

# Liječenje endometrioze jajnika

---

**Kabelka, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:160943>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Domagoj Kabelka**

# **Liječenje endometrioze jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Maria Ćorića , i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

AAGL - Američko udruženje ginekoloških laparoskopičara

AFC - Broj antralnih folikula

AMH - Anti-Mullerov hormon

ASRM - Američko društvo za reproduktivnu medicinu

BMI- Indeks tjelesne mase

CA-125 - Karcinom antigen 125

COX-2 - Ciklooksigenaza 2

DIE - Duboko infiltrirajuća endometrioza

DMPA - Medroksiprogesteron acetat

EFI- Indeks plodnosti u endometriozni

EHP-30 - Endometriozni profil zdravlja ( endometriosis health profile)

ESHRE - Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju

GDG - Grupa za razvoj smjernica

IL - Interleukini

IVF - In vitro fertilizacija

LNG-IUS - Levonorgestrel otpuštajući intrauterini sustav

MMP-3 -Matriks metaloproteinaza 3

MRI - Magnetska rezonanca

NSAID - Nesteroidni protuupalni lijekovi

OCP - Oralne kontraceptivne pilule

OR - Omjer izgleda

PGE-2 - Prostaglandin E2

PGP 9.5 - Neuronski marker proteinski genski produkt 9.5

QoL - Upitnik kvalitete života

RR - Relativni rizik

TVS - Transvaginalni ultrazvuk

VAS- Vizualna analogna skala

# SADRŽAJ

I.	UVOD .....	1
II.	ANATOMIJA I HISTOLOGIJA .....	2
III.	ENDOMETRIOZA .....	4
1.	DEFINICIJA .....	4
2.	EPIDEMIOLOGIJA .....	4
3.	ETIOPATOGENEZA .....	5
4.	ANATOMSKA LOKALIZACIJA I PATOHISTOLOGIJA .....	6
5.	KLINIČKA SLIKA .....	7
6.	DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA .....	7
7.	TERAPIJA .....	10
7.1	Terapija boli .....	10
7.1.1	Analgetici .....	11
7.1.2	Hormonska terapija .....	11
7.1.3	Kirurško liječenje boli .....	14
7.1.4	Nemedicinski postupci olakšanja boli .....	16
7.2	Terapija infertilnosti .....	17
8.	RECIDIVI .....	18
9.	PROGNOZA I DUGOROČNO PRAĆENJE .....	19
IV.	ENDOMETRIOMI .....	20
1.	EPIDEMIOLOGIJA I PATOLOGIJA .....	20
2.	DIJAGNOZA .....	20
3.	LIJEČENJE .....	21
3.1	Kirurško liječenje .....	21
V.	ZAKLJUČAK .....	25
VI.	ZAHVALE .....	26
VII.	LITERATURA .....	27
VIII.	ŽIVOTOPIS .....	35

# SAŽETAK

## Liječenje endometrioze jajnika

### Domagoj Kabelka

Endometrioza je bolest karakterizirana prisutnošću epitela i strome nalik endometrijskom izvan endometrija i miometrija, često uz prateći upalni proces. Uspostava i rast endometrijskih lezija ovisna je o estrogenu te je stoga najčešće nalazimo kod žena reproduktivne dobi. Endometrijske lezije se pojavljuju u obliku površinskih (superficialnih) peritonealnih implantata (SI), ovarijskih endometrioma ("čokoladnih cista", OMA) i duboko infiltrirajuće endometrioze (DIE). Endometriomi su najčešći oblik endometrioze a predstavljaju benigne ciste nastale invaginacijom kore jajnika s prethodno implantiranom endometriozom.

Kliničkom slikom dominiraju infertilnost, dismenoreja, dispareunija/postkoitalno krvarenje te abdominopelvična bol od kojih neki imaju ciklička obilježja. Nakon postavljene sumnje uzimanjem anamneze slijedi klinički pregled simptomatskih žena. Fizikalni pregled zdjelice, uključujući vaginalni pregled spekulomom te bimanualna i rektovaginalna palpacija, upotpunjuje se slikovnim metode poput transvaginalnog ultrazvuka ili MRI.

Dijagnostička laparoskopija i slikovne metode u kombinaciji s empirijskim liječenjem (hormonski kontraceptivi ili gestageni) jednakovaljani su postupci. Liječenje se provodi medikamentno i kirurški a odabir terapijskog modaliteta ovisi o težini simptoma, lokaciji endometrijskih lezija, ciljevima liječenja i želje za očuvanjem plodnosti.

Medikamentno liječenje boli provodi se hormonskom terapijom (prvu liniju čine kombinirani oralni kontraceptivi i gestageni) zbog njihove učinkovitosti i sigurnosti.

Cilj svakog kirurškog zahvata je eliminacija endometrijskih lezija i adhezioliza prisutnih priraslica kojom se uspostavljaju normalni anatomske odnosi zdjelice. Više je tehnika od kojih se cistektomija pokazala dominantom u odnosu na druge metode s obzirom na redukciju boli povezane sa endometriozom i očuvanje plodnosti.

Ključne riječi : endometrioza, ovariji, liječenje

# **SUMMARY**

## **Therapy of ovarian endometriosis**

### **Domagoj Kabelka**

Endometriosis is defined as a disease characterised by the presence of endometrium-like epithelium and/or stroma outside the endometrium and myometrium, usually with an associated inflammatory process. Establishment and growth of such endometriotic tissue is estrogen-dependent, thus it is mostly found in women of reproductive age. Clinically, endometriosis is subdivided into superficial (peritoneal/serosal) lesions, ovarian endometriosis cysts (endometrioma) and deep endometriosis. Endometriomas are the most common type of endometriosis, they are in fact benign cysts formed after invagination of the ovarian cortex with preexisting superficial endometriosis.

Clinical hallmarks are infertility, dysmenorrhea, dyspareunia/postcoital bleeding and abdominopelvic pain with cyclic presentation. History taking is followed by clinical examination in symptomatic women. Clinical examination in women suspected with abdominal endometriosis includes physical examination of the pelvis and where appropriate, vaginal inspection should include a speculum as well as bimanual and rectovaginal palpation which are complemented with transvaginal ultrasound and MRI.

Both diagnostic laparoscopy and imaging combined with empirical treatment (hormonal contraceptives or progestogens) can be considered in women suspected of endometriosis. There is no evidence of superiority of either approach. Treatment of endometriosis consists of medical therapies and surgery. When choosing between hormone treatments and surgery a shared decision-making approach taking into consideration the extent of the disease, lesion location, therapy goals and the desire to preserve fertility is advised.

Hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens) for endometriosis associated pain should be prescribed as first line therapy because they are effective and safe.

Surgical treatment aims to eliminate endometriotic lesions and divide adhesions. These procedures reconstitute normal anatomical positions within the pelvis. More techniques are described and cystectomy has been shown to be the dominant one regarding pain and fertility preservation.

Key words : endometriosis, ovary, therapy

## I. UVOD

Endometrioza je kronična bolest koja svojim utjecam na pojedinca ima dalekosežne posljedice i na društvo u cijelini. Simptomatologija bolesti opterećuje pacijentice dugi niz godina do postavljanja definitivne dijagnoze tijekom kojih se neminovno smanjuje kvaliteta života (1) te predstavlja značajan financijski izdatak zdravstvenom sustavu koji se može komparirati sa onim šećerne bolesti tipa 2 ili reumatoidnog artritisa. (2)

Mnoštvo je kliničkih pitanja vezanih za konkretne probleme u dijagnostici i terapiji endometrioze na koje nema dovoljno ili uopće podataka ili su oni zbog metodoloških problema samih istraživanja upitne kvalitete. To je nagnalo razne europske eksperte na suradnju koja je iznjedrila prve smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) koje rastući kontingent istraživačkih podataka kritički evaluiraju i donose preporuke postupanja u različitim kliničkim scenarijima. Medicina temeljena na dokazima ovim je smjericama zaživjela u punini svojeg značenja.

Ovariji kao najčešće sjelo endometrioze (3) u obliku posebnog kliničkog entiteta endometrioma predstavljaju kirurški izazov s obzirom na potrebu očuvanja ovarijske rezerve te su stoga različiti kirurški pristupi podvrgnuti istraživanjima ne bi li se ustanovila najpoštednija metoda i spasio reproduktivni potencijal pacijentica.

Cilj je ovog rada prikazati kompleksnost endometrioze te navesti medikamentozne i kirurške modalitete njezinog liječenja s posebnim osvrtom na endometriome uz komparaciju učinkovitosti konzervativnih kirurških opcija s obzirom na olakšanje simptoma i stopu recidiva.



