

# Medikamentozno liječenje endometrioze

---

Lovrenčić, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:369746>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Lovrenčić**

# **Medikamentozno liječenje endometrioze**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Vladimir Banović, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AFS – Američko udruženje za plodnost (engl. *American fertility society*)

ASMR – Američko udruženje za reproduktivnu medicinu (engl. *The American Society for Reproductive Medicine*)

ESHRE – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

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

T-stanice – T-limfociti, nositelji stanične imunosti

NK-stanice – stanice ubojice, nositelji stanične imunosti (engl. *natural killer cells*)

IL-1, 6, 8 – interleukin

TNF – faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)

VEGF – faktor rasta endotelnih stanica krvnih žila (engl. *vascular endothelial growth factor*)

GnRH – hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotropin releasing hormone*)

COCs – kombinirani peroralni kontraceptivi (engl. *combined oral contraceptives*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti inflammatory drugs*)

COX-1, COX-2 – ciklooksigenaza (engl. *cyclooxygenase*)

LH – luteinizacijski hormon (engl. *luteinizing hormone*)

FSH – folikul-stimulirajući hormon (engl. *follicle-stimulating hormone*)

MDPA – medroksiprogesteron acetat (engl. *medroxyprogesterone acetate*)

NETA – noretisteron-acetat (engl. *norethisterone acetate*)

IUS – intrauterini sistem (engl. *intrauterine system*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

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

SERM – selektivni modulatori estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor modulators*)

PPAR-g – gama ligand receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*)

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

## SADRŽAJ:

|   |    |
|---|----|
| SAŽETAK.....  | 6  |
| SUMMARY .....   | 7  |
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 2. ETIOLOGIJA.....  | 2  |
| 3. PATOGENEZA.....  | 2  |
| 4. PATOHISTOLOGIJA.....                                       | 4  |
| 5. KLINIČKA SLIKA.....  | 5  |
| 6. DIJAGNOZA .....  | 7  |
| 7. KLASIFIKACIJA .....  | 9  |
| 8. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA.....                           | 11 |
| 9. LIJEČENJE .....  | 12 |
| 9.1.  Medikamentozno liječenje.....                           | 13 |
| 9.1.1.  NSAID.....  | 14 |
| 9.1.2.  Gestageni (progestini) .....                          | 15 |
| 9.1.3.  Kombinirani peroralni kontraceptivi (COCc).....       | 16 |
| 9.1.4.  GnRH agonisti.....                                    | 18 |
| 9.1.5.  GnRH antagonisti .....                                | 19 |
| 9.1.6.  Inhibitori aromataze.....                             | 19 |
| 9.1.7.  Danazol.....  | 20 |
| 9.1.8.  Selektivni modulatori progesteronskih receptora ..... | 21 |
| 9.1.9.  Selektivni modulatori estrogenskih receptora .....    | 21 |
| 9.1.10.  Terapija budućnosti .....                            | 22 |
| 9.2.  Kirurško liječenje .....                                | 24 |
| 9.3.  Kombinirano liječenje .....                             | 25 |
| 9.4.  Liječenje umanjene plodnosti.....                       | 26 |
| ZAKLJUČAK .....   | 28 |
| ZAHVALE .....   | 29 |
| POPIS LITERATURE .....  | 30 |

## SAŽETAK

### Medikamentozno liječenje endometrioze

Jelena Lovrenčić

Endometrioza je kronična bolest žena reproduktivne dobi koja se klinički manifestira dismenorejom, dispareunijom i smetnjama plodnosti. Dijagnoza se postavlja nakon kliničkog i ultrazvučnog pregleda, a u nekim slučajevima su potrebne laparoscopska vizualizacija i biopsija lezije. Trenutne mogućnosti liječenja uključuju medikamentozno, kirurško i kombinirano liječenje, dok se neplodnost vezana uz endometriozu liječi metodama potpomognute reprodukcije. Farmakološko liječenje se uglavnom bazira na hormonima koji dovode do stanja hipoestrinizma, kao što su gestageni, oralna hormonska kontracepcija i analozi gonadotropin-otpustajućeg hormona, koji imaju supresivno, ali ne i kurativno djelovanje. Kirurško liječenje se provodi kod endometrioze refraktorne na lijekove te kod opsežnijih lezija, većinom laparoscopski, kako bi se očuvala reproduktivna sposobnost pacijentica. Postoje podijeljena mišljenja oko pristupa liječenju endometrioze, te davanja prednosti medikamentnim ili kirurškim metodama. Sve se više naglašava važnost očuvanja intaktnosti zdjeličnog peritoneuma te očuvanje ovarijske rezerve.

Ključne riječi: endometrioza, liječenje, medikamentozno liječenje

## SUMMARY

### Medicamentous treatment of endometriosis

Jelena Lovrenčić

Endometriosis is a chronic disease affecting women of reproductive age that manifests with dysmenorrhea, dyspareunia and fertility disorders. Diagnosis is based on clinical and ultrasound examination, whereas in some of the cases, laparoscopic visualization and biopsy of the lesion are required. Current treatment options include pharmacotherapy, surgery, and combined therapy. Infertility associated with endometriosis is treated with assisted reproduction methods. Pharmacotherapy refers to hormones, such as gestagens, oral hormonal contraception, and gonadotropin-releasing hormone analogs, which have suppressive but not curative effects. Surgical treatment is performed in cases of medication refractory disease and extensive lesions. In order to preserve the patient's reproductive ability, laparoscopic approach is used most often. There are divided opinions about medicamentous or surgical treatment, but an importance of maintaining the integrity of the pelvic peritoneum and preserving ovarian reserves, stays mutual.

Keywords: endometriosis, treatment, medicamentous treatment



## 1. UVOD

Endometrioza je kronična bolest očitovana prisutnošću ektopičnog tkiva endometrija koje ima histološke značajke normalnog endometrija (žlijezde, stroma, hemosiderinom ispunjeni makrofagi) uz dokaz stanične aktivnosti i razvoja, praćene stvaranjem priraslica i ometanjem normalnih fizioloških procesa. (1) Smatra se jednom od najčešćih benignih ginekoloških bolesti u premenopauzalnih žena sa prevalencijom od 10 do 15 %. U neplodnih se žena prevalencija kreće oko 30%, dok se kao uzrok sindroma zdjelične boli nalazi u oko 45% žena. (2)

Iako endometrioza može biti asimptomatska, najčešće se prezentira kao kronični upalni poremećaj koji smanjuje kvalitetu života. Simptomatologija ovisi o smještaju lezije, a ponajprije se očituje kao bol u vidu dismenoreje, dispareunije i smetnjama plodnosti. Najčešće sijelo endometrioma su jajnici, u kojima se zbog prisutnosti funkcionalnog tkiva te mjesečnog krvarenja mogu naći tzv. čokoladne ciste. (3) Temeljni je dijagnostički postupak neposredna vizualizacija lezija laparoskopskom, uz potvrdu biopsijom i patohistološkom analizom.

Zbog molekularnih razlika između eutopičnog endometrija i endometrijskih lezija, liječenje i dalje predstavlja izazov. Trenutno se koriste kirurško, medikamentozno i kombinirano liječenje s ciljem smanjenja proširenosti bolesti, redukcije ili otklanjanja boli te poboljšanjem reproduktivskih svojstava. (4)

Cilj ovog rada je ukazati na najnovije preporuke u kirurškom i medikamentoznom liječenju endometrioze, s obzirom na njihove prednosti i nedostatke, s naglaskom na očuvanje ovarijske rezerve.

