

Endometrioza u adolescentica

Kašljević, Denis

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:105:041033>

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**

Denis Kašljević

Endometrioza u adolescentica

Diplomski rad



Zagreb 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Maria Ćorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

TVUZ – Transvaginalni ultrazvuk

MR – Magnetska rezonanca

QoL (eng. *Quality of life*) - Kvaliteta života

ART (eng. *Assisted reproductive technology*) – Tehnike potpomognute oplodnje

rASRM (eng. *revised American Society for Reproductive Medicine*)

NUB (eng. *Neonatal uterine bleeding*) – Novorođenačko materničko krvarenje

MPA - Medroksiprogesteron-acetat

NETA - Noretindron-acetat

LNG-IUS (eng. *levonorgestrel-releasing intrauterine system*) - Intrauterini uložak s levonorgestrelom

IUI – Intrauterina inseminacija

IVF – In vitro fertilizacija

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Općenito o endometriozii	2
2.1. Patofiziologija	2
2.2. Lokalizacija lezija.....	3
2.3. Klasifikacija endometrioze	3
2.4. Etiopatogeneza	4
2.5. Epidemiologija i rizični faktori	5
2.6. Genetika endometrioze.....	5
3. Endometriozii u adolescentica	6
3.1. Klinička slika	6
3.2. Dijagnostika	8
3.3. Liječenje	12
4. Zaključak	20
5. Zahvale.....	21
6. Literatura.....	22
7. Životopis	26

Sažetak

Endometrioza u adolescentica

Denis Kašljević

Endometrioza je kronična i o estrogenu ovisna ginekološka bolest koja se javlja u adolescentnoj populaciji i u žena reproduktivne dobi. Karakterizira je prisustvo funkcionalnog endometriotičkog tkiva izvan maternice, najčešće u području zdjelice. Točan mehanizam nastanka i održavanja ove bolesti nije u potpunosti jasan iako se zna kako centralnu ulogu igra estrogen, točnije estradiol. Procjenjuje se kako prevalencija endometrioze u žena reproduktivne dobi iznosi oko 10 %, dok su ti podaci za adolescentice uglavnom nepoznati. Klasični simptomi endometrioze jesu zdjelična bol i neplodnost. Endometrioza u adolescentica smatra se posebnom varijantom endometrioze jer postoje dokazi o tome kako bolest u ovoj populaciji ima tendenciju progresije ka težim oblicima. Jedno od glavnih obilježja za ovu populaciju je i kasno postavljanje dijagnoze zbog često nespecifičnih simptoma i loše osviještenosti o ovoj bolesti među liječnicima primarne zdravstvene zaštite. Bol se prvenstveno prezentira u obliku kronične zdjelične boli i dismenoreje. Neplodnost kao simptom u adolescentica uglavnom izostaje zbog mlade dobi te je stoga fokus prvenstveno na očuvanju plodnosti za kasniji život. Endometrioza ima negativan utjecaj na kvalitetu života te adolescentice koje boluju od ove bolesti često pate od anksioznosti i/ili depresije. Dijagnostički proces započinje detaljno uzetom anamnezom i ciljanim fizikalnim pregledom. U slučaju postojanja sumnje na endometriozeu sljedeća pretraga kojom se najčešće koristimo jest transvaginalni ultrazvuk (TVUZ). Magnetska rezonanca (MR) druga je slikovna pretraga kojom se također možemo koristiti u dijagnostici endometrioze i to najčešće kao druga linija, odnosno nakon ultrazvuka. Kao zlatni standard u dijagnostici endometrioze i danas ostaje laparoskopija jer ona jedina omogućuje izravnu vizualizaciju lezija i histološku analizu sumnjivog tkiva. U liječenju endometrioze u adolescentica koristimo se farmakološkim liječenjem, kirurškim intervencijama i tehnikama potpomognute oplodnje (ART). Nažalost, većina terapijskih smjernica za liječenje adolescente endometrioze bazirana je na studijama provedenim na ženama reproduktivne dobi. Liječenje se stoga mora prilagoditi svakoj pacijentici ovisno o dominantnoj simptomatologiji i stadiju bolesti.

Ključne riječi: endometrioza, adolescentice, zdjelična bol, neplodnost

Summary

Endometriosis in adolescents

Denis Kašljević

Endometriosis is a chronic and estrogen-dependent gynecological disease that occurs in the adolescent population and in women of reproductive age. It is characterized by the presence of functional endometriotic tissue outside the uterus, most commonly in the pelvic area. The exact mechanism of origin and maintenance of this disease is not completely clear, although it is known that estrogen, more precisely estradiol, plays a central role. The prevalence of endometriosis in women of reproductive age is estimated to be about 10%, while these data for adolescent girls are generally unknown. The classic symptoms of endometriosis are pelvic pain and infertility. Endometriosis in adolescents is considered a special variant of endometriosis because there is evidence that the disease in this population tends to progress to more severe forms. One of the main features of this population is also late diagnosis due to often nonspecific symptoms and poor awareness of this disease among primary care physicians. The pain is primarily presented in the form of chronic pelvic pain and dysmenorrhea. Infertility as a symptom in adolescents is mostly absent due to the young age and therefore the focus is primarily on preserving fertility for later life. Endometriosis has a negative impact on the quality of life and adolescents suffering from this disease often suffer from anxiety and/or depression. The diagnostic process begins with a detailed history and targeted physical examination. If endometriosis is suspected, the next test we use most often is transvaginal ultrasound (TVUS). Magnetic resonance imaging (MRI) is another imaging test that can also be used in the diagnosis of endometriosis, most often as a second line, that is after the ultrasound. Laparoscopy remains the gold standard in the diagnosis of endometriosis today because it is the only procedure that allows direct visualization of lesions and histological analysis of suspicious tissue. In the treatment of endometriosis in adolescents, we use pharmacological treatment, surgical interventions and assisted reproductive techniques (ART). Unfortunately, most therapeutic guidelines for treating adolescent endometriosis are based on studies conducted on women of reproductive age. Treatment must therefore be tailored to each patient depending on the dominant symptomatology and stage of the disease.

Key words: endometriosis, adolescents, pelvic pain, infertility

1. Uvod

Klasična definicija endometrioze jest ona bazirana na kirurškom pronalasku endometrijskog tkiva izvan maternice. Napretkom u razumijevanju ove bolesti ta se definicija proširuje te danas govorimo o jednom kompleksnom, kroničnom i o estrogenu ovisnom upalnom procesu uzimajući u obzir prirodan tijek bolesti, njenu staničnu i molekularnu podlogu, tkiva koja zahvaća i njene sistemske učinke (1).

Točna prevalencija endometrioze nije poznata zato što definitivna dijagnoza zahtijeva kiruršku vizualizaciju. Procjenjuje se kako endometrioza pogađa 10% žena reproduktivne dobi, dok se taj broj kreće i do 50% u neplodnih žena (2). Među adolescentnom populacijom ti podaci su još oskudniji. U adolescentica koje su bile podvrgnute laparoskopiji zbog kronične boli u zdjelici i/ili dismenoreje endometrioza je nađena u 62 – 75% slučajeva (3).

Kao i u odraslih, etiopatogeneza endometrioze u adolescentica je uvelike nepoznata. Endometrioza je opisana u djevojaka nakon menarhe, ali i u djevojaka prije puberteta, međutim nakon telarhe što upućuje na multifaktorijalnu peripubertetsku etiologiju u adolescentica (4).