## II. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA

Maternica je šuplji fibromišićni organ smješten između mokraćnog mjehura i rektuma. Sastoji se od dva glavna dijela, gornjeg mišićnog korpusa i donjeg većinski fibroznog cerviksa. Prijelaz između njih se naziva isthmus uterusa koji ujedno označava i mjesto prijelaza iz endocervikalnog kanala u materničnu šupljinu obloženu endometrijem. Na mjestu prijelaza lateralnog u gornji rub korpusa nalazi se maternični rog (cornu uteri) koji predstavlja mjesto utjecanja jajovoda u maternicu. Iznad roga se nalazi baza uterusa (fundus). Oblik, veličina i težina uterusa ovise o paritetu i estrogenskoj stimulaciji. Premenarhalni i postmenopauzalni korpus i cerviks su približno iste veličine, no tijekom reproduktivnih godina korpus je značajno veći. Stijenka maternice ima tri sloja : perimetrij (tunica serosa) koji predstavlja visceralni peritonej , miometrij (središnji glatkomišićni sloj) te endometrij (maternična sluznica) . Endometrij je histološki građen od cilindričnog epitela i specijalizirane strome. Epitel ima cilijarne i sekretorne stanice te ove potonje formiraju uterine žlijezde koje penetiraju endometrij cijelom debljinom. Unutar endometrija se razlikuju dvije koncentrične zone : zona basalis na spoju s miometrijem koja tijekom menstrualnog ciklusa ostaje relativno nepromijenjena te služi regeneraciji novog površinskog sloja te zona functionalis (superficialis) koja prolazi kroz dramatične promjene uvjetovane progesteronskom konstrikcijom spiralnih arteriola koje prehranjuju površinski funkcionalni sloj. Normalni maternični položaj unutar zdjelice je anteverzija-antefleksija koju održavaju sveze i okolni organi. Vezivno tkivo koje se veže lateralno na maternicu naziva se parametrij čije su kliničke sastavnice kardinalni (Mackenrodt) i uterosakralni ligamenti (koji formiraju lateralne granice Douglasova prostora) a koji se nalaze u donjem dijelom široke sveze maternice (lig.latum uteri) - mezometrij koji veže uterus za zid zdjelice u čijem se gornjem dijelu nalaze lig.ovarii , lig teres uteri te jajovodi sa svojim pripadajućim mezenterijem koji se nazivaju mesoovarij, mesoteres i mesosalpinx.

Maternične adneксе su jajnici i jajovodi. Jajnici se sastoje od vanjskog korteksa i unutarnje medule. Korteks čini specijalizirana stroma prožeta folikulima, žutim i bijelim tijelima. Jedan sloj mezotelnih stanica prekriva koru kao površinski epitel. Srž čini fibromuskularno tkivo i krvne žile koje zajedno sa živcima ulaze u srž u području hiluma. Ovariji su vezani za uterus putem lig.ovarii a na zdjelicu putem lig.suspensorium (infundibulopelvični lig.). Veličina i hormonalna aktivnost ovarija ovisi

o dobi, stadiju menstrualnog ciklusa i egzogenoj hormonalnoj supresiji. Jajovodi su tubularne strukture duljine 7-12cm na kojima se može identificirati 4 dijela: intersticij, isthmus, ampulla i infundibulum s fimbrijama koje hvataju jajnu stanicu (4-6).

### **III. ENDOMETRIOZA**

#### **1. DEFINICIJA**

Endometrioza je bolest karakterizirana prisutnošću epitela i strome nalik endometrijskom izvan endometrija i miometrija , često uz prateći upalni proces (7). Uspostava i rast endometriotičnih lezija ovisna je o estrogenu (8) te je stoga najčešće nalazimo kod žena reproduktivne dobi.

#### **2. EPIDEMIOLOGIJA**

Točna prevalencija endometrioze je i dalje nepoznanica s obzirom na velik broj nezabilježenih asimptomatskih slučajeva te zbog laparoskopskog postavljanja definitivne dijagnoza , no pretpostavlja se da zahvaća do 10% žena reproduktivne dobi što na globalnoj razini predstavlja oko 190 milijuna žena (9). Ekstrapolacijom ovih podataka na popis stanovništva Hrvatske iz 2021. dolazi se do informacije da je oko 68 000 žena reproduktivne dobi (15-44 godine) zahvaćeno endometriozaom. Među ženama koje imaju problema s infertilnošću brojke variraju od 5-50% (10) , dok je za žene hospitalizirane zbog zdjelične boli od 5-21% (11). Nekoliko studija ispitalo je i vrhunac incidencije prema dobnim skupinama te se prema njima zaključuje da je skupina 25-34 godina najviše zahvaćena endometriozaom, te da incidencija pada nakon 44.godine (12,13). Rizični faktori podijeljeni su prema razvojnoj dobi kada postoje ključni periodi izloženosti i razvoja koji su vezani uz nastanak endometrioze. Smatra da je već intrauterino smanjena fetalna masa ili anomalije Mullerovih kanala te izloženost dietilstilbestrolu vjerojatni rizični faktor, u dječjoj dobi i adolescenciji su to ranija dob menarhe, snižen BMI te izloženost suncu dok je u odrasloj dobi nuliparitet, skraćeno trajanje i pojačano krvarenje tijekom menstrualnog ciklusa te kratko trajanje laktacije, snižen BMI, prekomjerman unos trans zasićenih masnih kiselina i crvenog mesa, prekomjerno uživanje u alkoholu i kofeinu te korištenje pripravaka koji sadrže endokrine disruptore (11).

### 3. ETIOPATOGENEZA

Razvoj endometrioze uključuje interakciju endokrinih, imunoloških, proinflamatornih i proangiogenih procesa, no ostaje i dalje nejasno jesu li oni patogenog karaktera ili naprosto značajka patofiziološkog procesa. Nekoliko je teorija koje su pokušavale jednoznačno dati odgovor na nastanak endometrioze no svaka ima ograničenja jer objašnjava samo jedan segment njene kliničke pojavnosti. Tako je Sampsonova teorija retrogradne menstruacije kroz jajovode koja navodi da u refluksu menstrualnog debrisa postoje viabilne endometralne stanice dobro objašnjenje kod žena koje imaju poremećaj opstrukcije i otjecanja menstrualne krvi (14) što je poduprto dokazima da razrješenjem opstrukcije simptomi iščeznu (15,16), no većina žena ima retrogradnu menstruaciju (70-90%) (17) a nemaju endometriozu što govori u prilog imunološke i angiogene komponente održavanja implantata. Druga je teorija zapravo iteracija Sampsonove a govori o matičnim stanicama zone basalis endometrija koje se na kraju svakog ciklusa diferenciraju u epitelne, stromalne ili vaskularne stanice a regurgitacijom na ektopičnu lokaciju daju osnovu za nastanak endometrioze (18). Treća je o aberantnom širenju limfatičnim i krvožilnim sustavom (19) koja objašnjava nalaz endometrioze na atipičnim mjestima poput sentinel limfnog čvora zdjelice (20) ili izvanzdjelčnih lokacija poput torakalne endometrioze. Četvrta je teorija celomske metaplazije koja navodi da je parijetalni peritonej pluripotentan te da se može metaplastički transformirati u tkivo istovjetno endometriju, ona počiva na činjenici da su se ovariji i Mullerovi kanalići koji daju endometriju razvili iz celomskog epitela a objašnjava slučajeve endometrioze jajnika, žena s defektom Mullerovih kanalića (21), premenarhalnih djevojčica (22) i muškaraca liječenih estrogenom i orhidektomijom nakon karcinoma prostate (23).

Molekularnim miljeom snažno dominira estrogen čija je kauzalna uloga odgovorna za nastanak endometrioze. Normalni endometriju ne eksprimira aromatazu i ima povišene razine 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze 2 (24). Endometrični implantati ekspimiraju povećanu razinu aromataze koja konvertira adrenalne i ovarijske androgene u estrogene te smanjenu razinu 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze 2 koja ih inaktivira čime se osigurava okruženje bogato estrogenom (25). S druge su strane učinci progesterona utišani jer implantati ekspimiraju smanjenu koncentraciju progesteronskih receptora (26) te je onemogućena progesteronska represija kolagenaza MMP-3 čime se olakšava invazija mezotela

(27,28). Estrogeni također stimuliraju COX-2 kojim nastaje PGE-2 koji u pozitivnoj povratnoj sprezi stimulira aromataznu aktivnost (29).

Disfunkcija imunološkog sustava koja se očituje u abnormalnoj stimulaciji endometriotičnog tkiva makrofazima (30) i smanjenom citotoksičnošću NK-stanica (31) i T limfocita (32) te povećanom razinom proinflamatornih citokina IL-1, IL-6 i IL-8, ukazuje na neprohodan utjecaj imunološke komponente u nastanku endometrioze.

Povećana incidencija endometrioze među rođakinjama u prvom koljenu sugerira poligenisku/multifaktorijalnu podlogu no zasada nema jasnih odgovora koji su geni i kromosomi uključeni u nastanak endometrioze (33).

Ovakvo molekularno i stanično okruženje podupire preživljavanje i proliferaciju regurgitiranog endometrija.

#### **4. ANATOMSKA LOKALIZACIJA I PATOHISTOLOGIJA**

Endometrioza najčešće zahvaća zdjelicu no može se naći i izvan nje na svim organima osim slezene (34). Endometriotične lezije se pojavljuju u obliku površinskih (superficialnih) peritonealnih implantata (SI), ovarijskih endometrioma ("čokoladnih cista", OMA) i duboko infiltrirajuće endometrioze (DIE) (35). Najčešća sjela prema jednoj opservacijskoj studiji na uzorku od 1101 pacijentice su ovariji (67%), uterosakralni ligamenti (45%), fossa ovarica (32%), Douglasov prostor (29.5%) i mokraćni mjehur (21%). DIE je dijagnosticirana u 14% slučajeva. Predominantno je bila zahvaćena lijeva strana osim za površinske implantate ovarija i jajovoda. Adhezije su bile prisutne u 54% slučajeva a najčešća lokacija adhezija su adneksa (47%) (3). Superficialni implantati izgledom variraju od od crnoplavog čvora i nakupina sitnozrnatih tamnih čvorića, pa sve do atipičnih lezija žute, smeđe i bijele obojenosti te crvenkastih mjehurića. Njihov izgled ovisit će o dobi žene, lokalizaciji endometrioze, lokalnoj prokrvljenosti i jačini krvarenja iz same lezije. Endometriotična (čokoladna) cista ovarija nastaje invaginacijom kore jajnika s prethodno implantiranom endometriozaom. Na taj način dolazi do stvaranja pseudociste koja sadrži gusti, smeđi sadržaj. Duboka infiltrirajuća endometrioza su čvorovi sastavljeni od fibromuskularnog tkiva koje invadira u okolno tkivo >5 mm ispod peritonealne površine (35,36). Svi oblici endometrioze često se pojavljuju zajedno, što ne čudi s obzirom da je riječ o kontinuumu promjena.