## 2. ETIOLOGIJA

Postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju nastanak endometrioze. Prema najranijoj, Mayerovoj teoriji, endometrioza nastaje metaplazijom celomskog epitela zdjeličnog peritoneuma, iako nije poznato što potiče metaplaziju.

U današnje je doba najbolje prihvaćena Samsonova implantacijska teorija koja nastanak endometrioze tumači retrogradnim refluksom krvi i endometriotskih čestica tijekom menstruacije, budući da u više od 90% žena dolazi do refluksa menstruacijske krvi u trbušnu šupljinu.

Postavljena je i teorija o autoimunoj naravi bolesti, a kako postoji veća vjerojatnost za oboljevanje unutar krvnih srodnica, smatra se da se radi o poligenskom, multifaktorskom nasljeđivanju. (1)

## 3. PATOGENEZA

Trenutno je među strukom prihvaćeno etiološko načelo stvaranja primarnog endometriotskog implantata iz čestica endometrija koje menstrualnim refluksom dospijevaju na zdjelični peritonej.

Mogući razlozi i mehanizmi nastanka primarnog endometriotskog implantata:

1. Količina i učestalost retrogradnog krvarenja

2. Disperistaltika maternice
3. Funkcionalna abnormalnost endometrijskih stanica
4. Oslabljen zdjelični imuno-upalni odgovor
5. Pojačana lokalna angiogeneza
6. Stanje zdjeličnog peritoneuma
7. Adherencija - integrini, kadherini
8. Proteoliza izvanstaničnog matriksa
9. Rast i migracija

Primijećeno je da žene s endometriozom imaju puno jači, obilniji i učestaliji refluks tijekom menstruacije. Međutim, dolazak endometrijskih stanica u zdjelicu ovisi i o poremećaju peristaltike maternice koji i u razdoblju bez menstruacije izbacuje endometrijske stanice u zdjelicu. Reaktivne karakteristike zdjeličnog okruženja ovise o strukturnoj intaktnosti peritoneuma, te o lokalnim i općim imunološkim okolnostima. Stanice ektopičnog endometrija su puno otpornije na apoptozu i imunološki posredovano izlučivanje. U stromi ektopičnog endometrija dolazi do lokalne aromatizacije androgena u estrogene, promjene u sadržaju proteolitičkih enzima i pojedinih čimbenika rasta. Do izražaja dolazi i selektivna uloga lokalnog zdjeličnog okruženja, kako pri samoj implantaciji tako i pri njegovom daljnjem napredovanju ili propadanju. Tako u zdjelici dolazi do diskretnog povećanja peritonealne tekućine, te raste sadržaj aktiviranih makrofaga. U bolesnica sa endometriozom se smanjuje stanična imunost, smanjen je broj T-stanica, dolazi do neispravne aktivacije NK-stanica, a samim tim i njihovog citotoksičnog učinka. Moguće je pronaći povećan broj makrofaga i leukocita oko endometrijskog implantanta kao i u peritonealnoj tekućini. Te stanice izlučuju citokine i čimbenike rasta poput IL-1, 6, 8 (engl. *interleukin*), TNF (engl.

*tumor necrosis factor*), VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) čiji je krajnji učinak proliferacija implantanta s povećanom vaskularnom opskrbom. (5)

Implantacija počinje adherencijom u kojoj glavnu ulogu imaju adherini i kadherini kao i potencijalna oštećenja peritoneja. Nakon toga dolazi do proteolize izvanstaničnog matriksa te rasta, širenja i migracije lezije. Ektopičnom endometriju s diferenciranim žlijezdama i stromom je većinom za daljni razvoj potreban estrogen koji nije bio neophodan pri stvaranju primarnog implantata. Tkivo ektopičnog endometrija sudjeluje u reaktivnom imuno-upalnom odgovoru zdjelice okruženja stvaranjem antiendometrijskih protutijela i smanjenjem staničnog imuniteta ektopičnog endometrija. Već samo stvaranje primarnog implantata može dovesti do oštećenja mezotela, ali isti učinak može nastati prilikom imunološke reakcije za njegovo uklanjanje. U tom reaktivnom okruženju može doći i do izlučivanja aktivatora metaplazije celomskog epitela. (1)

#### **4. PATOHISTOLOGIJA**

Osnovni patološki oblik u endometriozi su endometriomi, koje se zbog prisutnosti funkcionalnog tkiva i mjesečnog krvarenja nazivaju još i čokoladne ciste. Endometrijske ciste na jajniku rastu s površine, tj. nastaju invaginacijom njegova korteksa na mjestu prirastanja primarnog implantata. Druga teorija govori da se peritonealni mezotel, koji oblaže jajnik, može diferencirati u endometrijski epitel i invaginacijom stvoriti endometrijsku cistu - teorija metaplazije. Proces formiranja endometrioma povezuje se i ovulacijom, uz mogućnost urastanja endometrijskog tkiva u hemoragični korpus luteum do nastanka endometrioma. (4)

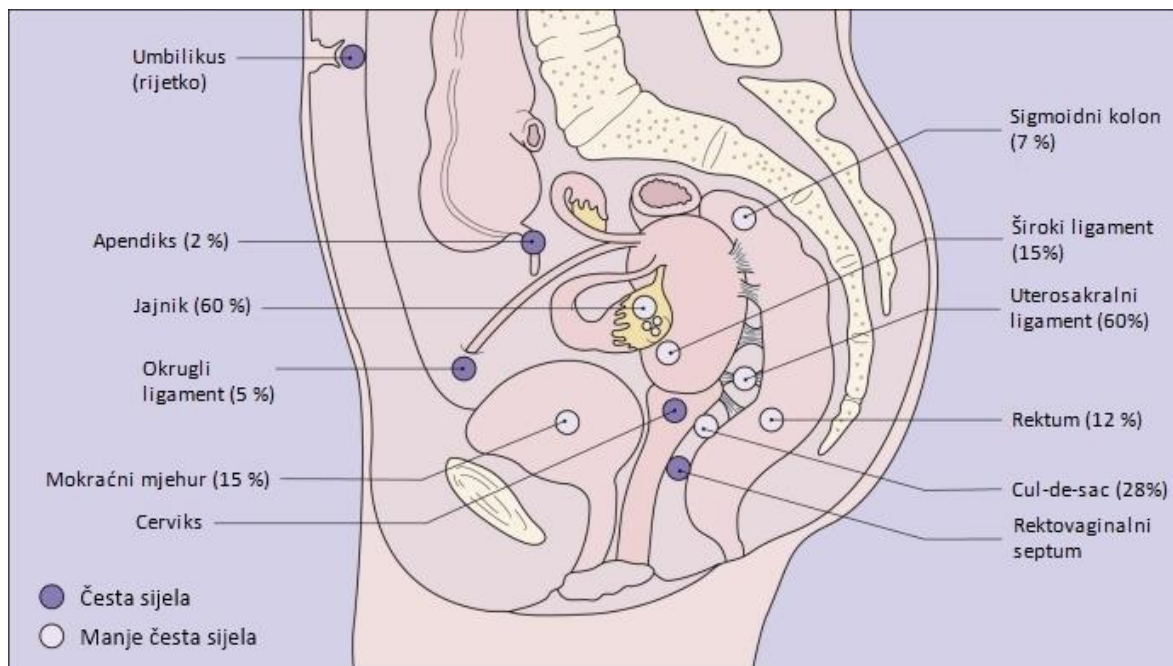
Makroskopski izgled ovisi o položaju lezije, te koliko ona traje. Uočeno je da se u mlađih žena češće javljaju nepigmentirane lezije koje su slabo vaskularizirane i niskog stupnja mitoze, potom crvene jako vaskularizirane s visokim stupnjem mitoze, koje s vremenom prelaze u tamnoplave i crne lezije okužene fibrozom. Endometrijske ciste mogu narasti i do 15 centimetara u promjeru sa čvrstom, debelom, glatkom ili neravnom površinom. Šupljina je ciste obično ispunjena dijelom polutekućom, a dijelom zgrušanom i razgrađenom krvi čokoladnog izgleda. Pri postojanju izrasline unutar šupljine, potrebno je napraviti patohistološku analizu zbog mogućnosti razvoja zloćudnog procesa.