Od rizičnih faktora za razvoj endometrioze navode se azijsko porijeklo, prolongirana izloženost estrogenu (npr. rana menarha i nuliparitet), nizak indeks tjelesne mase i anomalije maternice koje remete njenu normalnu prohodnost. Zanimljivo je kako se pušenje smatra zaštitnim faktorom od razvoja endometrioze, bar u nekim studijama (5). Pozitivna obiteljska anamneza, rana menarha i opstruktivne anomalije smatraju se glavnim rizičnim faktorima za razvoj adolescentne endometrioze (6).

Zdjelična bol, iako čest simptom među ženama s endometriozom, nedovoljno je specifična jer uzrok boli mogu biti i drugi ginekološki i neginekološki uzroci. Međutim, zdjelična bol koja se opisuje kao kronična, ciklična i perzistentna i/ili progresivna povećava vjerojatnost da je riječ o endometriozu (7) Daljni važan simptom/znak bolesti jest neplodnost. Endometrioza pogađa 25-50% neplodnih žena i 30-50% pacijentica s endometriozom ima poteškoće s začećem (8). U adolescentica bol rezistentna na farmakološko liječenje i dismenoreja su glavni simptomi bolesti s obzirom na to da neplodnost kao prezentacija bolesti izostaje u ovoj dobnoj skupini (6).

Prvi korak u evaluaciji pacijentice sa sumnjom na endometriozu jest uzimanje anamneze i izvođenje detaljnog pregleda, uključujući pregled zdjelice. Slikovne metode, kao što su transvaginalni ultrazvuk i magnetska rezonanca, također se mogu izvesti. Unatoč tomu, laparoskopija ostaje jedina metoda kojom se endometrioza može definitivno potvrditi (9).

Liječenje endometrioze često zahtijeva multidisciplinarni pristup i u odabiru načina liječenja treba uzeti u obzir dominantnu simptomatologiju bolesti, dob pacijentice te stupanj i lokalizaciju lezija (2). Tri glavne metode liječenja endometrioze koje su nam na raspolaganju jesu: farmakološko i kirurško liječenje te razne tehnike očuvanja plodnosti (Assisted reproductive technologies, ART) (10).

2. Općenito o endometriozi

Endometrioza je kronična upalna bolest koju karakterizira prisustvo funkcionalnih endometrijskih žlijezda i strome izvan maternice. Važno je napomenuti kako ta definicija uvelike pojednostavljuje njenu kompleksnost i multisistemsku prirodu i tijek bolesti (2,11). Endometriozu, ovisno o njenoj lokaciji i histološkim svojstvima, možemo podijeliti u tri tipa; površinska endometrioza, duboka infiltrirajuća endometrioza (invazija u tkiva >5mm, često dovodi do fibroze i formiranja adhezija) i, konačno, ovarijske endometrioidne ciste (tzv. endometriomi ili čokoladne ciste) (2,5). Endometrioidne lezije se laparoskopski vizualno gotovo pa i ne razlikuju od normalnog endometrija. Te su lezije ili implantati većinom građeni od stromalnih stanica, dok epitelna komponenta čini tek jedan manji dio. Stromalne stanice nose epigenetske mutacije koje posljedično dovode do, između ostalog, povećane proizvodnje estrogena koji pak ima centralnu ulogu u patofiziologiji endometrioze. Normalne endometrijske stromalne stanice normalno ne proizvode steroidne hormone. Značaj epitelnih stanica leži u tome što su nositelji somatskih mutacija (npr. *KRAS*) koji se dovodi u poveznicu s razvojem karcinoma jajnika (1).

2.1. Patofiziologija

Upala je centralni proces u endometriozi (1). Molekule zadužene za upalu jesu citokini i prostaglandini. Njihova sinteza, osim u stromalnim stanicama ektopičnog endometrijskog tkiva, odvija se i u leukocitima (prvenstveno u makrofagima) koji su prisutni u peritonealnoj šupljini. To ujedno označava i postojeću disfunkciju imunskog sustava u endometriozi (12). Upala dovodi do boli, fibroze, formiranja adhezija i neplodnosti. Taj proces induciran je estrogenom, točnije

estradiolom, i posredovan je estrogenskim receptorima ER β . Tri glavna izvora estrogena za endometrioze jesu jajnici, masno i endometriotičko tkivo. Endometriotičke stromalne stanice pokazuju daleko veću ekspresiju ER β nego normalan endometrij preko kojeg estradiol ostvaruje svoj učinak. Naime, primarna uloga estrogena u endometriozi je stanično preživljavanje i proliferacija endometriotičkih lezija i taj mehanizam se ostvaruje uz pomoć prostaglandina E2 (PGE2). Sinteza PGE2 omogućena je zbog prekomjerne ekspresije enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) u stromalnim stanicama. PGE2 istovremeno dovodi do ekspresije svih steroidogenih gena i samim time enzima (npr. aromataza) što u konačnici dovodi do povećane proizvodnje estradiola. Dakle, Estradiol/ER β dovode do ekspresije COX-2 i stvaranja PGE2, a PGE2 inducira sintezu estradiola. Na taj način se stvara začarani krug koji omogućuje preživljavanje endometriotičkog tkiva. Paralelno tomu u endometriotičkom tkivu postoji izražena progesteronska rezistencija zbog manjka progesteronskih receptora (PR). Progesteron normalno pokazuje antiestrogensko djelovanje te to u konačnici rezultira neometanim djelovanjem estradiola (1).

2.2. Lokalizacija lezija

Endometrioza je bolest koja se prvenstveno javlja unutar zdjelice iako su moguće i vanzdjelčne lokacije kao što je pleura, jetra, gušterača, ingvinalni kanal, a prema nekim studijama čak i mozak (13). Najčešće lokacije u zdjelici gdje se endometrioza javlja jesu: maternica, jajovodi, jajnici, uterosakralni ligamenti, široki i okrugli ligamenti, Douglasov prostor (cul-de-sac), mokraćni mjehur i mokraćovodi, rektovaginalni septum i rektosigmoidni kolon (14).

2.3. Klasifikacija endometrioze

Ne postoji idealan sustav klasifikacije endometrioze. Od postojećih sustava revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) klasifikacija jest najpoznatiji. Ova klasifikacija svoje korijene vuče iz 1979. kada ga je u izvornom obliku predložio The American Fertility Society (AFS), a svoju reviziju sustav je doživio 1985. i konačno promijenu imena u rASRM 1996. godine. Sustav, odnosno klasifikacija, dijeli endometrioze u četiri stadija ovisno o kirurškom nalazu proširenosti lezija u stadij I (minimalan), stadij II (blag), stadij III (umjeren) i stadij IV (težak). Prednost sustava je u njegovoj globalnoj prihvaćenosti i jednostavnim opisima koje i pacijenti mogu razumjeti. Od nedostataka važno je napomenuti kako intenzitet boli i neplodnost često ne koreliraju sa stadijem bolesti. 2005. godine uveden je novi sustav, tzv. ENZIAN klasifikacija s

ciljem boljeg opisa duboke infiltrirajuće endometrioze. Drugi sustavi koje vrijedi spomenuti jesu endometriosis fertility index (EFI) i American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL) klasifikacija (15).