## 5. KLINIČKA SLIKA

Simptomi koju su najznačajnije povezani uz prisutnost endometrioze i njena su osnovna obilježja su kronična zdjelična bol i infertilnost (38). No pitanje koje se nameće je mogu li simptomi pretkazati postojanje endometrioze. Velika retrospektivna studija koja je vođena u UK promatrala je simptome pacijentica 3 godine prije dijagnoze endometrioze te su omjeri izgleda (OR, odds ratio) kao glavna mjera jačine povezanosti za simptome bili sljedeći (veći OR= jača povezanost): infertilnost 8.2 , dismenoreja 8.1 , dispareunija/postkoitalno krvarenje 6.8, abdominopelvična bol 5.2, menoragija 4.0 , simptomi urinarnog trakta 1.2. Patološka stanja koja su se pokazala kao rizični faktori su imali sljedeće omjere izgleda : ovarijska cista 7.3 , upalna bolest zdjelice 3.0 , sindrom iritabilnog crijeva 1.6 te fibrocistična bolest dojke 1.4. Povećanje broja simptoma povećava vjerojatnost dijagnoze endometrioze te tako omjer izgleda za jedan simptom iznosi 5.0, dok je za 7 simptoma 84.7 (39) . S druge strane velika prospektivna multicentrična studija kojoj je cilj bio predvidjeti endometrioze među simptomatskih premenopauzalnim ženama prije njihove prve laparoskopije zbog boli i pretrage fertilitnosti pokazala je da je prediktivna moć svakog modela bez UZV slaba (40). Težina dismenoreje se pokazala kao jedini prediktivni parametar endometrioze (RR 1.7) u subfertilnih žena (41). ESHRE stoga u novim smjernicama preporuča postavljanje sumnje kod prisutnosti navedenih simptoma koji imaju ciklička i neciklička obilježja kako bi se potencijalno ranije dijagnosticiralo bolest (38).

## 6. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA

Nakon postavljene sumnje uzimanjem anamneze slijedi klinički pregled simptomatskih žena. Postavlja se pitanje koliko je klinički pregled pouzdan u predviđanju prisutnosti endometrioze.

Fizikalni pregled zdjelice uključujući vaginalni pregled spekulomom te bimanualna i rektovaginalna palpacija preporuča se iako je dijagnostička pouzdanost niska (42) , no pouzdanost raste tijekom menstruacije (43). Imobilnost uterusa se u jednoj retrospektivnoj studiji pokazala kao prediktivni marker peritonealne endometrioze i adhezija (44), dok je jedna prospektivna studija ispitala osjetljivost (sposobnost točnog određivanja oboljelih) i specifičnost (točnost identificiranja zdravih) fizikalnog

pregleda s obzirom na različite lokalizacije endometrioze te su dobiveni sljedeći rezultati : ovariji 44% / 99 % , uterosakralni ligamenti 50% / 80% , rektouterini Douglasov prostor 76 % /92 % , vagina 73 % /98% , rektovaginalni prostor 78% / 98% , mokraćni mjehur 25 % /100 % te rektosigma 39 % /97 % (45). Zaključno, fizikalni pregled simptomatskih žena nepouzdana predviđa prisutnost endometrioze zdjelice i abdomena te se daljnji dijagnostički koraci moraju razmotriti.

Koji će dijagnostički pristup uslijediti sljedeće je važno pitanje.

Trenutačno postojeće tehnologije uključuju slikovne metode, biomarkere i kirurgiju. Mnoštvo je studija testiralo potencijalne biomarkere kao prediktoze prisutnosti ili odsutnosti endometrioze te trenutačno ne postoje pouzdani biomarkeri dostupni kliničkoj primjeni (46).

Tri su kategorije biomarkera : krvni, urinarni i endometrijski te su samo potonji donekle zadovoljili kriterije kojim bi ih se uzelo u obzir kao potencijalna zamjena laparoskopiji kao zlatnom standardu. Od njih se spominju PGP 9.5 , CA-125 i miRNA. Sve studije o PGP 9.5 su bile loše kvalitete ili insuficijentne (46). Osjetljivost i specifičnost za CA-125 su bile 52% i 93 % za sve endometrioze te se stoga njegova učinkovitost detekcije bilo koje forme endometrioze smatra nedostatnom, iako je pokazano da bolje korelira sa stadijem endometrioze 3/4 (47). CA-125 se može koristiti kao probirni test u simptomatskih pacijenata jer je jeftin i široko dostupan, no negativni rezultat ne isključuje bolest a pozitivan rezultat nije klinički relevantan te može dovest do prekomjernog liječenja (38). U zadnje se vrijeme miRNA sve više spominju kao potencijalni biomarkeri zbog njihove uloge u patogenetskim procesima nastanka endometrioze te su prve studije pokazale veliku pouzdanost, no daljnja istraživanja su potrebna jer su dosadašnja istraživanja uključivala samo mali broj sudionika. Sumarno, trenutno dostupni biomarkeri se ne bi trebali koristiti u dijagnozi endometrioze.

Slikovne metode uključuju transvaginalni UZV (TVS) i MRI. Studija iz 2016. godine uspoređivala je uspješnost dijagnosticiranja endometrioze slikovnim metodama i kirurgijom. Kod površinske peritonealne endometrioze laparoskopija i dalje ostaje superiorna slikovnim metodama. Osjetljivost i specifičnost TVS-a su bile 65 % i 95%, dok se MRI pokazao još lošijim sa 79% osjetljivošću i 72 % specifičnošću. Kod endometrioma je TVS pokazao dobru osjetljivost (93%) i specifičnost (96%) a i rezultati MRI su bili slični ( 91 % i 95%) (48) . TVS kod DIE je imao osjetljivost (79%) a specifičnost (94%) dok je korištenjem 3D UZV osjetljivost porasla na 87 % (49) , MRI

je pokazao slične rezultate osjetljivosti (94%) i specifičnosti (77%). Iako ovi rezultati navode da su TVS i MRI bolji u dijagnosticiranju endometrioma i DIE od laparoskopije nužno je napomenuti da su ove studije uključivale malen broj pacijenata te da su postupke izvodili eksperti čime se translacija tih rezultata u realni život mora uzeti sa rezervom. Stoga ESHRE preporuča primjenu slikovnih metoda (UZV i MRI) u dijagnostičkom postupniku, no napominje da negativan nalaz ne isključuje endometrioze (naročito površinski tip) te da se u tom slučaju pacijentima preporuča laparoskopija s patohistologijom ekscidiranih lezija za dijagnozu i liječenje suspektne endometrioze (nap. PHD ekscidiranih lezija u do 24% slučajeva bude negativan) (50). Predlaže se pristup u 2 koraka u kojem se započinje sa TVS-om te potom empirijskim liječenjem (u slučajevima kada pacijentica ne pokušava začeti). U primarnoj skrbi ako je endometrioza suspektna a slikovne pretrage negativne te simptomatska pacijentica ne pokušava začeti, prvu liniju čini hormonska terapija u obliku oralnih kontraceptiva ili progesterona (51) te se u slučaju poboljšanja simptoma pretpostavlja postojanje endometrioze. Iz svega ovoga se izvodi zaključak da su i dijagnostička laparoskopija i slikovne metode u kombinaciji s empirijskim liječenjem jednakovaljani postupci jer ne postoje dokazi o premoći jednog pristupa nad drugim.

Unatoč svemu ovdje iznesenom i dalje ostaje frapantan podatak da se definitivna dijagnoza postavlja u prosjeku između 8-12 godina od početka pojave simptoma te je ova dijagnostička odgoda najznačajnija za površinsku i duboku endometrioze (38).

Postoje brojni klasifikacijski sustavi osmišljeni kako bi se usporedile težina i proširenost endometrioze te procijenio njezin utjecaj na fertilitet žene. Najšire prihvaćeni su rASRM, ENZIAN i EFI. Revidirani sustav Američkog društva za reproduktivnu medicinu (rASRM) klasificira endometrioze u 4 stadija (minimalni (I-1-5 bodova), blagi (II-6-15 b.), umjereni (III-6-40 b.) i teški (IV- >40 b.) oblik) čime se kvantificira dubina i veličina implantata te konzistencija adhezija s obzirom na lokalizaciju (peritonej, ovariji, obliteracija Douglasova prostora). Prednosti ovog sustava su jednostavnost primjene i razumljivost stadija, no mnoštvo je ograničenja jer stadiji, odnosno proširenost bolesti slabo korelira sa simptomima infertiliteta i boli, subjektivnost u dodjeli bodova još je jedna kritika a izostavljanje retroperitonealnih struktura iz bodovanja bio je temelj nastanka sustava ENZIAN (4,35). ENZIAN je razvilo Austrijsko društvo za ginekologiju i opstetriciju te je njegova prednost pred



rASRM bolje stupnjevanje DIE analogno onkološkom stupnjevanju (52). EFI (indeks plodnosti u endometriozi) sustav je osmišljen s ciljem pokušaja predviđanja začeca u neplodnih pacijentica nakon liječenja i zasada jedini to čini uspješno. EFI predviđa postoperativni fekunditet (stopa vjerojatnosti rađanja živog djeteta po jednom menstrualnom ciklusu) koji u normalnih parova iznosi 15-20% a u pacijentica s početnom endometriozom 2-10%. AAGL klasifikacija iz 2021 nije osmišljena poput ASRM klasifikacije kako bi predvidjela reproduktivni ishod nakon operativnog zahvata već da objektivnije kvantificira kompleksnost kirurških procedura čime se ova problematika stavlja u prvi plan a uz to se pokazalo je da bolje korelira simptome boli i infertilnosti sa stupnjem bolesti od rASRM stadija (53).