Mikroskopski je endometrioza obilježena nakupinama žlijezda okruženih endometrijskom stromom, koje su izgleda kao i eutopični endometrij. Često se nalaze hemolizirana krv i makrofagi koji fagocitiraju razorene eritrocite, a mogu biti prisutni i limfociti te druge upalne stanice. U endometriotičnom se žarištu mogu razviti i hiperplazija i zloćudni tumori, no takve su novotvorine rijetkost. (6) Posebnu histološku sliku nodularne proliferacije fibromuskularnog tkiva iskazuje endometrioza u potpornim strukturama zdjelice te vezivnom i mišićnom tkivu uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma.

## **5. KLINIČKA SLIKA**

Unatoč svojoj visokoj prevalenciji, endometrioza je i dalje slabo shvaćena bolest. Dosadašnje studije pokazale da ne postoji povezanost između proširenosti bolesti i njene simptomatologije, dok novija istraživanja ukazuju na moguću povezanost težine kliničke slike s dubinom infiltracije endometrijske lezije, a manje s veličinom ciste. (7) Klinička slika ovisi o smještaju implantata, iako je velik dio žena asimptomatski ili pak mogu imati slabije

izražene simptome. Kao što je vidljivo na *Slici 1.*, osim u jajnicima, endometriomi se češće javljaju u stražnjoj i prednjoj eskavaciji, širokim ligamentima i uterosakralnim ligamentima, u jajovodima, sigmoidnom kolonu te u apendiksu. (8)



Slika 1. Česta i manje česta sijela ekstrauterine endometrioze. Podaci u zagradama prikazuju približnu vjerojatnost afekcije organa ili strukture. (Preuzeto i prilagođeno iz reference 8)

Prema Oats i Abraham(2017), str. 286

Najčešći simptom u endometriozu je bol koja se javlja kao sekundarna dismenoreja ili duboka dispareunija, dishezija tj. bolno pomicanje crijeva i kronična abdominalna bol udružena sa smetnjama reprodukcije. Bol ne mora biti vezana uz ciklička zbivanja i može biti difuzna, neodređena karaktera. Smatra se kako u nastanku boli najvažniji učinak ima kronična upala i lučenje lokalnih i sistemskih proupalnih citokina, a dugotrajna izloženost može dovesti do periferne senzibilizacije koju karakterizira hiperalgezija, centralna senzitivizacija i miofascijalna bol. Stoga je važno spriječiti perifernu senzibilizaciju liječenjem simptoma boli, međutim dosadašnja istraživanja su pokazala da kirurška intervencija može dovesti do centralne osjetljivosti i zapravo pogoršati kliničku sliku. (9)

Kliničkim pregledom moguće je naći palpabilne čvoriće u Douglasovom prostoru (cul-de-sac), u području uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma kao i bol pri pomicanju maternice te bolna uvećanja adneksa. Zbog adhezija cul-de-saca maternica može biti fiksirana i u retroverziji.

## **6. DIJAGNOZA**

Nezaobilazni početak u postavljanju dijagnoze su kvalitetna anamneza i klinički pregled spolnih organa. Pri pregledu je važno obratiti pozornost na uterosakralne ligamente, rektovaginalni septum, povećanost i fiksaciju adneksa kao i na bolnost maternice pri pomicanju. Preporuča se vaginalni pregled nadopuniti rektalnim.

Ultrasonografija se koristi u dijagnosticiranju oblika, veličine i smještaju endometrioma, kao i u diferencijalnoj dijagnozi kronične abdominalne boli. Endometriomske su lezije na ultrazvučnom nalazu vidljive obično kao unilokularne ciste s homogenom,

niskorazinskom ehogenacijom tekućine (ground glass izgled) i slabim vaskularnim protokom.

(4) Rektalni ultrazvučni pregled se koristi uz vaginalni u dijagnozi cističnog oblika rektovaginalne endometrioze.

Od serumskih biljega se u dijagnozi najviše rabi CA-125 (engl. *cancer antigen 125*).

Ranije se smatralo da marker korelira sa stupnjevima bolesti, ali novija su istraživanja pokazala da je zbog niske osjetljivosti i specifičnosti u pogledu postavljanja granične vrijednosti, ograničena njegova dijagnostička i klinička primjenjivost. (10) CA-125 je fiziološki povišen u perimenstruacijskom razdoblju, patološki u upalama i neogenezi, a koristan je u praćenju bolesti i rezultatima liječenja.

Temeljni je dijagnostički postupak i dalje neposredna vizualizacija endometriotskih lezija laparoskopom, iako se sve više traga za neinvazivnim dijagnostičkim metodama. Eksplorativna laparoskopija radi se neposredno nakon menstruacije, a ako se ponavlja, potrebno ju je uskladiti s fazom ciklusa u kojoj je provedena prethodna. Vizualizacijom je moguće uočiti raznolike lezije: nepigmentirane, crvene, crnoplave, smeđe, žute, bijele te atipične u obliku mrlja, polipa, cista, fibroza, adhezija, džepova, hipervaskularizacija. Definitivna se dijagnoza postavlja nakon biopsije i patohistološke analize, ako nije jasna iz same vizualizacije.



## 7. KLASIFIKACIJA

Potreba za uspoređivanjem dijagnostičkih prediktivnih elemenata bolesti, uvjetovala je stvaranje jedinstvene klasifikacije.

Američko udruženje za plodnost (AFS, engl. *American fertility society*) je još 1985. osmislilo klasifikaciju koja uključuje podatke o zahvaćenosti peritoneuma, jajnika i jajovoda endometriozom, gustoći priraslica, dubini prodora endometriomske lezije, obliteraciji Douglasova prostora. Svaki od navedenih parametra se obilježava određenim brojem bodova. Zbroj bodova od 1 do 5 se smatra minimalnom endometriozom, od 6 do 15 blagom, od 16 do 40 umjerenom, a zbroj bodova veći od 40 jakim endometriozom.

Posljednja revizija klasifikacije bila je 1996. godine od strane ASMR-a (engl. *The American Society for Reproductive Medicine*), ali i dalje ima svoje limitacije. Sistem nije u korelaciji sa simptomima dismenoreje i dispareunije ili neplodnosti, ali ima svoju vrijednost u bilježenju operativnih nalaza i možda u usporedbi rezultata različitih terapija. (11)

Za novu klasifikaciju se predlaže sveobuhvatniji pristup koji u obzir uzima boju, brojnost, dubinu lezije, promjer endometrioma, vrstu i lokaciju priraslica, histološku analizu, sustav bodovanja zdjelične boli kao i odnos boli prema tipu lezije. Postoji potreba i za uvođenjem petog stupnja, stupnja inoperabilne endometrioze.