2.4. Etiopatogeneza

Razumijevanje svih postojećih mehanizama koji dovode do nastanka endometrioze još uvijek je poprilično oskudno unatoč desetljećima istraživanja na tu temu (5). Dominantna teorija koja objašnjava nastanak endometrioze jest teorija retrogradne menstruacije (tzv. Sampsonova teorija). Prema toj teoriji za vrijeme menstruacije fragmenti endometrija dospijevaju putem jajovoda u peritonealnu šupljinu gdje zatim dolazi do njihove implantacije. Asimetrična distribucija endometrioidnih lezija objašnjava se utjecajem gravitacije na menzes i posljedica je same anatomije donjeg abdomena i zdjelice. To je ujedno i najsnažniji dokaz koji ide u prilog teoriji retrogradne menstruacije (10). Također, žene s opstrukcijama u otjecanju menzesa van maternice, što pak dovodi do retrogradnog kretanja menzesa, imaju veći rizik za razvoj endometrioze. Nedostatak te teorije jest taj što tokom života i do 90% žena ima retrogradnu menstruaciju, ali svega oko 10% njih razvije endometriozu (6). Osim toga ne objašnjava ni one slučajeve u kojih se endometrioidne lezije nalaze izvan peritonealne šupljine i duboko unutar abdominalnih organa kao što je to slučaj s duboko infiltrirajućom endometriozom (5). Još jedna teorija koju vrijedi spomenuti je teorija koja govori da su endometrioidne lezije u peritonealnoj šupljini porijeklom od celomskog epitela koji je prošao kroz metaplaziju (1). Radovi koji govore kako poremećaj u ravnoteži mikrobiote može doprinijeti razvoju endometrioze (12) i radovi koji postavljaju hipotezu o nastanku endometrioidnih lezija iz matičnih stanica samog endometrija i/ili koštane srži pomažu nam u boljem razumijevanju ove bolesti (5). Kao mogući mehanizam nastanka endometrioze u adolescentica spominje se i novorođenačko materničko krvarenje (Neonatal uterine bleeding, NUB) koje se javlja nekoliko dana poslije poroda (6). Jedan od važnih podležećih mehanizama koji omogućuje nastanak i održavanje endometrioze je i disregulacija imunskog sustava. Ta disregulacija očituje se smanjenjem fagocitičnom aktivnošću makrofaga, smanjenim citotoksičnim djelovanjem NK stanica, suprimiranom stanično posredovanom imunošću i prekomjernom proizvodnjom citokina i prostaglandina (12). Oslabljena funkcija leukocita omogućava preživljavanje ektopičnog endometrija unutar peritonealne šupljine, dok

upalni okoliš ima ulogu u procesu implantacije endometrioidnih stanica i u njihovom daljnjem rastu (10).

2.5. Epidemiologija i rizični faktori

Točna prevalencija endometrioze je nepoznata jer često žene s tom bolešću nemaju simptome. Kako su dominantni simptomi bolesti bolovi u zdjelici i neplodnost, koja je od većeg značaja u odraslih, endometrioza se znatno češće dijagnosticira u odrasloj populaciji nego li u adolescentica. Njena prevalencija kreće se između 10 do 15% među ženama reproduktivne dobi pa sve do 35-50% žena s zdjeličnom boli i/ili neplodnošću. Vrhunac incidencije javlja se između 25 i 45 godine života (16). Prava prevalencija bolesti u adolescentica, kao i u odrasloj populaciji, je nepoznata. U djevojaka koje pate od kronične zdjelične boli i/ili dismenoreje prevalencija je oko 62%, dok se endometrioza u djevojaka koje pate od kronične zdjelične boli otporne na medikamentno liječenje nalazi u 75% slučajeva (6).

Endometrioza je multifaktorijalna bolest i razni genetski, endokrini, imunološki i okolišni faktori imaju pozitivnu, a neki od njih pak negativnu korelaciju s njenim razvojem (5). Neki od faktora rizika za koje se smatra da su povezani s razvojem endometrioze jesu: dob, socioekonomski status, rana dob menarhe, skraćeni menstrualni ciklusi, konzumacija alkohola i kofeina. Za većinu tih rizičnih faktora se smatra kako ili produljuju vrijeme izloženosti estrogenu i/ili dovode do porasta u koncentraciji cirkulirajućeg estrogena te na taj način predisponiraju razvoju bolesti. Pušenje se u nekim radovima smatra kao zaštitni faktor jer remeti normalnu funkciju enzima aromataze. Za tjelesnu aktivnost nema jasnih dokaza, premda neki radovi navode protektivni učinak (17). U adolescentica pozitivna obiteljska anamneza, rana dob menarhe, pretilost i retrogradna menstruacija kao posljedica opstruktivnih anomalija povećavaju rizik od razvoja endometrioze (6). Geysenbergh i suradnici su na temelju šest pitanja vezanih uz dob menarhe, duljine menstrualnog ciklusa, prisustva dismenoreje, karakteristike zdjelične boli, prisustva dishezije i prisustva disurije razvili upitnik s ciljem predviđanja onih adolescentica koje su pod povećanim rizikom od razvoja endometrioze (18).

2.6. Genetika endometrioze

Endometrioza je u genetskom smislu kompleksna bolest i GWAS studije (genome-wide association studies) pokazuju ulogu brojnih genetskih rizičnih faktora koji pridonose nastanku ove

bolesti. Kako je riječ o kompleksnoj bolesti tek kombinacija većeg broja genetskih varijacija u DNA slijedu pridonosi većem riziku od nastanka endometrioze. Otkrivena je i velika učestalost somatskih mutacija koje označavaju promjene u DNA koje se ne nasljeđuju od roditelja već nastaju unutar pojedinih stanica tijekom njihova životnog ciklusa kao posljedica greški u replikaciji DNA i/ili u popravku oštećene DNA. Važnost tih mutacija jest da imaju veliku ulogu u nastanku karcinoma (posebno karcinoma jajnika) kao i u nastanku epitelnih progenitora unutar eutopičkog endometrija iz kojih nastaju ektopične lezije. Nasljedna komponenta endometrioze dokazana je većom učestalošću bolesti među srođnicima (sestre i kćeri) žena koje imaju endometriozu (19). Taj rizik je i do 6 puta veći među srođnicima u prvom koljenu žena koje boluju od endometrioze u odnosu na zdravu populaciju. Na temelju studija provedenih na blizancima nasljednost iznosi čak oko 50 %. Unatoč jasnoj nasljednoj komponenti geni zaslužni za nastanak i razvoj bolesti su i dalje uglavnom nepoznati (10).

3. Endometriozu u adolescentica

Puno se toga još ne zna o endometriozu u adolescentnoj dobi. U novije vrijeme dolazi se do spoznaja kako postoje značajne razlike između endometrioze u adolescentica i one u odraslih žena tako da danas govorimo o adolescentnoj varijanti endometrioze ili Early-Onset Endometriosis (EOE). Adolescentna varijanta pokazuje tendenciju progresije prema težim oblicima bolesti iako je to moguće posljedica kasne dijagnoze bolesti. Ne postoji čak ni konsenzus oko preferiranog načina liječenja endometrioze u adolescentica, kirurški ili medikamentno (6). Terapijske smjernice za liječenje adolescentica su većinom bazirane na rezultatima studija provedenih u odrasloj dobi (20). Smatra se kako od početka simptoma pa do postavljanja dijagnoze prođe u prosjeku od 8 do 10 godina što je i razlog „preskakanja“ ove dobne skupine. Sve u svemu potrebna su još brojna istraživanja kako bi se utvrdile sve sličnosti i razlike između ove dvije varijante endometrioze (6).

