 31];11(5):653–64. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2217/whe.15.51>

### **13. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 18.11.1993. godine u Čakovcu. Osnovnu školu završila sam u Prvoj osnovnoj školi Čakovec, nakon čega sam upisala Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec. 2013. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstratorica na katedri za Anatomiju u akademskim godinama 2014./2015. i 2015./2016., te sam od druge godine studija aktivni član Međunarodne uduge studenata medicine Hrvatske CroMSIC, u sklopu čega sam volontirala na brojnim aktivnostima u svrhu prevencije i promicanja zdravlja. Aktivno se služim engleskim jezikom, uz poznavanje osnova njemačkog jezika.