Tablica 1. Klasifikacija endometrioze prema ASMR (1996.) – AFS skor

<https://ivf.hr/wp-content/uploads/2017/08/gin-ENDOMETRIOZA.pdf>

| STADIJ (bodovi)            | Obilježja (izračunavaju se u bodovima)  |
|----------------------------|---|
| 1. stadij 0-5 (minimal)    | Minimalna bolest – nekoliko površinskih lezija  |
| 2. stadij 6-15 (mild)      | Blaga bolest – veći broj lezija, neke i dublje  |
| 3. stadij 16-40 (moderate) | Srednje izražena – brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije                                     |
| 4. stadij 41-70 (severe)   | Izražena bolest – brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometrioza u rekto-uterinom prostoru |

Postoje određeni suptipovi endometrioze koji bolje reagiraju na farmakološku ili kiruršku vrstu liječenja. Prema lokalizaciji, endometriozi još možemo podijeliti u: površinsku peritonealnu endometriozi, cističnu endometriozi jajnika (endometriome) i duboku endometriozi. Nije isključeno ni kombinirano pojavljivanje više suptipova istovremeno kod iste pacijentice.

Površinska peritonealna endometrioza je najčešći oblik bolesti, u kojoj endometrijske stanice involviraju peritoneum. Obilježena je tankim i plitkim lezijama koje se ne šire na područje ispod peritoneuma.

Sljedeći po učestalosti je cistični tip endometrije koji se razvija u jajnicima u obliku većspomenutih čokoladnih cisti. Pacijentice sa endometriomima jajnika nerijetko će imati i površinske ili duboke lezije negdje unutar zdjelice.

Najrjeđa od svih podvrsta je duboka endometrioza, definirana lezijama koje se nalaze najmanje 5 milimetara ispod površine peritoneuma tj ulaze u retroperitonealni prostor. (12)

## **8. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA**

Jedan od najizraženijih simptoma endometrioze je neplodnost. Epidemiološki se u bolesnica javljaju raniji nastup menarhe, kasniji nastup prve trudnoće, kraće dojenje, krvarenja su obilnija i produžena i općenito smanjen reprodukcijski potencijal. Smatra se da se neplodnost češće javlja u bolesnica sa teškom, uznapredovalom endometriozom. (5)

Čimbenici smanjene plodnosti kod endometrioze su:

1. mehanički ( tuboovarijski) - poremećaj oslobađanja oocite, promjenjena pokretljivost spermija, poremećaj oplodnje i prihvata embrija, poremećaj kontrakcije miometrija
2. imunološki
3. endokrinološki
4. ometanje transporta spermija
5. ometanje interakcije gameta

6. usporeno brazdanje zigote
7. smanjena receptivnost endometrija
8. povećana stopa gubitka trudnoće

Najjasniji su čimbenici mehaničke prirode s poremećajem tuboovarijskog odnosa, neprohodnošću jajovoda i opstruktivnim priraslicama.

Imunološki čimbenici još nisu toliko istraženi, ali smatra se da upalne stanice iz peritonealne tekućine smanjuju kvalitetu spermija i oocite, ali i imaju toksično djelovanje na embrio. (13) Upalni okoliš, kao i smanjeni motilitet jajovoda dovode do smanjenog transporta embrija. Zbog promjena u receptivnosti endometrija i imunoj reaktivnosti dolazi do bezuspješne implantacije i ranog spontanog pobačaja.

## 9. LIJEČENJE

Liječenje se u bolesnica sa endometriozom provodi sa ciljem smanjenja topografske proširenosti bolesti, smanjivanja ili otklanjanja boli i poboljšanjem reproduktivne sposobnosti. Evaluacija liječenja uključuje zbroj AFS-bodova nakon liječenja, pregledom i upitnik tablice boli, dok se reproduktivska mogućnost ocjenjuje kumulativnom stopom zanošenja u razdoblju do godine dana nakon provedena liječenja. U medikamentnom liječenju se ocjenjuju recidivi i popratne pojave liječenja.

Mogućnosti liječenja endometrioze:

1. medikamentno liječenje - gestageni, COCs (engl. *combined oral contraceptives*), danazol, analozi GnRH (engl. *gonadotropin-releasing hormone*), antagonisti GnRH, inhibitori aromataze, antiprogesteroni, antiestrogeni, antiangiogenici, modulatori izvanstaničnog matriksa

2. kirurško liječenje - laparoskopija, laparotomija
3. kombinirano liječenje - preoperativno medikamentozno, postoperativno medikamentozno

Strategija liječenja može biti simptomatska ili redukcijska što onda za posljedicu ima popravljavanje simptoma boli i neplodnosti.

### 9.1. Medikamentozno liječenje

Ranija iskustva su pokazala da je za početak farmakološkog liječenja potrebna dijagnoza eksplorativnom laparoskopijom, u nesigurnim slučajevima i patohistološka dijagnoza. U novije doba se sve više prelazi na empirijsko farmakološko liječenje, posebice u pacijentica koje su loši kirurški kandidati. Dokazano je da empirijska terapije može spriječiti napredovanje bolesti i odgoditi potrebu za invazivnim postupcima. (14)

Iako međunarodna tijela poput ASMR i ESHRE (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) zagovaraju empirijsko liječenje bez definitivne patohistološke dijagnoze, odustajanje od laparoskopije ostaje pitanje stalne rasprave.

U konvencionalnoj terapiji lijekovima koriste se NSAID (engl. *non-steroidal anti inflammatory drugs*), COC<sub>c</sub>, gestageni, GnRH agonisti i antagonisti te inhibitori aromataze. NSAID, COC<sub>c</sub> i progestini se smatraju prvom linijom u liječenju boli povezanom sa endometriozom, zbog najboljeg omjera učinka i nuspojava. Prednost progestina je što se mogu koristiti u stanjima u kojima je kontraindicirana estrogenska terapija, kao što su stanja s povećanim rizikom od tromboembolijskog incidenta ili raka dojke, ali njihova mana je da

nemaju kontracepcijski učinak. Endometrioza refraktorna na terapiju prve linije, liječi se GnRH agonistima i inhibitorima aromataze. (15)

### 9.1.1. NSAID

Bol je središnji simptom u endometriozu i često perzistira bez obzira na liječenje. Ona se javlja zbog višestrukih mehanizama koji uključuju nociceptivnu, upalnu komponentu kao i promjene u procesiranju periferne i centralne boli. Na percepciju boli također utječu faktori kao što su psihološki i fizički stres, te hormonski status. (16)

Nesteroidni protuupalni lijekovi predstavljaju prvu liniju liječenja dismenoreje, dispareunije i kronične zdjelčne boli, u kombinaciji sa hormonalnom terapijom. Učinak im se temelji na analgetičkom, antipiretičkom i u višim dozama, protuupalnom djelovanju. Usmjereni su na inhibiciju COX-1 i COX-2 (engl. *cyclooxygenase*), enzima koji kataliziraju nastanak prostanglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. Protuupalni efekt se temelji na inhibiciji prostaglandina E2, a zbog njegovih nižih koncentracija, dolazi i smanjene stimulacije aromataze u endometrijskim implantatima kao i nižih razina estrogena.