3.1. Klinička slika

Bol je temeljni simptom u osoba s endometriozom. Simptomi boli su nespecifični i njihov intenzitet često nije u skladu sa stadijem endometrioze prema rASRM klasifikacijskom sustavu (15,21). Većina adolescentica s endometriozom pati od bolova. Ta se bol prezentira u obliku kronične zdjelice boli i dismenoreje. Od ostalih simptoma nalazimo disheziju, dispareuniju u spolno aktivnih adolescentica, suprabličnu bolnost i konstipaciju. U adolescentica često izostaje

ciklička priroda boli koja se inače viđa u odraslih žena. Kako je riječ o mlađoj populaciji u kojoj neplodnost nije redovna prezentacija bolesti bol ostaje glavni simptom (6). Žene u kojih su se simptomi po prvi put javili u adolescenciji češće prijavljuju i druge simptome tokom života u odnosu na žene koje su simptome iskusile po prvi put u odrasloj dobi. Ti simptomi uključuju: menstrualna bol, obilna krvarenja, probavni simptomi i sistemski simptomi kao što su mučnina, nadutost, glavobolje i vrtoglavice za vrijeme menstruacije (22). DiVasta i suradnici proveli su ispitivanje na ženama i adolescenticama s endometriozom vezano uz njihove simptome. Razlike između simptoma u odraslih žena i adolescentica bile su zanemarive. Jednak intenzitet menstrualne boli, uzimanje lijekova za bolove i osjećanje samo djelomičnog olakšanja od hormonalne terapije nađeni su i u jednoj i u drugoj populaciji. Generalizirana zdjelična bol nađena je i u žena i u djevojaka. Mučnina je jedan od simptoma koji se češće javljao u adolescentica. Prema ovom ispitivanju dismenoreja i aciklička zdjelična bol su česti simptomi koje nalazimo u odrasloj populaciji, ali i u adolescentnoj dobi. Kao potencijalni marker za postavljanje sumnje na endometriozu u adolescentica moguća je kombinacija zdjelične boli i mučnine (23). Većina adolescentica i bez endometrioze ima nelagodu vezanu uz menstruaciju. Dismenoreja je jedan od najčešćih razloga izostanka iz škole i drugih aktivnosti te u slučajevima teške i dugotrajne dismenoreje moguć je razvoj anksioznosti i depresije. Dijeli se na primarnu i sekundarnu. U primarnoj ne nalazimo podležeću patologiju, dok u sekundarnoj postoji određena zdjelična patologija ili je posljedica nekog drugog stanja nevezanog uz zdjelicu. Upravo je endometrioza i najčešći uzrok sekundarne dismenoreje (3). Velika učestalost dismenoreje u adolescentnoj populaciji i vjerovanje kako je menstrualna bol normalan proces spolnog sazrijevanja djevojaka jedan je od razloga kasnog postavljanja dijagnoze endometrioze (24). Drugi važan simptom endometrioze jest kronična zdjelična bol. Ona se definira kao bol koja se javlja ispod razine pupka u trajanju duljem od 6 mjeseci. Vjeruje se kako je proces centralne senzitivacije zaslužan za održavanje i amplifikaciju boli u ovom stanju (25). Endometrioza utječe na kvalitetu života kako u odraslih žena tako i u adolescentica. Dokazani su znatno lošiji izvještaji o kvaliteti života (QoL) adolescentica s endometriozom u poređenju sa zdravim vršnjakinjama (26). Svako kronično stanje popraćeno boli može imati negativne posljedice na psihičko zdravlje. Uz bol važan aspekt u endometriozu koji može imati negativan psihološki utjecaj jest i mogućnost razvoja neplodnosti. Ta nesigurnost vezana uz plodnost može znatno narušiti kvalitetu života i svojstvena je endometriozu. Pacijentice koje boluju od endometrioze često pate od anksioznosti, depresije i

drugih psihijatrijskih poremećaja. Anksioznost i depresija mogu dodatno pogoršati osjećaj boli i na taj način stvoriti začarani krug (20).

3.2. Dijagnostika

Kasno postavljanje dijagnoze velik je problem za pacijentice s endometriozom. Osviještenost liječnika i liječnica o endometriozu u adolescentica je, nažalost, niska. U odrasloj populaciji vrijeme od pojave prvih simptoma pa do postavljanja dijagnoze iznosi oko 7 godina dok je to vrijeme u adolescentica oko 12 godina (18). Brojni su razlozi kasnog postavljanja dijagnoze: znatne varijacije u prezentaciji boli što može biti posljedica drugih komorbiditeta (npr. adenomioza), kirurgija kao zlatni standard postavljanje dijagnoze, dojam pacijentice kao nekoga tko nije teže bolestan i posljedično ne doživljavanje njenih tegoba kao ozbiljnih (22). Osim toga, nejasna patogeneza i heterogenost bolesti s tri različita fenotipa i mogućnost postojanja asimptomatske bolesti dodatno otežavaju dijagnozu (10). Cilj dijagnostike je detektirati simptomatsku endometriozu u što ranijem stadiju, po mogućnosti u adolescenciji, jer se kašnjenje u postavljanju dijagnoze dovodi u poveznicu sa uznapredovalim stadijima bolesti i većim rizikom od razvoja neplodnosti (18). Zajednička osobina adolescentica s endometriozom jest bol koja ne reagira ili slabo reagira na medikamentno liječenje. Međutim, bol rezistentna na medikamentno liječenje nije patognomonična za endometriozu. Zannoni i suradnici predložili su pristup u 5 koraka za dijagnozu endometrioze u adolescentica koji se sastoji od: 1) evaluacije boli, 2) u slučaju postojanja jake cikličke boli endometriozu treba uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu, 3) detaljna anamneza i ultrazvuk, 4) započeti hormonsko i analgetsko liječenje i 5) dogovoriti daljnje termine pregleda (6). Inicijalna evaluacija adolescentica s endometriozom treba započeti uzimanjem detaljne anamneze. Opis boli, njena frekvencija i karakter te provocirajući faktori mogu pomoći u postavljanju ili isključenju sumnje na endometriozu. Nakon toga treba obaviti detaljan fizikalni pregled kako bi se isključilo postojanje zdjelčnih masa i anomalija reproduktivnog trakta (26). Laboratorijske pretrage, slikovna i kirurška dijagnostika preostale su dijagnostičke mogućnosti.

Fizikalni pregled

Endometrioza je bolest većinom lokalizirana u zdjelici. Fizikalni pregled uključuje inspekciju i palpaciju abdomena i zdjelice. Ginekolozi palpiraju osjetljivost maternice ili adneksa, retrovertiranu maternicu, nodularne promjene uterosakralnog ligamenta i palpiraju na bilo kakve

mase unutar zdjelice. Čest nalaz je osjetljivost na palpaciju stražnjeg forniksa (27). Uredan fizikalni pregled ne isključuje endometriozu i fizikalni pregled u vrijeme menstruacije može olakšati detekciju (10).

Laboratorijske pretrage i biomarkeri endometrioze

Laparoskopija je zlatni standard u dijagnostici endometrioze, međutim, kao i svaki kirurški zahvat, nosi sa sobom određene rizike. Trenutno ne postoje neinvazivni ili minimalno invazivni testovi dostupni u kliničkoj praksi za točnu dijagnozu endometrioze (28). Promjene u vrijednostima proteina, mRNA i drugih biomarkera koji odgovaraju određenom stadiju bolesti je osnova na kojoj se baziraju ovi testovi. Brojne su studije evaluirale dijagnostičku vrijednost biomarker endometrioze izoliranih iz endometrijskog tkiva, menstrualne i maternične tekućine te krvi i urina. Među ženama s endometriozom nalazimo promijenjene vrijednosti CA-125, citokina te angiogena i faktora rasta u odnosu na zdrave žene, ali svejedno ni jednom od tih markera nije dokazana klinička vrijednost u postavljanju dijagnoze (27). Ispitana je korist laboratorijskih parametara u postavljanju dijagnoze endometrioma u adolescentica. Nađene su značajne razlike u vrijednostima hemoglobina, trombocita, omjera trombocita i limfocita (PLR) i CA-125 između adolescentica s endometriomima i adolescentica s drugim benignim cistama jajnika. Unatoč tomu zaključeno je kako ti parametri imaju malu dijagnostičku vrijednost (29).