## **7. TERAPIJA**

Dva glavna problema žena s endometriozom su bol i infertilnost. Bol uključuje dismenoreju, dispareuniju, dizuriju, disheziju i nemenstrualnu zdjeličnu bol (38). Odabir terapijskog modaliteta ovisi o težini simptoma, lokaciji entometriotičnih lezija, ciljevima liječenja i želje za očuvanjem plodnosti. Pacijentica koja dolazi primarno zbog boli drugačije će se liječiti od one koja primarno dolazi zbog subfertilneta/infertilnosti te je jasno određivanje problema ključno za daljni terapijski postupak (4).

### **7.1 Terapija boli**

Pacijenticama s minimalnom ili perimenopauzalnom boli ili onih asimptomatskih koje su dijagnosticirane incidentalno treba preporučiti ekpektativan pristup. On je poduprt prirodnim tijekom bolesti u kojem samo trećina slučajeva progredira (4,38).

Pacijenticama s blagom boli treba propisati medikamentnu terapiju koja je navedena u daljnjem pregledu.

Onim bolesnicama kojima bol perzistira i nakon medikamentne terapije i onima s umjerenom i snažnom boli preporučljivo je učiniti dijagnostičku ili terapijsku laparoskopiju. Postoperativno je potrebno propisati i jednu od dostupnih medikamentnih terapija.

U slučajevima recidiva boli liječenje treba provoditi bilo kojom hormonskom terapijom ili definitivnom kirurgijom u vidu histerektomije.

### **7.1.1 Analgetici**

Grupa za razvoj smjernica (GDG) daje slabu preporuku za korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) jer su dokazi koji bi podržali njihovu primjenu slabe kvalitete i bazirani na jednoj studiji (54). Uz to ovi lijekovi inhibiraju ovulaciju ukoliko se kontinuirano koriste tijekom ciklusa (55) te imaju gastrointestinalne nuspojave. Mehanizam djelovanja je opći protuupalni učinak na periferiji te se mogu koristiti samostalno ili u kombinaciji s hormonskim liječenjem i/ili kirurgijom. Najčešće korišteni lijekovi u ovo skupini su ibuprofen, naproksen i ketoprofen.

### **7.1.2 Hormonska terapija**

Propisivanje hormonske terapije ima snažnu preporuku GDGa. Osnova korištenja ovih lijekova proizlazi iz činjenice da je endometriozna "steroidno ovisna". Svi korišteni preparati klinički značajno reduciraju bol te među njima nema značajne razlike u učinkovitosti. Na koji od ovih lijekova će odluka pasti je izrazito individualna te ovisi o osobnim preferencama, profilu nuspojava, individualnoj učinkovitosti i dostupnosti. Pronalaženje prave terapije najčešće je po principu pokušaj promašaj (51).

#### **7.1.2.a) Kombinirani hormonski kontraceptivi (COC/OCP)**

Ovi lijekovi sadrže dva hormona: estrogen i gestagen. Većina lijekova sadrži estrogen koji se naziva etinilestradiol, ali neki lijekovi sadrže drugi estrogen koji se naziva estradiol. Također, dostupan je veliki broj lijekova koji sadrže gestagen : klormadinon, desogestrel, levonorgestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, nomegestrol, norelgestromin i norgestimol te ciproteron.

Tri sustavna pregleda literature koja su se bavila učinkovitošću oralnih kontraceptivnih pilula (OCP) pokazala su statistički značajnu redukciju dismenoreje, dispareunije i nemenstrualne boli. Efikasnijim se pokazala kontinuirana primjena naspram konvencionalne cikličke u odnosu prema pojavnosti recidiva dismenoreje, te nije uočen veći utjecaj na koagulaciju, metabolizam ili gustoću kostiju. Usporedba oralne pilule (OCP), vaginalnog prstena (etinilestradiol {EE} + etonogestrel) i transdermalnog naljepka (EE + norelgestromin) pokazala je manju učinkovitost

naljepka te najveće zadovoljstvo terapijom korištenjem oralnih pilula (38). GDG je stoga dao snažnu preporuku za korištenje OCPa jer su k tome jefitni, sigurni i često korišteni za kontracepciju.

### **7.1.2.b) Progestageni i anti-progestageni**

U skupini progestagena su medroksiprogesteron acetat (MPA), ciproteron acetat, noretindron acetat, desogestrel i dienogest u obliku progestagenskog kontraceptiva te gestrinon kao anti-progesteron (parcijalni agonist progesteronskog receptora koji selektivno modulira receptor). Cochraneova pregledna studija zaključila je da kontinuirana administracija ili jednog ili drugog tipa učinkovito razrješava bolne simptome te da jedan nema prednost pred drugim. Nuspojave progestagena su uključivale teške glavobolje i nepravilnosti ciklusa, akne i edeme te za depot preparate amenoreju, intermenstrualno krvarenje, nadutost, mučninu i debljanje dok su hirzutizam i seboreja bili učestajili uz gestrinon.

Levonorgestrel je progestin (sintetski progesteron) koji se koristi u obliku intrauterinog sustava (LNG-IUS), uložka oblika slova T u čijim se fleksibilnim ručicama nalazi progestin. Nekoliko studija je pokazalo istovjetnu učinkovitost sa GnRH agonistima.

Etonogestrel otpuštajući subdermalni implantat (ENG) još je jedan oblik koji se također pokazao učinkovitim u redukciji boli.

Danazol je sintetski steroid, derivat etinil testosterona (androgen) koji se desetljećima koristio u liječenju redukcije boli. Ima visoki afinitet za androgenske receptore te umjereni za progesteronske i glukokortikoidne iz čega i proizlaze neželjene nuspojave. GDG u zadnjim smjernicama ne preporuča uporabu danazola osim kada ne postoji niti jedan drugi vid terapije.

Zaključno, GDG snažno preporučuje propisivanje progestagena i anti-progestageni, uključujući LNG-IUS i ENG, no upozorava da se različiti profili nuspojava moraju uzeti u obzir prije konačne odluke (38, 56).

### **7.1.2.c) GnRH agonisti**

GnRH inhibiraju os hipotalamus-hipofiza-jajnik čime nastaje hipoestrogenizam te

posljedično željena atrofija i regresija endometriotskih lezija uz amenoreju. Neki od lijekova koji se koriste su leuprolid, nafarelin, goserelin, buserelin i triptorelin koji se mogu administrirati u intramuskularnom, subkutanom ili intranazalnom obliku s podjednakom učinkovitošću. Pokazalo se da su GnRH agonisti inferiorniji LNG-IUS ili oralnom danazolu u studiji iz 2010.godine te da imaju loš profil nuspojava (57). Najčešće nuspojave su bile vaginalna suhoća, valunzi, glavobolja, debljanje, akne i smanjenje libida. Uz to randomizirana klinička studija je pokazala smanjenje mineralne gustoće kostiju čiji je stupanj ovisan o dozi (58). Ne bi li se preveniralo gubitak kostiju u dugoročnoj se primjeni GnRH agonisti kombiniraju s pripravcima estrogena i gestagena ("add-back" terapija) što se pokazalo učinkovito u metaanalizi Wua et al (59).

GDG preporuča uporabu GnRH agonista kao druge linije u terapiji ukoliko se hormonski kontraceptivi ili gestageni pokažu neučinkovitim te uvijek uz add-back terapiju, no poseban oprez mora biti prilikom propisivanja ovih lijekova mlađim ženama i adolescenticama (38).

#### **7.1.2.d) GnRH antagonisti**

Mehanizam njihova djelovanja je reverzibilna supresija sekrecije gonadotropina, te u usporedbi s GnRH agonistima daju niži stupanj hipoestrogenizma. Nuspojave su problem kao i kod GnRH agonista a najčešće koje su navedene su valunge, glavobolje i mučnina te potencijalni učinak na gustoću kostiju (60). Neki od najčešće korištenih lijekova su elagolix, relugolix i linzagolix te im je učinkovitost slična u liječenju s endometriozom povezane boli.

GDG njihovo propisivanje preporuča u drugoj liniji kada su hormonski kontraceptivi ili gestageni neučinkoviti te napominje da je oprez potreban u skupini mlađih žena i adolescentica (38).

#### **7.1.2. e) Inhibitori aromataze**

Kako je već navedeno aromataza je enzim koji pretvara steroidne prekursore u estrogen te u endometriotičnom tkivu stvara hiperestrogeni milje. Inhibitori aromataze koji se danas najčešće koriste su treća generacija lijekova među koje spadaju letrozol

i anastrozol a koji reverzibilno inhibiraju enzim. Nuspojave su posljedica hipoestrogenizma a uključuje vaginalnu suhoću, valunge i smanjenje gustoće kostiju, dok s druge strane zbog redukcije negativne povratne sprege estrogenom mogu stimulirati ovulaciju te potencijalna komplikacija mogu biti višeploidne trudnoće. Više je studija pokazalo njihovu učinkovitost u redukciji boli a najviše kada su se koristili kombinirano s oralnim kontraceptivima (61). Prospektivno kohortno istraživanje je pokazalo i smanjenje promjera endometrioma nakon tromjesečnog uzimanja lijekova sa pregostinskom add-back terapijom(62) .