Njihova je prednost što efikasno djeluju na redukciju blage i umjereno jake boli, kao i njihova financijska dostupnost. S druge strane mogu se koristiti samo kao simptomatska terapija i ne blokiraju ovulaciju, pa nemaju kontraceptivni učinak. Ne postoje dokazi da je jedan NSAID učinkovitiji od drugog. Kod dugotrajnog korištenja povećavaju rizik od pojave gastrointestinalnih ulkusa, kardiovaskularnih incidenata, hipertenzije i akutnog bubrežnog zatajenja. (17)

### 9.1.2. Gestageni (progestini)

Gestageni ili progestini su lijekovi koje se koriste preko 40 godina, a djeluju kao mimikrici progesterona, uzrokujući stanje pseudogestacije. Djeluju na principu interferacije sa pulsatilnim lučenjem GnRH, i posljedično tome smanjuju sekreciju LH (engl. *luteinizing hormone*) i FSH (engl. *follicle-stimulating hormone*) iz hipofize. Izostankom ovulacije dolazi do stanja hipoestrinizma – inhibiraju se estrogenski receptori što se očituje kao sekrecijska pretvorba, decidualizacija i atrofija ektopičnog i eutopičnog endometrija. Ovi spojevi smanjuju ekspresiju metaloproteinaza iz matriksa, enzima za koje se smatra da su ključni za implantaciju i rast ektopičnih stanica endometrija.

Najpoznatiji predstavnici gestagena su medroksiprogesteron acetat (MDPA), dienogest, noretisteron acetat (NETA) koji se uzimaju peroralno. Dienogest, iako po sastavu 19-nortestosteron, zbog svoje cijanometilne skupine ima snažan antiandrogeni učinak. Antiestrogenski učinak je blaži, pa zato ne izaziva simptome i posljedice hipoestrinizma. Osim toga, djeluje i na redukciju aktivnosti makrofaga, IL, i TNF, kao i čimbenika angiogeneze, pa stoga ima protuupalno, antiproliferativno i antiangiogenetsko djelovanje. Smatra se da dienogest ima najjače djelovanje na eutopični i ektopični endometrij, tj njegov je uterotropni indeks 2-3 puta viši od ostalih gestagena. Dienogest djeluje na zdjeličnu bol, dismenoreju, dispareuniju, smanjuje proliferaciju i volumen endometrijskih lezija, što dovodi i do nižeg ASMR skora. Pogodan je za dugotrajno liječenje, a prednost mu je i što se ubrzo nakon prestanka primjene lijeka, uspostavljaju ovulacijski ciklusi i plodnost.

MDPA se može koristiti kao peroralna terapija, a postoji i u obliku parenteralnog depo preparata koji se primjenjuje svaka 3 mjeseca intramuskularno ili supkutano. Za punu učinkovitost potrebne su visoke doze lijekova, pa su i nuspojave češće. Taj odabir nije

pogodan za žene koje planiraju trudnoću, je je razdoblje za uspostavu ciklusa i ovulacije produženo. (18)

Alternativni načini primjene gestagena uključuju levonorgestrelski intrauterini sistem(IUS) ili supkutani implantat etonogestrela. Levonorgestrel je 19-nortestosteron koji, primijenjen lokalno, dovodi do atrofije i inaktivacije endometrija, a samim time i do hipomenoreje. Prikladan je za pacijentice koje ne planiraju trudnoći, a jednom intervencijom nudi mogućnost petogodišnjeg liječenja endometrioze. (2) Subdermalni implantati etonogestrela (Implanon) su se pokazali učinkovitim u liječenju simptoma boli u pacijentica s duboko infiltrirajućom endometriozom. (19)

Gestageni se koriste se kao empirijska terapija u žena sa kroničnom pelvičnom boli koje trenutno ne planiraju trudnoću, kao i kod žena s dijagnosticiranom endometriozom i rekurentnom boli.

Ovisno o vrsti gestagena, dozi i trajanju liječenja, javljaju se sekundarni učinci: neredovita krvarenja, osjetljivost dojki, retencija tekućine, edemi, povećanje tjelesne mase, akne, nadutost, depresija, promjene raspoloženja, negativne promjene lipidograma. Njihova je primjena kontraindicirana u akutnoj venskoj i arterijskoj trombozi, uznapredovalom dijabetesu, jetrenim i malignim bolestima.

### **9.1.3. Kombinirani peroralni kontraceptivi (COCC)**

Danas se kao peroralni kontraceptivi koriste pripravci koji sadrže estrogensku i progesteronsku komponentu. Od niskodozirane kombinirane oralne kontracepcije u Hrvatskoj



su preporučljive pilule s 15-30 µg etinil estradiola ili 2 mg estradiol valerata, uz dodatak provjerenih gestagena drospirenona, gestodena, desogestrela i dienogesta. (18)

Niske doze hormona inhibiraju lučenja GnRH iz hipotalamusa, FSH kao i LH skok sredinom menstrualnog ciklusa. Za posljedicu dolazi do supresije ovulacije i hipoestrogenog stanja koje se očituje decidualizacijom i atrofijom ektopičnog i eutopičnog endometrija.

Monofazni peroralni kontraceptivi se mogu koristiti kontinuirano i ciklički. U cikličkom se režimu oralna kontracepcija uzima 21 dan, nakon čega slijedi 7 dana pauza, da bi došlo do ljuštenja endometrija i pseudomenstruacije. U liječenju dismenoreje, dispareunije i boli povezanom s endometriozom, učinkovitijim se pokazao kontinuirani režim uzimanja. Tako se izbjegavaju pseudomenstruacije i retrogradno otjecanje krvi.

Njihova je uporaba indicirana u potvrđenoj endometriozici i rekurentnoj boli. U pacijentica s kroničnom boli koje trenutno ne planiraju trudnoću se može koristiti kao empirijska terapija, a nakon operativnog liječenja kao sekundarna prevencija recidiva endometrijskih lezija.

Danas su monofazni peroralni kontraceptivi u širokoj uporabi zbog dobre podnošljivosti i manjeg štetnog djelovanja. Prikladni su za adolescentice i žene koje ne planiraju trudnoću zbog svog kontracepcijskog učinka. Od nuspojava se mogu javiti neredovita krvarenja, osjetljivost dojki, mučnina, glavobolja, promjene raspoloženja. Apsolutne kontraindikacije uključuju dijabetes s krvožilnim promjenama, o estrogenima ovisan rak, anamneza tromboembolijskog incidenta, poremećaji jetre, pušenje nakon 35. godine.

#### 9.1.4. GnRH agonisti

GnRH je hipotalamički hormon koji svojim pulsatilnim lučenjem dovodi do oslobađanja FSH i LH iz hipofize, a samim time i do normalne funkcije jajnika. Agonisti GnRH se vežu za receptore GnRH-a i dovode do produljene senzitivizacije receptora što rezultira smanjenom sekrecijom hipofiznih hormona. Zbog vrlo niske razine estrogena dolazi do atrofije, regresije i resorpcije endometrija, pa možemo reći da analozi GnRH uzrokuju pseudomenopauzu.