Slikovne pretrage

Kao što je već spomenuto već dugi niz godina zlatni standard u dijagnostici endometrioze jest kirurška vizualizacija i histološka potvrda suspektne lezije. Posljednjih godina, posebno na tercijarnim razinama zdravstvene zaštite, dijagnostička laparoskopija postaje manje zastupljena zbog napretka u dijagnostičkim mogućnostima slikovnih tehnika (magnetska rezonanca i ultrazvuk) u detekciji endometrioze. Endometriomi i duboka infiltrirajuća endometriozna mogu se precizno detektirati navedenim slikovnim tehnikama (14). U slučajevima površinske endometrioze laparoskopija se pokazala kao superiornija tehnika u odnosu na magnetsku rezonancu i ultrazvuk (30). Magnetska rezonanca i ultrazvuk (transabdominalni, transvaginalni i transrektalni pristup) su najčešće korišteni slikovni dijagnostički modaliteti u dijagnostici endometrioze. Prednosti slikovnih tehnika jest njihova minimalna invazivnost, dostupnost, prihvatljivost među pacijenticama i brza dostupnost rezultata (31). Osjetljivost slikovnih tehnika se razlikuje ovisno o prisutnom fenotipu endometrioze (površinska ili duboka endometriozna ili pak endometriom) (32).

Ultrazvuk

Ultrazvuk je nedvojbeno koristan modalitet u dijagnostici endometrioze koji služi u inicijalnoj detekciji, planiranju liječenja i praćenju oboljelih žena. Ultrazvuk je neinvazivna, dostupna i cjenovno prihvatljiva dijagnostička metoda koja sa sobom nosi minimalan rizik i nelagodu za pacijenticu (33). Transvaginalni ultrazvuk (TVUZ) je uobičajeno prva slikovna metoda koja se izvodi u pacijentica sa zdjeličnom boli i neplodnošću ili kada postoji klinička sumnja na endometriozu (14). Kod ultrazvučnog pregleda važno je poznavati podjelu zdjelice na tri odjeljka: prednji, srednji i stražnji odjeljak svaki sa svojim pripadajućim anatomskim strukturama. Endometrioza se u tim odjeljcima može prezentirati kao cistične mase (unutar jajnika ili miometrija), kao hiper ili hipoehogene zone ili kao fiksacija zdjeličnih organa (negativan znak klizanja) (33). Ultrazvučni pregled zdjelice na endometriozu sastoji se od nekoliko koraka. U prvom koraku prikazujemo maternicu i adneksa s ciljem detekcije adenomioze ili endometrioma (32). Adenomioza je često prisutna u oboljelih od endometrioze i prema nekim radovima javlja se i u do 30% pacijentica (10). Adenomioza se češće viđa u pacijentica s dubokom infiltrirajućom endometriozom. U drugom koraku ultrazvučnom sondom ispituje se bolne točke koje mogu označavati specifične lokacije lezija. Treći korak sastoji se od prikaza Douglasovog prostora na duboku endometriozu i ispitivanje znaka klizanja. U posljednjem koraku tražimo nodularne promjene u prednjem (mokraćni mjehur) i stražnjem odjeljku (uterosakralni ligamenti) (32). Ultrazvuk pokazuje zadovoljavajuću specifičnost i osjetljivost u dijagnostici endometriotičkih cisti jajnika kao i u dijagnostici duboke infiltrirajuće endometrioze. Međutim, njegova sposobnost detekcije površinskih lezija je vrlo ograničena (34,35). U detekciji duboke infiltrirajuće endometrioze koristi se poseban protokol koji uključuje ciljani pregled po odjeljcima zdjelice (posebno stražnjeg jer je stražnji odjeljak i najčešća lokacija duboke endometrioze) uz uporabu klizajućeg manevra s ciljem detekcije adhezija među organima. Osim velike uloge u dijagnostici endometrioze ultrazvuk je važan i u određivanju vremena i tipa kirurškog zahvata koji će se izvoditi te određivanja potrebe za subspecijalističkim intervencijama (npr. urološki zahvati). Na temelju morfologije i lokalizacije lezija i samih karakteristika pacijentice (dob, simptomi, želja za trudnoćom) moguće je odrediti najprikladniji način liječenja (14). Premda je transvaginalni ultrazvuk široko prihvaćena dijagnostička metoda u odraslih žena, u adolescentica, posebno onih koje su spolno neaktivne, uporabu te metode treba razmotriti sa samom pacijenticom i njenim skrbnikom. Od alternativa se nude transabdominalni, transperinealni, transrektalni ultrazvuk i

magnetska rezonanca. U studiji koju su izveli Martire i suradnici obavljani su transvaginalni ili transrektalni ultrazvuk među adolescenticama koje su imale probleme s menstrualnim krvarenjima, simptome koji su upućivali na endometriozu ili pak nisu imali nikakve simptome. U 13% njih nađeni su znakovi endometrioze (većinom je bila riječ o endometriozu jajnika i adenomioza je bila prisutna u 44% njih). Na kraju studije zaključeno je kako se i transvaginalni i transrektalni ultrazvuk mogu koristiti kao neinvazivni testovi u dijagnostici endometrioze u adolescentica (36).

Magnetska rezonanca

Drugi često korišteni slikovni modalitet u detekciji endometrioze jest magnetska rezonanca (MR). Može se koristiti bilo kao druga linija (poslije ultrazvuka) u detekciji ili potvrdi endometrioze, dok u slučajevima kada postoji velika klinička sumnja na endometriozu se može koristiti kao prva linija. Preporučuje se biti natašte 4 sata ili više kako bi se ispraznio želudac i time uklonio rizik od povraćanja dok je pacijentica u ležećem položaju. Primjena antiperistaltičkih lijekova se u pravilu preporučuje pred sami pregled. Također, preporučuje se da mokraćni mjehur bude umjereno pun kako bi se olakšala detekcija implanta u prednjem odjeljku. Trenutno ne postoji konsenzus o kvaliteti prikaza težine i proširenosti endometrioze ovisno o fazi menstrualnog ciklusa u kojem se pacijentica nalazi (14). Magnetska rezonanca koristi se i u dijagnostici i u predkirurškom planiranju. Iako je sama pretraga znatno skuplja i vremenski zahtjevnija u odnosu na ultrazvuk ona ima dvije velike prednosti: rezultati pretrage su objektivniji te se njenim izvođenjem dobije prikaz širokog vidnog polja iz različitih smjerova (37). Interpretacija nalaza dobivenih magnetskom rezonancom zahtijeva znatnu vještinu i iskustvo zbog brojnih mogućih lokalizacija lezija i postojanja triju različitih fenotipova endometrioze. Peritonealni implantati odnosno površinska endometriozna je fenotip koji se uglavnom ne prikazuje kvalitetno slikovnim tehnikama (bilo ultrazvukom ili magnetskom rezonancom) te se iz tog razloga preferira laparoskopija. S druge strane, endometriomi se zbog svog tipičnog izgleda u pravilu mogu precizno dijagnosticirati magnetskom rezonancom (38). U studiji koja poredi MR i ultrazvuk u detekciji endometrioma nađeno je kako i MR i transvaginalni ultrazvuk pokazuju podjednako dobru osjetljivost i specifičnost (39). U slučajevima duboke infiltrirajuće endometrioze MR može unaprijediti dijagnostiku i procijeniti dubinu invazije implanta u tkiva. MR pokazuje posebno dobru osjetljivost i specifičnost u slučaju rektosigmoidnih lezija (34). Studije koje ispituju ulogu MR u detektiranju

duboke endometrioze navode odličnu osjetljivost i nešto lošiju specifičnost (94% naprema 77%) (31). Međutim, kako je prikaz duboke infiltrirajući endometrioze pomoću MR nespecifičan može nastati dijagnostički problem što često ovisi i o iskustvu onoga koji analizira dobivene rezultate (38). Valja imati na umu kako u adolescentnoj populaciji magnetska rezonanca može imati nešto manju ulogu u dijagnostici endometrioze nego li u odraslih žena zbog toga što adolescentice uglavnom boluju od stadija I i II bolesti prema rASRM klasifikaciji i češće imaju površinske lezije koje je teško ili pak nemoguće detektirati ovom slikovnom tehnikom (35).