Uzevši sve u obzir GDG preporuča korištenje ovih lijekova no tek kao zadnja linija liječenja u žena kod kojih niti jedna druga opcija bilo medikamentozna bilo kirurška nije dala rezultate (snažna preporuka kod refraktorne boli). (38)

### **7.1.3 Kirurško liječenje boli**

Cilj svakog kirurškog zahvata je eliminacija endometriotičnih lezija i adhezioza prisutnih priraslica kojom se uspostavljaju normalni anatomske odnose zdjelice. Eliminacija lezija se može postići ekscizijom, dijatermijom ili ablacijom/vaporizacijom. Laparoskopija je već desetljećima dominantna metoda, no laparotomija je i dalje izbor u pacijentica s DIE stadija III/IV ili onih kojima nije potrebno očuvanje fertiliteta (38,52).

Kako je već navedeno, dijagnostička/terapijska laparoskopija će se predložiti svim pacijenticama s umjerenom i snažnom boli te onim s perzistentnom boli nakon neuspješne medikamentne terapije. Dokazan je učinak poboljšanja svih domena QoL upitnika s najvećim poboljšanjem domene boli nakon kirurške intervencije. (63)

Izabrali eksciziju ili ablaciju za liječenje boli bio je upitnik dviju metaanaliza Pundira (2017.) i Burksa (2021.), koje su dokazale da je ekscizija bila značajno superiornija u redukciji simptoma EPH-30 upitnika i VAS zbroja za dismenoreju, disheziju, dispareuniju i kroničnu zdjeličnu bol, stoga GDG preporuča eksciziju umjesto ablacije za liječenje boli (64,65).

Treba li u sklopu konvencionalne laparoskopije razmotriti i dodatne procedure za liječenje boli bila je tema Cochrane analize i Proctor et al. metaanalize koje su uspoređivale učinkovitost kirurškog prekida zdjeličnih živčanih puteva. Promatrane procedure su bile laparoskopija uterosakralnog živca (LUNA) i presakralna neurektomija (PSN). LUNA se nije pokazala korisnom jer ne pruža nikakvu

dodatnu korist, dok je PSN bila korisna samo kod boli koja se prezentirala centralno te uz to zahtijeva veliku razinu vještine operatera i nosi rizik intraoperativnog krvarenja, postoperativne konstipacije, urinarne urgencije i bezbolnog prvog stadija porođaja. PSN se može razmotriti u pacijentica kojima je rađena radikalna ekscizija lezija DIE (66).

Uz kirurški zahvat često se propisuje adjuvantna medikamentozna terapija preoperativno i postoperativno. Definirana je kao primjena hormonske terapije u periodu do 6 mjeseci postoperativno koja je usmjerena na poboljšanje neposrednih učinaka kirurškog zahvata (iza 6mj postop je usmjerena sekundarnoj prevenciji recidiva). U kliničkoj praksi ustalilo se propisivanje preoperativne adjuvantne medikamentozne terapije GnRH agonistima jer olakšavaju operativni zahvat redukcijom upale i vaskularizacije endometriotičnih lezija i adhezija. Poboljšava li ovakva praksa neposredne postoperativne učinke redukcije boli nije poduprta nijednom kontroliranom studijom, no pacijentu kojeg boli i čeka operaciju treba ponuditi kako bi se smanjila bol. Dvije studije koje su promatrale postoperativne intervencije GnRH agonistima, danazolom, letrozolom, OCP-om, gestagenima i LNG-IUS u cilju neposrednog poboljšanja operativnog ishoda u domeni redukcije boli i recidiva pokazale su opravdanost njihove primjene, no GDG zbog nekonzistentnosti između studija smatra da postoji samo umjerena korist njihove primjene i to u žena koje ne žele neposredno nakon operacije začeti (67,68).

Histerektomija je definitivni operativni zahvat koji se može razmotriti u žena koje više ne žele začeti ili kojima konzervativno liječenje nije pomoglo. Učinkovita je u olakšanju simptoma i značajno reducira potrebu za reoperacijama. Treba se razmotriti histerektomija kombinirana sa bilateralnom salpingo-ooforektomijom (isključivo u žena koje ne žele začeti), no dugoročna posljedica toga je preuranjena menopauza i potreba za hormonskom nadomjesnom terapijom. Ukoliko se donese odluka o histerektomiji treba napraviti totalnu histerektomiju (uterus+cerviks) zbog potencijalnog rizika perzistentne endometrioze i adenomioze unutar cerviksa. Također ,mora ih se informirati da to ne znači nužno da će se simptomi u potpunosti povući zbog rezidualne endometrioze ili centralizacije boli (38).

Kirurške tehnike liječenja endometrioma i njihova usporedba učinkovitosti je razmotrena u zasebnoj sekciji.

#### 7.1.4 Nemedicinski postupci olakšanja boli

Nekoliko je istraživanja pokazalo da između 60-70 % žena koje boluju od endometrioze koriste neke oblike terapija samoizlječenja (69). Nabrojane su one koje se najčešće koriste i prikazana je njihova učinkovitost. Prva koja se spominje je akupunktura koja je u zapadnjačku kultura unesena iz kineske tradicionalne medicine. Rađeno je nekoliko metaanaliza no sve su bile manjkave i na temelju trenutno dostupne literature nema preporuke za njezinu implementaciju u liječenju boli vezane uz endometriozu. Fizikalna terapija uključuje fizioterapiju, masaže i vježbanje. Umjereni dokazi postoje za vježbe zdjeličnog dna koje se rade u cilju sprječavanja urinarne inkontinencije te za masaže. Vježbanje ima opći pozitivni učinak na mentalno zdravlje i razne bolesti te Britansko društvo za bol predlaže aktivan život i vježbanje kao ključni elementi liječenja boli (70). Usprkos tome svemu ne postoje jasni dokazi, štoviše dokazi su slabe kvalitete stoga GDG oprezno preporuča vježbanje i aktivan život. Elektroterapija u vidu transkutane električne stimulacije živca (TENS), neuromuskularne električne stimulacije i visokointenzitetnog pulsno lasera nisu preporučene zbog lošeg dizajna studija i malog broja ispitanika iako su studije koje su se bavile tom temom pokazale značajno smanjenje boli. Psihološke intervencije u vidu individualne ili grupne terapije te različiti mindfulness -programi rezultirali su prijavom slabije boli, no sve studije koje su objektivno pregledale podatke nisu bile pouzdane, stoga nema preporuke za njihovu implementaciju. Postulirana je teorija da bi promjene prehrambenih navika mogle smanjiti simptome boli s obzirom da prehrana zaista može smanjiti upalu, utjecati na metabolizam prostaglandina te na aktivnost estrogena. Više je studija potvrdilo da žene samoinicijativno pri dijagnozi mijenjaju dijetu. Smanjuje se unos višestruko zasićenih masnih kiselina, životinjskih proteina, glutena i mliječnih proizvoda, dok se više unosi vitamina D, vlakana, ribe, voća i povrća. Studija je trenutno malo i loše su kvalitete stoga trenutno ne postoji preporuka za "endometriozu dijetu". Zadnja od ovih promatranih alternativno komplementarnih metoda bila je tradicionalna kineska medicina, te za nju također nema preporuka.

Sumarno, GDG preporuča kliničarima razgovor sa pacijenticama o psihološkim aspektima bolesti i pitanju kvalitete života no ne daje preporuku niti za jednu od navedenih metoda jer su potencijalni benefiti i štete još uvijek nejasni (38).

## 7.2 Terapija infertilnosti

Razlozi subfertilite u žena oboljelih od endometrioze jasniji su u onim situacijama kad postoji očita mehanička opstrukcija adhezijama jajovoda i smanjenje motiliteta njegovih fimbrija, no u situacijama kada je riječ o početnim stadijama endometrioze postoji više teorija koje bi objasnile smanjenje plodnosti. One se kreću od dispareunije, oštećene folikulogeneze s ovulacijskom disfunkcijom do imunološke disfunkcije peritonealnih makrofaga i povišenih razina IL-1,6,8 i TNF-a u peritonealnoj tekućini.

Ženama koje primarno dolaze zbog problema subfertiliteta /infertiliteta kirurgija predstavlja jedino konkretno rješenje. Terapijska laparoskopija povećava intrauterinu stopu začeca potvrđenu ultrazvukom u usporedbi sa dijagnostičkom laparoskopijom ili ekspektativnim pristupom. Isto se potvrdilo u više studija koje su promatrale podtipove endometrioze te stoga GDG daje preporuku da se operativna laparoskopija izvodi za peritonealnu endometriozu rASRM stadij I/II, endometriome i DIE iako za DIE ne postoje jaki dokazi da povećava fertilitet. Hoće li se donijeti odluka o izvođenju operativne laparoskopije ovisi o prisutnosti ili odsutnosti simptoma boli, dobi pacijentice, prethodnim operacijama, ovarijskoj rezervi i procijenjenom EFI-u.

Mogu li se izgledi začeca poboljšati dodatkom lijekova (adjuvantna terapija kirurgiji) bio je upit nekoliko studija. GDG, koji je analizirao Cochrane studiju Chen et al., donosi preporuke da ženama koje neposredno poslije operacije žele začeti ne smije biti propisana postoperativna hormonaska supresija ovarija, dok ženama koje ne planiraju začeca može biti predložena hormonska terapija jer se pokazalo da nema dugoročno negativne korelacije sa stopom fertiliteta a poboljšava neposredne postoperativne učinke redukcije boli. Druge studije su išle u smjeru istraživanja učinka protuupalnog lijeka pentoksfilina (Cochrane analiza Grammatiset al.) i aromatrznog inhibitora letrozola (postoperativno; Alborzi et al.) na izgledu spontanog (prirodnog) začeca te je pokazano da nemaju nikakvog pozitivnog učinka na povećanje izgleda (52,67,38).