GnRH agonisti se koriste kao druga linija lijekova u liječenju zdjelice boli povezane s endometriozom zbog svoje cijene, ograničene pristupačnosti i nuspojava. Preparati koji su trenutno u uporabi su Goserlin, Triptorelin, Buserlin i Leuprolid. Peroralni preparati se primjenjuju svakodnevno, od sredine lutealne faze ciklusa, a puno su popularniji depo preparati koji se primjenjuju svaka 1-3 mj.

Indikacija za primjenu GnRH analoga je potvrđena endometrioza koja ne reagira na prvu liniju liječenja. Primjena ove terapije se smatra dobrom pripremom za operaciju ili IVF postupak, a koristi se često i kao sekundarna prevencija nakon operativnog liječenja.

Popratne pojave su slične onima u menopauzi. Dugotrajna primjena dovodi do smanjena gustoće kostiju, valunga, glavobolja, vaginalne suhoće, porasta tjelesne težine, i stoga se ne preporučuje primjena GnRH agonista dulja od 6 mjeseci. Obavezan je dodatak tzv. add back terapije, koja uključuje monoterapiju progesteronom ili kombinaciju estrogena i progesterona. Novije studije su pokazale da je dodatna terapija kombinacijom progestina i estrogena superiorna u odnosu na monoterapiju progestinom, posebno u očuvanju mineralne gustoće kostiju i normalne tjelesne mase. (20)

### 9.1.5. GnRH antagonisti

Antagonisti GnRH imaju isti mehanizam djelovanja kao i njegovi analozi. Vezanjem za GnRH receptore dolazi do njihove inaktivacije čime se zaustavlja kaskada događaja koja bi dovela do lučenja FSH i LH iz hipofize. Zbog smanjene ovarijske steroidogeneze nastaje stanje hipoestrinizma.

Glavni pripadnik ove skupine je elagolix, koji se pokazao učinkovitim u liječenju boli povezanom s endometriozom. Njegova je primjena rezervirana za pacijentice s potvrđenom endometriozom refraktornom na prvu liniju liječenja, a uzimaju se i kao postoperativna terapija.

Zbog istog mehanizma djelovanja kao i GnRH analozi, ovi lijekovi također uzrokuju nuspojave nalik na menopauzu. Valunge, glavobolje, vaginalna suhoća, a ponajviše smanjenje gustoće kostiju se mogu spriječiti uvođenjem dodatne add back terapije.

### 9.1.6. Inhibitori aromataze

Inhibitori aromataze su se donedavno smatrali novom terapijom, ali su se pokazali prihvatljivom opcijom za endometriozu koja ne reagira na uobičajene metode liječenja. Kao što im i samo ime govori, oni inhibiraju aktivnost enzima aromataze, koji konvertira testosteron i androstendion u estradiol i estron. Posljedično se smanjuje produkcija estrogena na razini endometrijskih implantanata, ali i u tkivima poput mozga, masnog tkiva i jajnika. Zbog niske koncentracije estrogena dolazi do atrofije ektopičnog i eutopičnog endometrija.

Najpoznatiji predstavnici inhibitora aromataze su Letrozol i Anastrozol koji se uzimaju peroralno. Iako ova skupina lijekova nije odobrena od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration*), prospektivna i randomizirana istraživanja pokazuju da njihova uporaba, u kombinaciji s estrogenima, progestinima i agonistima GnRH-a, učinkovito smanjuje bol i volumen rektalnih nodula i endometrioma. (15) Indicirani su u liječenju boli povezanoj s endometriozom nakon kirurškog liječenja, histerektomije ili nakon menopauze. Kod tih je pacijentica prije primjene lijeka, važno isključiti maligni proces.

U pacijentica koje nisu u menopauzi, ovi lijekovi mogu dovesti do visokih koncentracija FSH i uzrokovati superovulaciju te stvaranje ovarijskih cisti. Kao i kod ostale hormonske terapije mogu se javiti glavobolje, valunge i smanjenje koštane gustoće. Zbog svega navedenog preporuča se primjena inhibitora aromataze u kombinaciji s COC, progestinima ili GnRH agonistima. (4)

### 9.1.7. Danazol

Danazol je derivat 17-alfa etinil testosterona koji ima androgeni i anabolički učinak. Mehanizam njegovog djelovanja se temelji na inhibiciji pituitarne sekrecije gonadotropina, indirektno uzrokujući stanje hipoestrinizma putem inhibicije steroidogeneze. Danazol ima i direktno djelovanje na endometrij uzrokujući atrofiju i regresiju endometrijskih lezija.

Danas se zbog niza popratnih pojava koristi samo kao treća linija liječenja endometrioze. Danazol je vrlo učinkovit u liječenju dismenoreje, zbog svog efekta pseudomenopauze, a može se koristiti u liječenju rekurentne boli nakon kirurškog liječenja. Zbog androgenog učinka javljaju se porast tjelesne mase, masna koža, retencija tekućine, maskulinizacija, hirzuitizam, negativne promjene u lipidogramu, porast jetrenih enzima.

Novije su studije pokazale da lokalni način primjene danazola, poput vaginalne ili IUS, ima znatno manje nuspojava nego oralni način primjene. (15)

#### **9.1.8. Selektivni modulatori progesteronskih receptora**

SPRM (engl. *selective progesterone receptor modulators*) djeluju kao ligandi progesteronskog receptora. Njihov učinak može biti čisti agonistički, antagonistički ili parcijalno agonistički/ antagonistički, ovisno o ekspresiji receptora progesterona u različitim tkivima.

Najpoznatiji predstavnik SPRM-a je mifepriston, antagonist progesteronskih receptora čiji se mehanizam djelovanja zasniva na inhibiciji ovulacije. U Cochraneovom pregledu, koji je sažeo dokaze za selektivne modulare progesteronskih receptora u liječenju endometrioze, zaključeno je da postoje umjereni dokazi učinkovitosti mifepristona u smanjenju simptoma dismenoreje. (21)

#### **9.1.9. Selektivni modulatori estrogenskih receptora**

Teoretski, lijekovi koji blokiraju estrogenske receptore i imaju antiestrogeni učinak, bi trebali smanjiti razvoj i progresiju endometrioze. SERM (engl. *selective estrogen receptor modulators*) se vežu direktno na estrogenski alfa ili beta receptor te dovode do agonističkog ili antagonističkog učinka. Raloksifen je nesteroidni, selektivni modulator estrogenskih receptora, koji se pokazao učinkovitim u animalnim modelima, međutim, u randomiziranim studijama je primijećeno da smanjuje vrijeme do recidiva bolesti. Pretpostavlja se da zbog

djelomičnog agonističkog učinka raloksifena dolazi do negativnih posljedica na liječenje endometrioze. Trenutno se ispituju i učinci bezadoksifena. (22)

#### 9.1.10. Terapija budućnosti

Zbog relativno slabe učinkovitosti hormonske terapije u liječenju endometrijskih lezija, provode se klinička ispitivanja s antiangiogenim lijekovima, modulatorima staničnog matriksa te antioksidansima.