Iz svega navedenog može se zaključiti kako transvaginalni ultrazvuk i magnetska rezonanca imaju jednaku ili nešto malo bolju osjetljivost i specifičnost u odnosu na laparoskopiju u detekciji endometrioma i duboke infiltrirajuće endometrioze.

Dijagnostička laparoskopija

Kirurške dijagnostičke procedure za endometriozu uključuju laparoskopiju i laparotomiju. Kroz godine laparoskopija se pokazala popularnijom metodom koja je gotovo u potpunosti zamijenila otvoreni pristup odnosno laparotomiju. Razlog tomu jest manji broj komplikacija, kraće vrijeme oporavka i bolja vizualizacija peritonealne šupljine zbog uvećanog prikaza (31). Unatoč potencijalnim rizicima, zbog intraabdominalnog smještaja lezija, njihove male veličine i velike učestalosti površinskih peritonealnih lezija dijagnostička laparoskopija u kombinaciji s histološkom potvrdom ostaje i dalje temelj u definitivnoj dijagnostici endometrioze (2). Laparoskopskom vizualizacijom endometriotičkih lezija u adolescentnoj populaciji često nalazimo atipične lezije koje mogu biti crvene boje (nalik plamenu), prozirne, polipoidnog i/ili vezikularnog izgleda za razliku od odrasle populacije u kojoj su češće tipične lezije crne boje (poput opekline od baruta, „powder-burn“) zajedno s bijelim ožiljkastim promjenama (35).

3. 3. Liječenje

Endometriozu u adolescentica smatra se kroničnom bolešću s mogućnošću progresije i daljnjeg pogoršanja simptoma u slučaju izostanka njene pravovremene dijagnoze. Liječenje je primarno usmjereno na potpuno otklanjanje ili ublažavanje simptoma, prevenciju daljnje progresije bolesti i očuvanje plodnosti. Kako je riječ o kompleksnoj bolesti s različitim kliničkim prezentacijama, stadijima bolesti i fenotipovima pri liječenju svake adolescentice treba se pristupiti individualno jer ne postoji samo jedna najbolja i definitivna terapija endometrioze (40). Kao dobar pristup

pokazala se kombinacija medikamentnog i kirurškog liječenja. Lijekovi osim što ublažavaju simptome reduciraju i veličinu lezija te je na taj način kirurška intervencija manje opsežna (6).

Farmakološko liječenje boli povezane s endometriozi

Bol u endometriozi prezentira se dismenorejom, dispareunijom, dishezijom i kroničnom zdjeličnom boli. Farmakološko liječenje usmjereno je prema kontroli boli i supresiji hormonski aktivnog endometriotičkog tkiva. Bol u endometriozi javlja se zbog visokih koncentracija prostaglandina uslijed prekomjerne ekspresije enzima ciklooksigenaze-2 (COX-2). Proces je dodatno potenciran i visokim koncentracijama estradiola što je posljedica prekomjerne aktivnosti enzima aromataze (41). Dismenoreja je jedan od temeljnih simptoma endometrioze. Kako je to čest nalaz i u zdravih adolescentica (primarna dismenoreja) uglavnom se preporučuje primjena tzv. empirijske terapije u kojoj se daju NSAID-ovi i/ili hormoni. Ukoliko simptomi unatoč terapiji i dalje perzistiraju treba sumnjati na sekundarnu dismenoreju i njen najčešći uzrok endometriozi (40).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) opsežno se i često koriste kao prva linija u liječenju boli uzrokovane endometriozi iako postoji mali broj dokaza koji bi podržali njihovu redovnu uporabu. Nema dokaza da je jedan NSAID učinkovitiji u odnosu na drugi (42,43). Također, njihova dugoročna uporaba izaziva brojne neželjene nuspojave (npr. peptički ulkus, akutno bubrežno zatajenje i kardiovaskularni incidenti) (42). NSAID-ovi djeluju blokirajući enzim ciklooksigenazu koji je od presudne važnosti za proizvodnju upalnih medijatora koji dovode do boli (posebno prostaglandini). U uporabi su i selektivni i neselektivni COX inhibitori. Unatoč nepotpunim dokazima vezano uz njihovu učinkovitost u kontroli boli izazvane endometriozi i čestim nuspojavama koje ovi lijekovi uzrokuju oni i dalje ostaju najčešća prva terapija u simptomatskih pacijentica (41).

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija

Kombinirana oralna kontracepcija česta je metoda kontracepcije, ali se osim toga koristi i kao empirijska terapija u pacijentica s menstrualnom boli. U pacijentica sa sumnjom na endometriozi preporučuje se primjena kombinirane oralne kontracepcije i/ili NSAID-ova prije izvođenja dijagnostičke laparoskopije (44). Nažalost, odgovor pacijentica na kombiniranu oralnu hormonsku

kontracepciju od malog je značaja u dokazivanju endometrioze jer djeluje i na primarnu i sekundarnu dismenoreju. Međutim, ukoliko simptomi perzistiraju i uslijed primjene terapije to može upućivati na postojanje adolescentne endometrioze te treba razmotriti primjenu laparoskopske dijagnostike (6). Mehanizam djelovanja odvija se preko supresije jajnika (potiskuje se proizvodnja steroidnih hormona), aktivnosti bolesti i decidualizacije i daljnje atrofije endometriotičkog tkiva te je to ujedno i najčešće korištena hormonalna terapija prve linije. Kontinuirana primjena pokazala se boljom u kontroli boli nego li ciklička primjena. Ova terapija nije bez nuspojava. Povećan rizik od tromboembolijskih incidenata, narušena plodnost i velika učestalost recidiva nakon prekida terapije neke su od njenih mana (41). U provedenoj studiji 76 adolescentica s umjereno teškom do teškom dismenorejom razvrstano je u dvije skupine. Prva skupina primila je kombinaciju etinilestradiol 20 μ g/levonorgestrel 100 μ g, dok je drugoj skupini dan placebo. U adolescentica koje su primale kombiniranu oralnu kontracepciju zabilježene su niže vrijednosti rezultata odnosno manje boli pomoću Moos Menstrual Distress Score-a nakon 3 mjeseca u odnosu na placebo grupu (45).