Ženama koje žele začeti treba kroz savjetovanje iznijeti izgleda za začeca te postoperativno procijeniti EFI i analizirati partnerovu spermu. EFI predviđa izgleda za neasistiranu prirodnu oplodnju te onim pacijenticama s nižim zbrojem ili prisutnim drugim faktorima infertilnosti (tubalna kompromitiranost, muška infertilnost) treba ponuditi jedan od oblika asistirane reproduktivne terapije (IVF ili ovarijska stimulacija gonadotropinima + intrauterina inseminacija). Ženama s bilateralnim velikim endometrioma može biti preporučena krioprezervacija oocita ali dokazi za takve



postupke su još uvijek insuficijenti (38).

## 8. RECIDIVI

Recidivi endometrioze se odnedavno (2021.) definiraju kao reoperacijski ili slikovni povrat lezija nakon kompletne ekscizije bolesti, postoje 4 podtipa : a) simptomatski recidiv temeljen na anamnezi ali nepotvrđen slikovno ili kirurški, b) slikovno potvrđen recidiv u simptomatskog ili asimptomatskog pacijenta, c) laparoskopski potvrđen recidiv bez histološke potvrde - vizualizacija endometrioze koja nije bioptirana ili je ali nije potvrđena endometrioza, d) histološki potvrđen recidiv nakon laparoskopije. (7)

Literaturni podatci variraju te se navodi da je stopa recidiva u rasponu od 0-90% što je prvenstveno posljedica različitih definicija, dizajna studija , veličini uzorka te stadiju bolesti, tipu kirurškog zahvata i postoperativnog liječenja. Studija Guo iz 2009. navodi da je stopa recidiva neovisno o terapijskom izboru 20-50% unutar 5 godina.

Rizični faktori su prisutnost i proširenost adhezija, radikalnost kirurškog zahvata te pozitivna obiteljska anamneza i niža dob pri operaciji.

Sekundarna prevencija obuhvaća prevenciju recidiva boli (dismenoreje, dispareunije, nemenstrualne zdjeljne boli) ili recidiva bolesti (UZV dokumentiran endometriom ili laparoskopski dokumentirane lezije) u periodu nakon 6 mjeseci od operacije (prije toga je riječ o adjuvantnoj terapiji s ciljem poboljšanja neposrednih ishoda kirurškog zahvata). Prevencija postoji u vidu odabira kirurškog zahvata koji bi smanjio stopu recidiva ili medikamentnog liječenja nakon operacije (>6mj postop.). Kod pacijentica s endometriomom  $\geq 3$ cm treba napraviti ovarijsku cistektomiju koja je superiorna drenaži i koagulaciji dok se na umu treba imati rizik smanjena ovarijske rezerve. Ovime se postiže manja stopa recidiva boli u tih pacijentica. Neovisno o veličini endometrioma, kod pacijentica koje ne planiraju skoro začeti kao prevencija recidiva boli i bolesti preporučuje se dugotrajna primjena kombiniranih oralnih kontraceptiva (OCP) . Uspoređivali su se hormonski kontraceptivi (OCP), gestageni (LNG-IUS) i GnRH agonisti u njihovoj učinkovitosti redukcije boli i bolesti te se pokazalo da su OCP i LNG-IUS (52mg) superiorniji spram GnRH u redukciji recidiva bolesti, te da se njihovom primjenom u trajanju od 18-24 mjeseca (OCP kontinuirano ne ciklički) može prevenirati dismenoreja. Za OCP nije potvrđeno da reducira recidive nemenstrualne zdjeljne bol ili dispareunija dok za LNG-IUS je te su pacijentice bile

zadovoljnije prilikom primjene LNG-IUSa nego OCPa, no usprkos tome ne postoje toliko snažni dokazi koji bi preferirali jedno od to dvoje.

Liječenje recidiva boli se može po preporukama GDGa provoditi bilo kojom hormonskom terapijom ili kirurgijom (38).

## **9. PROGNOZA I DUGOROČNO PRAĆENJE**

Endometrioza je kronična bolest čiji prirodni tijek u 29% slučajeva progredira, u 29% stagnira a u 42 % regredira s obzirom na rASRM. Stope recidiva kako je navedeno znatno variraju ovisno o dizajnu studije i broju sudionika.

Endometriom se može monitorirati prilično lagano ultrazvučno , no peritonealna endometrioza se ne može detektirati bez laparoskopije. Serumske koncentracije CA-125 su se u nekoliko studija pokazale zahvalnima za praćenje bolesti, jer vrijednosti koreliraju kirurškom nalazu i recidivima, no GDG zbog lošeg dizajna istraživanja ne daje preporuku za njegovu primjenu u svakodnevnom radu.

Učestalost kontrolnih pregleda i monitoriranja treba individualizirati temeljeno na tipu terapije i težini bolesti i simptoma.

## **IV. ENDOMETRIOMI**

### **1. EPIDEMIOLOGIJA I PATOLOGIJA**

Endometriomi su su najčešći oblik endometrioze koji se javlja na jajnicima, a predstavljaju benigne ciste ovisne o estrogenu. Više je epidemioloških studija promatralo prevalenciju i incidenciju te iako njihova točna učestalost nije poznata, brojke variraju od 17-67% među pacijenticama s endometriozom. Od svih benignih cističnih tvorbi na jajnicima oni čine 35 %, a u skupini subfertilnih žena do 17% (52,71).

Više je teorija o patogenezi predloženo od kojih su najprihvaćenije: Hudgesonova teorija (1957.) progresivne invaginacije lateralne stijenke jajnika na kojoj se nalaze endometriotični implantati (stvaranje pseudociste) i posljedično nakupljanje mesntrualnog debrisa koji formira čokoladni sadržaj zbog čega se još nazivaju i čokoladnim cistama, druga je Nezhatova teorija (1992) o kolonizaciji funkcionalnih ovarijskih cista endometriotičnim stanicama i treća Donnezova teorija (1997.) o celomskoj metaplaziji invaginiranih epitelnih inkluzija (72).

Endometriomi se pojavljuju unilateralno (72%) ili bilateralno (28%). Lokalizacija je učestalija na lijevom jajniku (67.4%) što se objašnjava anatomskom asimetrijom, točnije kompresijskim sindromom lijeve renalne vene zbog blizine sigmoidnog kolona čime nastaje hipoksija i pojačana proizvodnja spolnih hormona i citokina (73,74). Ciste su prosječno prekrivene s unutrašnje strane endometralnim tkivom 60-100% s prosječnom penetracijom u stijenku ciste 0,6 mm. Brzina rasta endometrioma je različita, ali prosječno rastu 5-10 mm godišnje. Najčešća veličina endometrioma je 3 do 6 cm, ponekad su veći od 10 cm. Rizik za zloćudnu promjenu endometrioma je oko 1 %, a maligna alteracija je vrlo rijetka u cista manjih od 6 cm i prije 40. godine života (52,75).

### **2. DIJAGNOZA**

Klinička slika se kod endometrioma ne razlikuje od ostalih oblika endometrioze te svaka pojavnost dismenoreje, dispareunije i cikličke zdjelične boli treba pobuditi sumnju na endometriozu. Bol se s obzirom na lokalizaciju češće osjeća na lijevoj strani, no može biti bilateralna ili generalizirana. Nakon klasičnog ginekološkog pregleda

zdjelice, koji tipično ima minimalno nalaza osim u slučaju postojanja velikih endometrioma ili retrovertiranog uterusa koji se mogu palpirati bimanualno, treba napraviti TVS koji je za endometriome pokazao dobru osjetljivost (93%) i specifičnost (96%) a i rezultati MRI su bili slični ( 91 % i 95%). Endometriomi se ultrazvučno prezentiraju kao jednostavne ciste, no mogu biti multilokulirani ili čak solidni (30%). Tipični nalaz je homogena hipoehogena cista s difuznim odjecima niskog intenziteta, tanje stijeke (septe) i izgled mliječnog stakla bez papila i unutarnje vaskularizacije. Diferencijalno dijagnostički treba promišljati o cistama žutog tijela, hemoragičnim cistama, dermoidu, tuboovarijskom apscesu, cistadenomu i neoplazmi. U 70-80% slučajeva, osim ovog UZV nalaza, povišen je nalaz CA-125. Definitivna dijagnoza se stoga može jedino postaviti laparoskopijom i biopsijom s PHD-om lezija koja predstavlja i dalje zlatni standard. Svaka potvrda endometrioma klasificira endometrioze prema rASRM u stadij III/IV (38,74,75).

### **3. LIJEČENJE**

Liječenje endometrioze započinje medikamentozno lijekovima koji su već navedeni, no kada je endometrioza napredovala do stadija u kojem postoje endometriomi preporučljiv je kirurški zahvat. Pokazalo se da GnRH agonisti smanjuju veličinu endometrioma no ne utječu i na smanjenje boli, stoga je opcija njihove primjene napuštena. Ukoliko se promišlja o IVF-u predlaže se ekspektativan pristup, no on nosi rizik spontane ruptуре cisti i posljedične infekcije.

#### **3.1 Kirurško liječenje**

Kirurške tehnike ovdje iznesene su one koje se najčešće koriste a koje je u svojim preporukama dala radna grupa sastavljena od članova ESGE (Europsko društvo za ginekološku endoskopiju), ESHRE i WES (Svjetsko društvo za endometrioze) iz 2017.