Anti - VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) terapija se istražuje sa ciljem sprečavanja angiogeneze koja se smatra zaslužnom za proliferaciju endometrijskog tkiva u endometriozu. Studije provedene na animalnim modelima pokazuju da bevacizumab, rekombinantno monoklonsko protutijelo protiv VEGF-a, inhibira razvoj endometrijskih lezija. Njegov se učinak temelji na smanjenu stanične proliferacije kao i pojačanoj apoptozi stanica endometrija. (23) Antiangiogeni učinak u animalnim modelima pokazuju endostatin, metoksiestradiol i angineks, ali potrebno je provesti daljnja istraživanja prije njihove kliničke primjene. (24)

TNF se smatra glavnim pokretačem upalnog procesa u endometriozu, pa se zato ispituje ciljna terapija infliksimabom, etanerceptom i imikvimodom. Infliksimab, monoklonsko protutijelo usmjereno protiv TNF-a, koje je u animalnim modelima pokazivalo dobre rezultate, se nije pokazalo kao opcija u liječenju jake boli u žena s rektovaginalnom endometriozom. Od ostalih imunomodulatora ispituju se učinci telmisartana, kombinacije blokatora angiotenzina 2 i aktivatora PPAR- $\gamma$  (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), koji su se u kombinaciji s parecoxibom pokazali učinkoviti u redukciji volumena peritonealnih endometrijskih lezija. (22)

Oksidativni stres ima važnu ulogu u nastanku endometrijskih implantanata zbog promicanja proizvodnje upalnih medijatora kao što su citokini, prostaglandini i slobodni kisikovi radikali. Trenutno se ispituju farmakološki učinci omega-3 kiselina koja se pokazala korisnom u smanjenju volumena endometrioma u životinjskim modelima. Statini koji inhibiraju 3-hidroksimetilglutaril-koenzim A reduktazu, osim svog antioksidacijskog djelovanja, pokazuju i antiproliferativni i antiangiogeni učinak ako se primjene u visokim dozama. (25) Protuupalno svojstvo imaju i neki oralni antidijabetici poput pioglitazona, tosiglitazona i ciglitazona koji vezanjem na PPAR- $\gamma$  inhibiraju proliferaciju i smanjuju apoptozu endometrijskih stanica.

Epigenetski inhibitori su skupina lijekova koja se istražuje ciljano za liječenje endometrioze. Oni općenito djeluju na histonske acetilaze, obitelj enzima koji moduliraju status acetilacije histona, koji su pak važni za ekspresiju proteina, a time i za preživljavanje i proliferaciju stanica. (27) U pretkliničkom istraživanju, trihostatin A se pokazao učinkovitijim u usporedbi s SPRM-om N-acetilcisteinom, a učinak mu se temelji na smanjenoj ekspresiji COX-2. Valproična kiselina, također moćan inhibitor histonske acetilaze, se pokazao uspješnim u redukciji endometrijskih implantanata u miševa, s relativno dobrom tolerancijom lijeka. (28)

## 9.2. Kirurško liječenje

Kirurško intervencija preostaje kao opcija ako se medikamentoznim liječenjem ne postižu adekvatni rezultati, ili ako je bolest suviše napredovala. Odgovarajući tretman ovisi o dobi pacijentica, paritetu kao i prirodi same bolesti. Postoje dva osnovna pristupa u kirurškom liječenju koja ovise o iskustvu i vještini kirurga, kao i o tehničkoj opremljenosti bolnice. Konzervativna kirurgija, koja se najčešće provodi laparoskopski, ili pak radikalna koja uključuje parcijalnu ili totalnu resekciju zahvaćenog organa. Cilj kirurškog liječenja je odstraniti vidljive endometriomske lezije te sačuvati normalnu anatomiju i funkciju organa.

Konzervativno liječenje se koristi puno češće jer je riječ mahom o ženama u reproduktivskom razdoblju, s ciljem očuvanja plodnosti. Prednost se daje laparoskopskim zahvatima zbog manje postoperativnih komplikacija kao i zbog bržeg oporavka. Tu se ubrajaju kirurške tehnike ekscizije i ablacije. Prema najnovijim smjernicama, preporuča se odstranjenje endometriomskih implantata ako se oni uoče na eksplorativnoj laparoskopiji. LUNA (engl. *laser uterosacral nerve ablation*) je tehnika koja se sastoji od rezanja osjetljivih živčanih vlakana što napuštaju maternicu kroz uterosakralne ligamenta, a zajedno sa sakralnom neurektomijom se koristi kao dodatna kirurška terapija zdjelične boli.

Radikalni zahvati se koriste u iznimnim slučajevima opsežnih i čvrstih priraslica, posebice na crijevima, u endometriomima promjera većeg od 4 centimetara u mlađih žena, kao i endometrioze rektovaginalnog septuma i struktura u širokoj svezi (plica lata). U endometriozi refrakternoj na terapiju, uz dovršenu reprodukciju, u obzir dolazi i definitivni radikalni postupak vađenja maternice i adneksa. Pacijentice treba informirati da adneksetomijom dolazi do kirurške menopauze sa svim svojim nuspojavama, a izoliranom histerektomijom neće nužno doći do poboljšanja simptoma bolesti. (12)



Prednosti kirurškog liječenja su da se postižu trajnije smanjenje proširenosti endometrioze prema AFS skali i trajnija kontrola simptoma. Glavni nedostaci su oštećenje ovarijske rezerve i komplikacije vezane uz samu operaciju. Isto tako, uočena je visoka stopa recidiva u pacijentica liječenih kirurškim zahvatima.

### **9.3. Kombinirano liječenje**

U liječenju se može koristiti i kombinacija kirurškog s preoperativnim ili postoperativnim farmakološkim liječenjem. Preoperativna terapija uključuje korištenje GnRH agonista tijekom tri mjeseca, koji dovode do smanjena veličine i opsega lezija, te omekšavaju adhezije čineći tako kirurški zahvat izvedivijim i potpunijim. (26) S druge strane, tijela poput ESHRE-a smatraju da nije potrebno koristiti preoperativnu terapiju u poboljšanju ishoda operativnog zahvata.

Postoperativno korištenje GnRH analoga smatra se opravdanim kada se očekuje recidiv bolesti, kod perzistentne boli kao i za produljenje intervala bez boli nakon operacije. Dugotrajno liječenje se ne preporuča zbog visoke cijene i razvoja nuspojava. COC su se pokazali učinkoviti u kontroli simptoma nakon operativnog zahvata, ali njihov učinak nije trajan. (11) U prevenciji recidiva dismenoreje mogu se koristiti i levonorgestrelski intrauterini sistem ili kombinirana oralna kontracepcija u trajanju od 18 do 24 mjeseci, ali nisu učinkoviti u terapiji nemenstrualne boli i dispareunije. (12)

#### 9.4. Liječenje umanjene plodnosti

Pacijentice s endometriozom koje se aktivno trudne začeti, predstavljaju jedinstven izazov u ginekologiji. Unatoč značajno nižoj stopi plodnosti u odnosu na žene bez endometrioze, smatra se da pacijentice s blagim i umjerenim oblikom bolesti, mogu začeti i bez ikakve farmakološke ili kirurške intervencije. Dok u blažim oblicima u obzir dolazi odgoda liječenja neplodnosti, u težim je oblicima, zbog puno niže stope zanošenja, takav pristup neprihvatljiv.(5)

Tradicionalno farmakološko liječenje se uglavnom bazira na kontroli simptoma endometrioze putem inhibicije proizvodnje estrogena i zaustavljanja ovulacije, što pak nepovoljno djeluje na plodnost. Dokazano je da u zbrinjavanju umanjene plodnosti 1. i 2. stupnja endometrioze, farmakološko liječenje nema značajniji učinak. Isto tako, smatra se da ne postoji razlika u djelotvornosti između lijekova u mogućem učinku na poboljšanje plodnosti. Kumulativnu stopu zanošenja u 1. i 2. stupnju endometrioze, značajno unapređuju elektro i laserska ablacija ektopičnih implantanata. U 3. i 4. stupnjevima bolesti se prednost daje kirurškim intervencijama u vidu poboljšanja mogućnosti zanošenja. U površinskom peritonealnom tipu kao i u cističnom tipu endometrioze se kirurškom intervencijom znatno povećava mogućnost spontane trudnoće, dok za duboku endometriozu nema čvrstih dokaza. Međutim, kirurškim zahvatom endometrioma na jajniku može doći do uništenja tkiva jajnika sa smanjenjam ovarijske rezerve i posljedičnim lošijim stopama zanošenja.