Progestini

Progestini mijenjaju frekvenciju i amplitudu lučenja GnRH dovodeći u konačnici do smanjene sekrecije FSH i LH. Osim toga dovode do decidualizacije endometrija, inhibiraju angiogenezu i preveniraju rast endometriotičkih lezija (41,42). Ovisno o kemijskoj strukturi progestini se svrstavaju u 2 skupine: derivati 17-hidroksiprogesterona i derivati 19-nortestosterona. Mogu se primijeniti na razne načine uključujući oralno, pomoću injekcija ili u obliku intrauterinog uložka. Od najčešćih nuspojava kod dugoročne primjene spominju se retencija tekućine, osjetljivost dojki, povećanje tjelesne mase, depresija i nenadana vaginalna krvarenja (42). Neki od dostupnih progestina u liječenju endometrioze jesu:

Medroksiprogesteron-acetat (MPA) moguće je primjenjivati oralno ili u obliku injekcija intramuskularno ili supkutano svaka 3 mjeseca (41,44). Nađeno je kako je njegova učinkovitost u ublažavanju boli veća u odnosu na placebo, ali je jednaka u poređenju s GnRH agonistima (46). Depo oblik MPA (DMPA) može se sa sigurnošću koristiti u adolescentica i pokazano je kako dovodi do regresije simptoma vezanih uz endometriozu u većine slučajeva. Nenadana krvarenja i dobivanje na tjelesnoj masi neke su od najčešćih nuspojava, a u slučaju višegodišnje primjene

moć je reverzibilni gubitak koštane mase te se pacijenticama uz DMPA savjetuje uzimati kalcij i vitamin D (3).

Noretindron-acetat (NETA), derivat 19-nortestosterona, pokazao se kao učinkovit lijek u liječenju zdjelčne boli i rektovaginalne endometriozе sa zadovoljavajućim profilom nuspojava. Primjenjuje se oralno (46).

Dienogest pokazuje izrazitu specifičnost za progesteronske receptore i blagi antigonadotropni učinak te njegova kontinuirana primjena dovodi do atrofije endometrijskih lezija. U dozama od 2 do 4 mg dnevno pokazao se kao siguran i učinkovit lijek koji općenito dovodi do ublažavanja simptoma endometriozе (41). U studiji provedenoj na adolescenticama u kojoj postoji sumnja ili je dokazana endometriozа ispitan je učinak dienogesta na bol koristeći vizualnu analognu skalu (VAS), učinak na kvalitetu života koristeći EHP-30 i učinak na mineralnu gustoću lumbalne kralježnice (BMD). Nakon 6 mjeseci u velike većine adolescentica došlo je do ublažavanja boli, poboljšanja kvalitete života, a gustoća kosti smanjila se za svega 1.2 % koja se po prekidu terapije ubrzo oporavila. Prema ovom istraživanju dienogest se pokazao kao učinkovita terapija u adolescentica, ali i u odraslih (47).

Intrauterini uložak s levonorgestrelom (LNG-IUS/Mirena) oslobađa levonorgestrel lokalno dovodeći do atrofije eutopičnog i ektopičnog endometrija. Na taj način se izbjegavaju sistemski učinci i jednom postavljen djeluje oko 5 godina (41). Prema maloj studiji na 13 adolescentica s endometriozom koju su proveli Yoost i suradnici nađeno je kako je u gotovo svih adolescentica došlo do regresije boli nekoliko mjeseci od postavljanja LNG-IUS. S ovim istraživanjem treba biti oprezan jer su za vrijeme njegova provođenja sve adolescentice primale i drugu hormonsku terapiju uz LNG-IUS s ciljem liječenja endometriozе (48).

Agonisti GnRH

Agonisti GnRH (GnRHa) su uglavnom rezervirani kao druga linija za pacijentice u kojih simptomi endometriozе perzistiraju (44). Ovi lijekovi djeluju na način da zbog svog produljenog djelovanja dovode do tzv. „down-regulation“ GnRH receptora u hipofizi. To za posljedicu ima smanjeno oslobađanje gonadotropnih hormona (LH i FSH) što pak dovodi do stanja hipoestrogenizam i atrofije endometrijskog tkiva (49). GnRHa uzrokuju snažnu redukciju boli u pacijentica s endometriozom, međutim, zbog brojnih nuspojava (atrofija vagine i suhoća, gubitak koštane mase,

promjene u lipidogramu i slično), preporučuje se da se ne koriste dulje od 6 mjeseci. Dodatak „add-back“ terapije (samo progestin ili progestin zajedno s malim dozama estrogena) mogu ublažiti nuspojave. Dostupni su kao intramuskularni, supkutani i intranazalni preparati (41). Liječenje adolescentica s GnRHa se preporučuje uglavnom nakon kirurške potvrde endometrioze i to ne prije šesnaeste godine kako bi se kostur djevojaka dovoljno razvio (3,50).

Antagonisti GnRh

Antagonisti GnRH (GnRHant) novija su skupina lijekova u liječenju endometrioze. Ova skupina lijekova ima nekoliko prednosti u odnosu na agoniste GnRH kao što je o dozi ovisna supresija jajnika i hipofize (niže doze uzrokuju djelomičnu, a više doze potpunu supresiju lučenja njihovih hormona) i ne dovode do početnog vala otpuštanja gonadotropina („flare-up“ učinak). Cetrorelix dostupan je za subkutanu injekciju, dok su Elagolix i Relugolix dostupni u oralnoj formulaciji (42). Studije o učinkovitosti antagonista GnRH u adolescentica su još uvijek malobrojne i nema dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti u ovoj populaciji.

Inhibitori aromataze

Aromataza je enzim koji omogućuje konverziju testosterona u potentni estradiol koji je pak glavni hormon u patofiziologiji endometrioze. Glavni izvori ovog enzima jesu masno tkivo i jajnici. On je normalno odsutan u endometriju, ali je u endometriotičkom tkivu prisutna njegova prekomjerna ekspresija. Ovi lijekovi blokiraju sintezu estrogena u jajnicima, ali i na periferiji (masno tkivo) (41). Korišteni u kombinaciji s oralnim kontraceptivima, progestinima ili GnRH agonistima uvelike reduciraju bol uzrokovanu endometriozom i poboljšavaju kvalitetu života oboljeli (41,44). Od nuspojava nalazimo gubitak koštane mase, nalete vrućine, vaginalnu suhoću i nastanak cisti jajnika (3).

Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SMPR)

Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SMPR) imaju čisto agonističkog, antagonističko ili miješano djelovanje na progesteronske receptore pritom ih blokirajući ili mijenjajući njihov signalni put. Takvo djelovanje blokira rast endometrija i dovodi do amenoreje. Dva lijeka iz ove skupine koja se često koriste jesu: mifepriston koji se koristi u izazivanju abortusa i ulipristal acetat koji se koristi kao hitna kontracepcija (41,51). U nedavnoj studiji na 360 žena ispitano je djelovanje oralno primijenjenog mifepristona u dozama od 2.5, 5 i 10 mg/dan u odnosu na placebo. Nađeno

je kako je do značajnog oporavka simptoma došlo tek kod primjene većih doza (5 i 10 mg/dan) za razliku od doze od 2,5 mg/dan i placebo (42). Konkretnih studija za adolescentnu populaciju nema.

Gestrinon

Gestrinon je antiprogestogen i djeluje centralno inhibirajući lučenje LH i FSH. Gestrinon pokazuje i androgene učinke. Primjenjuje se oralno i pokazao se jednako učinkovitim u suzbijanju boli kao Danazol i GnRH agonisti (44,49). Kombinirana oralna primjena gestrinona i mifepristona pokazala se vrlo učinkovitom u suzbijanju dismenoreje, dispareunije i zdjelične boli (42).

Androgeni

Najpoznatiji primjer ove skupine lijekova jest Danazol. Androgeni su pokazani kao učinkoviti lijekovi u suzbijanju simptoma uzrokovanih endometriozom, no zbog brojnih androgenih nuspojava (akne, hirsutizam, debljanje, grčevi u mišićima i disfunkcija jetre) njihova uporaba je ograničena. Kako su nuspojave uglavnom vezane uz oralnu primjenu istražuju se novi putevi administracije ovih lijekova kao što je primjerice intrauterini uložak (3,41).