##### **3.1.1 Preoperativni postupci**

Prije samog laparuskopskog zahvata treba procijeniti proširenost bolesti te veličinu, broj i lokaciju (unilateralno/ bilateralno) endometriotičnih cista o čemu je bilo

riječi. Endometriomi i zahvati na njima smanjuju ovarijsku rezervu (broj primordijalnih folikula) te ukoliko žena želi sačuvati plodnost treba napraviti testove procjene ovarijske rezerve (AFC, AMH). AFC je određivanje broja antralnih folikula koji su u jajniku u izravnoj korelaciji s brojem primordijalnih folikula. Jajnici se promatraju ultrazvučno treći dan menstrualnog ciklusa te se svi folikuli veličine 2-10 mm uzimaju u obzir. AFC po jajniku <5 govori u prilog slabe pričuve, 5-10 normalne a >10 sindroma policističnih jajnika. AMH je anti-Mullerov hormon koje luče granuloza stanice preantralnih i malih antralnih folikula te posredno dobro korelira sa brojem primordijalnih folikula, vrijednosti <15,7pmol/L indikativne su za smanjenu pričuvu. Ukoliko su parametri ovarijske rezerve sniženi treba razmišljati o metodama očuvanja fertiliteta. Nadalje, preporuča se korištenje anti-adhezivnih preparata poput oksidirane regenerirane celuloze, PTFE kirurških membrana i hijaluronske kiseline u svrhu redukcije postoperativnog stvaranja priraslica (52,72).

### **3.1.2 Inicijalni koraci laparoskopske kirurgije**

Prema zadnjim preporukama grupe za razvoj smjernica sve endometriome veće od 3 cm treba odstraniti ,a one manje treba pratiti ultrazvučno ukoliko se promišlja o začecu. Bilateralne endometriome treba odstraniti ukoliko žena više ne planira trudnoću, u suprotnome treba razmotriti tehnike medicinski potpomognute oplodnje prije daljnjih odluka (4).

Početni koraci svake laparoskopske kirurgije su inspekcija zdjeličnih organa, gornjeg abdomena i apendiksa. Potom se vrši adhezioliza priraslica te razdvaja ovarij s endometriomom od zdjeličnog zida što može rezultirati drenažom. Bitno je vizualizirati ureter kako bi se izbjeglo njegovo oštećenje. Na mjestu ruptur ciste proširuje se otvor u stijenci ciste kako bi se prikazala njezina unutrašnjost, pritom višestruke incizije treba izbjegavati kako bi se sačuvao ovarijski korteks i funkcionalno tkivo. Kada ovarij ne adherira incizija treba biti iznad najtanjeg dijela endometriotične površine, no ukoliko to nije moguće svakako na antimezenterijskom rubu ovarija. Treba obilato irigirati i aspirirati kako bi se provjerila hemostaza i odstranili ostaci sadržaja ciste. Tada se pristupa jednoj od dostupnih konzervativnih kirurške tehnika : cistektomiji, ablaciji laserom ili plazmom (72).

### **3.1.3 Cistektomija (ekscizija)**

Nakon mobilizacije ovarija i drenaže ciste započinje ekstirpacija "pseudociste" ljuštenjem (eng. "stripping") atraumatskim hvataljkama. Nježnom trakcijom i kontratrakcijom se disecira kapsula ciste od ovarijskog parenhima a finalna hemostaza se postiže šivanjem jajnika (najmanje oštećuje ovarijsku rezervu), bipolarnom elektrokoagulacijom ili hemostatskim agensima. Prije ljuštenja se može injektirati razrijeđeni vazopresin pod kapsulu ciste koji olakšava disekciju i smanjuje krvarenje tijekom ljuštenja. Studija Fedel i sur. pokazala je da šivanje jajnika uzdužnim šavom radi postizanja hemostaze poštenije od elektrokoagulacije u očuvanju ovarijske rezerve, što je potvrđeno višim vrijednostima AFC-a i AMH-a nakon operacije. Cistektomija je superiorna metoda nad ostalima u pogledu smanjenja stope recidiva bolesti i simptoma boli te poboljšava stopu spontanog začeća. Zabrinutost postoji zbog odstranjenja zdrave kore jajnika, no u većem dijelu stijenke izljuštenog endometrioma nema funkcionalnog tkiva jajnika, tj. endometriomi koji se lakše ljušte imaju tkivo jajnika s primordijalnim folikulima a oni koji se teže ljušte gotovo uopće nemaju. Nekoliko je istraživanja pokazalo da su stope recidiva nakon dvije godine između 15-25 % a stope spontanog začeća do 45% (52,72). Nedavna multicentrična studija je uspoređivala "ljuštenje" sa kombiniranom tehnikom kod bilateralnih endometrioma većih od 3cm te je pokazano da stopa recidiva tiput manja prilikom kombinirane tehnike (5.9% naspram 2%). Candiani je 2020. u komparativnoj studiji pokazao da je stopa spontanih začeća nakon "ljuštenja" bila veća nego kod CO2 vaporizacije (55.5% naspram 35.9%).

### **3.1.4 Ablacija laserom ili plazmom**

Fenestracija i ablacija kompletne unutrašnje površine stijenke ciste postiže se CO2 laserskom zrakom snage 30-55W ili plazma laserom (koristi argon) u koagulacijskom načinu rada. Stijenka i rubovi ciste se vaporiziraju do nestanka hemosiderinom obojanog tkiva. Cijelu debljinu stijenke nije potrebno vaporizirati jer se endometriotično tkivo nalazi površinski, no treba imati na umu da endometriotično tkivo prodire u stijenk u 0,6mm+/-0,4 mm a zrake prodiru do 0,2mm. Stope recidiva su nakon 12 mjeseci oko 40% a nakon 2 godine 45% kako je dokazao Vercellini u Cochrane metaanalizi (52).

### 3.1.5 Kombinirane tehnike

Kombinirane tehnike se koriste i ekscizijom i ablacijom kako bi se spriječilo prekomjerno krvarenje i oštećenje ovarijskog tkiva hilusa , naročito kod velikih endometrioma. Cista se po drenaži parcijalno cistektomira u opsegu 80-90% do ovarijskog hilusa a potom se laserom ili plazmom odstrani preostali dio endometričnog tkiva. Tehniku je osmislio Donnez (2010.) te se njome postiže unutar 8 mjeseci stopa trudnoća od 40% te recidiva od 2 %.

Metoda u 3 akta (Donnez 1996.) se sastoji od prve laproskopske operacije kojom se drenira endometriom, pregleda šupljina ciste i bioptira, potom slijedi tromjesečna terapija GnRH agonistima tijekom kojih se debljina stijenke značajno reducira te ponovna operacija u kojoj se vrši cistektomija ili CO2 vaporizacija. Potencijalna korist ove metode je što se njome može liječiti velike endometriome, smanjuje stopu recidiva i limitira pad ovarijske rezerve. Naknadno su rađene studije koje su pokazale recidive u 20 % slučajeva (52).

## V. ZAKLJUČAK

Endometriozna je kronična bolest karakterizirana nespecifičnim kliničkim simptomima koji otežavaju postizanje definitivne dijagnoze što je razlog zašto se do nje u prosjeku dolazi tek 8-12 godina od početka simptoma. Postavljanje sumnje na primarnoj razini treba biti vođeno pojavom neplodnosti, bolne menstruacije i bolnih spolnih odnosa za vrijeme i oko menstruacije te smanjenje boli nakon njezinog prolaska. Dobar klinički pregled je nužno obaviti iako ne postoje patognomonični nalazi koji bi bili specifični za endometriozu. Nakon pregleda treba napraviti transvaginalni ultrazvuk koji je dovoljno specifičan i osjetljiv za endometriome, no površinska i duboka endometriozna predstavljaju dijagnostički problem. Odluka o dijagnostičkoj/terapijskoj laparoskopiji treba biti vođena simptomima i ona predstavlja zlatni standard jer jedina doprinosi definitivnoj dijagnozi endometrioze. Različiti klasifikacijski sustavi pokušavaju korelirati pojavu simptoma sa proširenošću bolesti (ENZIAN, rASRM). Razna europska i svjetska društva (ESHRE, ESGE, WES, HDZE) daju preporuke za postupanje i odlučivanje u određenim kliničkim scenarijima. Za male endometriome (manje od 3 cm) i minimalnu simptomatologiju preporuka je praćenje (ekspektativni pristup) svaka tri mjeseca. Neplodne pacijentice treba uputiti na zavod za humanu reprodukciju, a ukoliko se pacijentice odluče na hormonsku supresiju treba pratiti učinkovitost svaka tri mjeseca. Pri svakoj sumnji na DIE pacijenticu treba uputiti na referentni centar jer je operativni zahvat u ovim slučajevima najvažniji. Pitanje neplodnosti u pacijentica s endometriozom je drugi ključan aspekt bolesti te se prije i nakon svake operacije promatraju biljezi ovarijske rezerve (AFC, AMH) te postop. mjeri EFI zbroj. Pacijentice koje imaju male šanse za spontano začeće treba uputiti na MPO. Kod endometrioma koji su veći od 3 cm može se preporučiti laparoskopski zahvat i stope začeće su postoperativno oko 50%. Ekscizija (cistektomija) je zasada optimalna metoda jer s obzirom na ostale metode ablacije laserom/plazmom ili elektrokoagulacije manje reducira ovarijsku pričuvu. Hemostazu je najbolje postići šivanjem jajnika srednjeresorbirajućim šavima, a smanjenje nastanka priraslica upotrebom antiadhezivnog gela. Nakon operacije u pacijentica koje ne planiraju začeti može se propisati pilule ili gestagene. Stope recidiva su nakon 2 godine oko 25% te se tada mora sa pacijenticama ponovno razgovarati i osmisliti strategiju jer svaka reoperacija značajno smanjuje ovarijsku rezervu.