Postupci potpomognute (asistirane) reprodukcije su trenutno najefikasniji način liječenja neplodnosti povezane s endometriozom. Uobičajeno se provode izvantjelesna oplodnja, prijenos gameta u jajovod te inseminacija uz kontroliranu superovulaciju. Zbog

rješavanja isključivo posljedica bolesti, a ne i uzroka, ovi postupci promiču trenutačnu cikličku stopu zanošenja, ali ne poboljšavaju plodnost u dužem razdoblju.

Danas se pristup liječenju neplodnosti povezanom s endometriozom znatno promijenio. Broj operativnih zahvata se pokušava čim više reducirati, te se izvodi kada pacijentica planira trudnoću. Nakon operativnog zahvata se planira postupak asistiranu reprodukcije. U neplodnih pacijentica s endometriomom većim od 3 centimetra se smatra da kirurška intervencija nije superiornija nad postupkom potpomognute oplodnje, te se on može izvesti i bez prethodnog operativnog zahvata. (12)

## ZAKLJUČAK

Endometrioza je benigna kronična bolest žena reproduktivne dobi koja svojim simptomima značajno smanjuje kvalitetu života. Da bi se postigla što bolja kontrola boli i poboljšala reproduktivna sposobnost, potrebno je pravodobno liječenje bolesnica. Izbor terapije ovisi o dobi pacijentica, težini i proširenosti bolesti, intenzitetu boli, ali i o vlastitim preferencijama pacijentica. Medikamentozno liječenje, bilo ono hormonsko ili nehormonsko, nedvojbeno djeluje na smanjenje lezija i kontrolu simptoma, no prestankom liječenja u visokom postotku dolazi do povrata bolesti. Kirurško liječenje se pokazalo djelotvornijim u poboljšavanju trenutne stope zanošenja, no svakom kirurškom manipulacijom se povećava mogućnost oštećenja zdjeličnih struktura i smanjenja ovarijske rezerve, što posljedično dovodi do otežanog začeća.

U ukupnom pristupu je važno koristiti dosadašnje spoznaje o obrambenoj važnosti nedirnutog zdjeličnog peritoneuma kao i razvijati pokušaje uplitanja u biološke puteve razvoja i regresije endometrioze. Aktivnim radom u tom području se otkrivaju određene skupine lijekova koje se pokazuju učinkovite na animalnim modelima. Potrebno je provesti daljnja klinička ispitivanja da bi se pronašao lijek koji nije samo supresivni, već i kurativni, koji poboljšava stope zanošenja, uz prihvatljivu cijenu i minimalne nuspojave.

## ZAHVALE

Ovim putem bih se htjela zahvaliti svom mentoru, doc. dr. sc. Vladimiru Banoviću, na uloženom vremenu, trudu i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci tijekom svih godina studija.

## POPIS LITERATURE

1. Šimunić i sur. V. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
2. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014;7(3):349–357.
3. Sakala E, Kesterson JP. USMLE step 2 CK obstetrics and gynecology: Lecture notes 2017. New York, Kaplan medical, 2016.
4. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):557-571. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469.
5. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis – associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535-49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.
6. Damjanov I, Jukić S, Nola MP. Patologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
7. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel JC, AnafV, Streuli I, i sur. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:702-11
8. Oats JJN, Abraham S. Llewellyn – Jones Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology, 10th ed., Elsevier Limited,; 2017. Slika 35.1, Common and uncommon sites of extra-uterine endometriosis. The figures given in parentheses indicate the approximate chance of the lesion affecting the organ or structure; str. 286
9. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo M, i sur. Histologic analysis od endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007;87:362-6

10. Agic A i sur. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci.* 2008; 15(9): 906-11.
11. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology ACOG practice bulletin. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116: 223– 36.
12. Dunselman GA<sup>1</sup>, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B i sur. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457. Epub 2014 Jan 15.
13. Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertility and sterility.* 1985; 44(5):678–683.
14. Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):521–522.
15. Schwartz K, Llarena NC, Rehmer JM, Richards EG, Falcone T. The role of pharmacotherapy in the treatment of endometriosis across the lifespan. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;1-11. doi: 10.1080/14656566.2020.1738386. [Epub ahead of print]
16. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 2017; 209:8-13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.497. Epub 2016 Aug 3
17. Brown J, Crawford TJ, Allen C, i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD004753. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.

18. Šimunović V. Endometrioza; 2017.(pristupljeno 22.4.2020.); dostupno na:  
<https://ivf.hr/wp-content/uploads/2017/08/gin-ENDOMETRIOZA.pdf>
19. Ferrero S, Scala C, Ciccarelli S, Vellone VG, Barra F. Treatment of rectovaginal endometriosis with the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019;1–5 doi: 10.1080/09513590.2019.1689552. [Epub ahead of print]
20. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, i sur. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):617–627. doi: 10.1097/AOG.0000000000000964.
21. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H i sur. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7 doi: 10.1002/14651858.CD009881.pub2
22. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154
23. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Baranao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18 (7):614–622. doi: 10.1177/19337191110395406
24. Pasqualetti G, Danesi R, Del Tacca M, Bocci G. Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(1): 49-66.



25. Dulak J, Józkwicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy [Review]. *Current Cancer Drug Targets*. 2005;5(8):579–594.
26. Padubidri V, Daftary SN. *Shaw's Textbook of Gynecology*. 16th ed. New Delhi: Reed Elsevier India Private Limited; 2015
27. Hsiao KY, Wu MH, Tsai SJ. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2017;16(4):314–319 doi: 10.1002/rmb2.12047.
28. Liu X, Yuan L, Guo SW. Valproic acid as a therapy for adenomyosis: a comparative case series [Article]. *Reprod Sci*. 2010;17(10):904–912.

## ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Jelena Lovrenčić

Datum rođenja: 13. 04. 1995.

Adresa: Komarnica Ludbreška 25, Sveti Đurđ

E-mail: [jelena.lovrencic13@gmail.com](mailto:jelena.lovrencic13@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

2014.-2020 – Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3b, 10 000 Zagreb

2010.-2014. – Druga gimnazija Varaždin, Hallerova aleja 6A, 42 000 Varaždin

2002.-2010. – Osnova škola Sveti Đurđ, Cvjetna ul. 4, 42233 Sveti Đurđ

### OSOBNİ VJEŠTINE:

strani jezici – aktivno služenje engleskim jezikom, poznavanje osnova njemačkog i španjolskog jezika

rad na računalu – poznavanje rada u Microsoft Office programima

vozačka dozvola B kategorije