## **VI. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc. Ćoriću , na uloženom vremenu, trudu i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, roditeljima i sestri, na konstantnoj podršci, razumijevanju i vjerovanju u mene kroz sve ove godine. Najveća zahvala ide mojoj zaručnici koja mi je u najtežem životnom trenutku pomogla prebroditi sve nedaće i zahvaljujući kojoj sam uspio usmjeriti sve životne motive ka završetku fakulteta, i našoj maloj bebi Bugi zbog koje sam shvatio zašto je život vrijedan življenja. Uvijek ste u mojim mislima i volim Vas.

Hvala svim mojim prijateljima na druženju, strpljenju, poticanju i podršci, a naročito kumu i zadnjoj generaciji s kojom sam bio zadnje tri godine i koji su mi nesebično pomagali kada je trebalo, bez njih studentski život ne bi bio potpun.

## VII. LITERATURA

1. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2013;19(6):625–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt027>
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
3. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;230:36–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.001>
4. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology, Third Edition*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2016.
5. Mescher A. *Junqueira's basic histology: Text and atlas, fourteenth edition*. 14th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2015.
6. Jelena Krmpotić-Nemanić AM. *Anatomija čovjeka 2.korigirano izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
7. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2021;28(11):1849–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.032>
8. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2002;83(1–5):149–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-0760\(02\)00260-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-0760(02)00260-1)
9. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(13):1244–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
10. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and

normospermic partners. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;92(1):68–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.056>

11. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;51:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
12. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1987;125(6):959–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114634>
13. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004;160(8):784–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh275>
14. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1927;14(4):422–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x)
15. Sanfillipo JS. Overview: Adolescent gynecology. *Pediatr Ann* [Internet]. 1986;15(7):499–499. Available from: <http://dx.doi.org/10.3928/0090-4481-19860701-05>
16. Williams CE, Nakhla RS, Hall-Craggs MA, Wood D, Cutner A, Pattison SH, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG* [Internet]. 2014;121(13):1653–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12899>
17. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151–4.
18. Valentijn AJ, Paliwal K, Al-Lamee H, Tempest N, Drury J, Von Zglinicki T, et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: phenotypic and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2013;28(10):2695–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det285>
19. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* [Internet]. 2015;92(3):64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.114.124313>
20. Tempfer CB, Wenzl R, Horvat R, Grimm C, Polterauer S, Buerkle B, et al. Lymphatic spread of endometriosis to pelvic sentinel lymph nodes: a prospective clinical study. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;96(3):692–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.070>

21. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991;165(1):214–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90254-o](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(91)90254-o)
22. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2005;60(8):517–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000172385.42905.87>
23. Taguchi S, Enomoto Y, Homma Y. Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer: Letter to the Editor. *Int J Urol* [Internet]. 2012;19(10):964–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03064.x>
24. Satyaswaroop PG, Wartell DJ, Mortel R. Distribution of progesterone receptor, estradiol dehydrogenase, and 20 alpha-dihydroprogesterone dehydrogenase activities in human endometrial glands and stroma: progestin induction of steroid dehydrogenase activities in vitro is restricted to the glandular epithelium. *Endocrinology* [Internet]. 1982;111(3):743–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/endo-111-3-743>
25. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* [Internet]. 1997;57(3):514–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod57.3.514>
26. Xue Q, Lin Z, Cheng Y-H, Huang C-C, Marsh E, Yin P, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod* [Internet]. 2007;77(4):681–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.107.061804>
27. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2006;85(6):1667–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.060>
28. Itoh H, Kishore AH, Lindqvist A, Rogers DE, Word RA. Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) and progesterone regulate matrix metalloproteinases (MMP) in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(6):E888-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3073>
29. Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2003;21(2):125–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-41319>
30. Braun DP, Muriana A, Gebel H, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. Monocyte-mediated enhancement of endometrial cell proliferation in women with endometriosis. *Fertil Steril*

- [Internet]. 1994;61(1):78–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56456-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56456-5)
31. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 1995;10(10):2671–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135765>
  32. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, Liu TL, Friberg J, Radwanska E, et al. Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;63(4):463–6.
  33. Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):332–7.
  34. Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 1989;16(1):193–219. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545\(21\)00147-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545(21)00147-9)
  35. Endometrioza i Neplodnost [Internet]. Hdgo.hr. [cited 2022 Jun 26]. Available from: <https://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=810&kultura=hr>
  36. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1994;734(1 The Human End):333–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb21763.x>
  37. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;40(1):83–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1603217>
  38. Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2022;2022(2):hoac009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
  39. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG* [Internet]. 2008;115(11):1382–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>
  40. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(3):692-701.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.022>

41. Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod* [Internet]. 1993;8(1):53–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137873>
42. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;92(6):1825–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.005>
43. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril*. 1996;65(2):280–7.
44. Khawaja UB, Khawaja AA, Gowani SA, Shoukat S, Ejaz S, Ali FN, et al. Frequency of endometriosis among infertile women and association of clinical signs and symptoms with the laparoscopic staging of endometriosis. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(1):30–4.
45. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;37(4):480–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.8935>
46. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PMM, Johnson N, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;4(4):CD012165. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012165>
47. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS, International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2016;123(11):1761–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14055>
48. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;2:CD009591. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>
49. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2014;29(6):1189–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu054>
50. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1992;71(5):337–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00016349209021069>

51. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 2017;3935. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3935>
52. Ćorić M. Procjena učinaka dviju metoda laparoskopskog liječenja endometrioma na pričuve jajnika pomoću biokemijskih i ultrazvučnih parametara [Two laparoscopical methods in the treatment of ovarian endometriomas and its effect on the ovarian reserve assessed by known biochemical and ultrasonographic parameters]. Sveučilište u Zagrebu; 2011.
53. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An anatomy-based surgical complexity score. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 27];28(11):1941-1950.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34583009/>
54. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;1(5):CD004753. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
55. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* [Internet]. 2001;358(9290):1287–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06455-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06455-8)
56. Thomas L, Afsaneh Khetrapal B. Intrauterine device (IUD) and intrauterine system (IUS) differences [Internet]. *News-medical.net*. 2017 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/IUD-and-IUD-Differences.aspx>
57. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(12):CD008475. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>
58. Tang H, Wu R, Li X, Zhou Y, Liu Z, Wang C, et al. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: Randomized controlled study. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2017;43(10):1550–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13420>
59. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;290(3):513–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3230-8>
60. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(1):28–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1700089>

61. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2011;9(1):89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-9-89>
62. Agarwal SK, Foster WG. Reduction in endometrioma size with three months of aromatase inhibition and progestin add-back. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:878517. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/878517>
63. Arcoverde FVL, Andres M de P, Borrelli GM, Barbosa P de A, Abrão MS, Kho RM. Surgery for endometriosis improves major domains of quality of life: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019;26(2):266–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2018.09.774>
64. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic excision versus ablation for endometriosis-associated pain: An updated systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2017;24(5):747–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.04.008>
65. Burks C, Lee M, DeSarno M, Findley J, Flyckt R. Excision versus ablation for management of minimal to mild endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2021;28(3):587–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.028>
66. Proctor ML, Latthe PM, Farquhar CM, Khan KS, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;2010(4):CD001896. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001896.pub2>
67. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;11(12):CD003678. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003678.pub3>
68. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;119(3):519–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824264c3>
69. Schwartz ASK, Gross E, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, Häberlin F, et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2019;38(2):260–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.009>
70. Britishpainsociety.org. [cited 2022 Jun 28]. Available from: [https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/Guidelines\\_for\\_PMP\\_01082019\\_xc33xiN.pdf](https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/Guidelines_for_PMP_01082019_xc33xiN.pdf)



71. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment: From pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2003;15(4):321–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.gco.0000084247.09900.4f>
72. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 1: Ovarian endometrioma. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 3];2017(4):hox016. Available from: <https://academic.oup.com/hropen/article/2017/4/hox016/4677301?login=false>
73. Matalliotakis IM, Cakmak H, Koumantakis EE, Margariti A, Neonaki M, Goumenou AG. Arguments for a left lateral predisposition of endometrioma. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;91(4):975–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.059>
74. Alborzi S, Poordast T, Askary E, Chamanara K, Sorouri ZZ, Kellaii EHN, et al. Erratum to “The effect of vasopressin injection on ovarian reserve in patients with ovarian endometrioma: a randomized controlled trial” [*Reproductive BioMedicine Online* (2022) 44: 651-658]. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230/>
75. Ciste jajnika i neplodnost – Prof. Dr. Sc. Velimir Šimunić [Internet]. *Profesor-simunic.com*. [cited 2022 Jul 3]. Available from: <http://www.profesor-simunic.com/ciste-jajnika-i-neplodnost/>
76. Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2013;76(2):75–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000351165>

## VIII. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 6.5.1992. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju škola sam pohađao i završio u Kutini. 2011.godine sam upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na katedri za Anatomiju u akademskoj godini 2014./2015. , te sam od treće godine studija aktivni član Međunarodne uduge studenata medicine Hrvatske CroMSIC, u sklopu čega sam volontirao na brojnim aktivnostima u svrhu prevencije i promicanja zdravlja. Aktivno se služim engleskim jezikom, uz poznavanje osnova njemačkog jezika.