Kirurško liječenje boli povezane s endometriozom

O kirurškoj intervenciji u adolescentica može se razmišljati ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma primjenom empirijske terapije (35). U adolescentica s potvrđenom endometriozom preporučuje se primjena konzervativne kirurgije s naknadnom farmakološkom terapijom s ciljem supresije daljnjeg rasta endometriotičkih lezija i nastanka recidiva (40). Laparoskopija je metoda izbora u dijagnostici i u kirurškom liječenju adolescentne endometrioze (35). Iako su laparoskopija i laparotomija podjednako učinkovite u liječenju simptoma endometrioze, gotovo sva ginekološka društva i smjernice preporučuju laparoskopiju u odnosu na laparotomiju zbog kraće hospitalizacije, bržeg oporavka i bolje estetike (44). Prilikom izvođenja dijagnostičke laparoskopije poželjno je, u slučaju postojanja vidljivih lezija, započeti s kirurškom intervencijom i pokušati ukloniti što je više moguće vidljivog endometriotičkog tkiva. Većina adolescentica imat će potrebu za samo jednom laparoskopijom tokom svojih života ukoliko se redovito pridržavaju farmakološke terapije (26). U kirurškom liječenju endometrioze postoje dvije opcije. Jedna je konzervativna kirurgija koja označava eksciziju/ablaciju endometriotičkih lezija poštedejući pritom maternicu i jajnike. Druga opcija je definitivna kirurgija koja obuhvaća potpuno uklanjanje endometriotičkih lezija zajedno s histerektomijom i/ili ooforektomijom (10). Konzervativna

kirurgija omogućuje brži oporavak, manje komplikacija i očuvanje plodnosti, međutim povezana je s češćim reoperacijama zbog ponovne pojave boli koja se prema nekim studijama javlja i u do 50% žena (52). Problem je taj što kirurgija ne liječi podležeci uzrok bolesti, praćena je čestim recidivima i moguć je nastanak komplikacija posebno u liječenju duboke infiltrirajući endometrioze (infekcije, fistule, nastanak adhezija, neurogeni mjehur i slično) (10). Kako je povratak bolesti nakon operacije čest i u odraslih i u adolescentica postoperativno se preporučuje hormonalno liječenje (najčešće kombinirana oralna kontracepcija, GnRH agonist, progestini ili LNG-IUS) (10,50).

Adolescentna endometrioza većinom se javlja kao površinska peritonealna bolest i te se lezije mogu odstraniti ablacijom ili ekscizijom. Smjernice koje preporučuju ove tehnike u liječenju površinske endometrioze (npr. ESHRE) istovremeno ne daju prednost ni jednoj tehnici u odnosu na drugu navodeći pritom nedostatak kvalitetnih dokaza (44,53). Primjena radikalne ekscizije (ekscizija lezija zajedno s okolnim zdravim tkivom) u liječenju površinske endometrioze u adolescentica se ne preporučuje zbog mogućnosti nastanka opsežnih adhezija (26). Yeung *et al.* pratili su 17 adolescentica podvrgnutih potpunoj laparoskopskoj eksciziji endometriotičkih lezija. Nakon operativnog zahvata u svih adolescentica došlo je do značajnog ublažavanja simptoma endometrioze i poboljšanja u kvaliteti života. Pri ponovnoj evaluaciji, koja je u prosjeku obavljena 23 mjeseca poslije zahvata, skoro u polovici adolescentica ponovno je učinjena laparoskopija zbog naknadne pojave boli. Unatoč boli vizualno ili histološki nisu nađeni znakovi bolesti te prema autorima potpuna laparoskopjska ekscizija endometriotičkih lezija predstavlja sigurnu metodu u liječenju adolescentica sa zadovoljavajućim rezultatima i s potencijalom potpune eradikacije bolesti čak i bez primjene postoperativne hormonske terapije (54). U drugoj studiji koju su proveli Doyle *et al.* na 90 adolescentica koje su bile podvrgnute laparoskopskoj ablaciji endometriotičkih lezija i s ponovnom pojavom boli nakon zahvata (srednji interval od inicijalnog zahvata do evaluacije iznosio je 29 mjeseci) pri ponovljenoj laparoskopiji nađeno je prisustvo novih lezija, međutim bez znakova progresije bolesti i nastanka adhezija. Sve adolescentice u ovoj studiji bile su na postoperativnoj farmakološkoj terapiji. Zaključeno je kako kombinacija kirurškog i medikamentnog pristupa može pridonijeti usporavanju progresije adolescentne endometrioze (55).

U kirurškom liječenju endometrioma jajnika Hart i suradnici analizirali su dvije studije u kojima se uspoređuje laparoskopjska cistektomija (ciste promjera ≥ 3 cm) u odnosu na drenažu i

koagulaciju. Zaključeno je kako laparoscopska cistektomija ima manju učestalost povratka simptoma bolesti, ponovne pojave cisti i potrebe za ponovljenom kirurškom intervencijom (56). Lee i suradnici pratili su povratak cisti jajnika u adolescentica koje su bile podvrgnute laparoscopskoj enukleaciji. Nakon inicijalnog zahvata (u prosjeku 47 mjeseci) recidiv je nađen u 16 % adolescentica (57). Važno je imati na umu kako pri kirurškim zahvatima na jajnicima, posebno kod primjene ekscizije i postojanja bilateralnih cisti, postoji značajan rizik od oštećenja jajnika i smanjenja folikularne rezerve (49).

Većina smjernica preporučuje eksciziju nodula duboke infiltrirajuće endometrioze. Ove zahvate zbog svoje kompleksnosti, raznih organa koje bolest zahvaća (često gastrointestinalni trakt, tzv. „crijevna endometrioza“) te čestih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija trebaju izvoditi samo najkvalificiraniji kirurzi (44).

Očuvanje plodnosti

Neplodnost je velik problem u oboljelih od endometrioze posebno u žena reproduktivne dobi, dok u adolescentica postoji manjak longitudinalnih studija koje prate učinak endometrioze na plodnost (40). Međutim, postojeći podaci za adolescentice su uglavnom ohrabrujući. U studiji o plodnosti među adolescenticama s endometriozom koju su proveli Audebert *et al.* nađeno je da je među adolescenticama koje su željele zatrudniti njih 72.2% to i uspjelo te su iznijele trudnoću do kraja. Većina tih trudnoća bila je u djevojaka sa stadijima bolesti I i II (minimalno i blago). U praćenju 28 djevojaka s endometriozom nađena je jasna korelacija između stadija bolesti i fekundabilnosti koja je iznosila 75, 55, 25 i 0% za stadije I, II, III i IV (35). Ovisno o dobi i stadiju bolesti u liječenju neplodnosti uzrokovane endometriozom možemo se koristiti trima metodama: farmakološka terapija, kirurgija i asistirane reproduktivne tehnologije (ART) (58).

Farmakološka terapija sama po sebi ne pokazuje dobre rezultate u liječenju neplodnosti uzrokovane endometriozom i trebalo bi ju koristiti u kombinaciji s ART. Dvije su strategije u farmakološkoj terapiji: prva je hormonska terapija s ciljem izazivanja smanjene aktivnosti bolesti i posljedičnog povećanja plodnosti, dok se u drugoj koristimo stimulacijom folikularnog rasta i ovulacije preparatima kao što je klomifen citrat (59).

Kirurška intervencija ima za cilj uklanjanje endometriotičkih lezija i endometrioma i uspostavu normalnih anatomskih odnosa koji su inače narušeni u težim oblicima bolesti, a koji mogu

rezultirati neplodnošću (58). Unatoč brojnim studijama koje pokazuju dobre rezultate u kirurškom liječenju adolescentne endometrioze još uvijek nema jasnih dokaza da kirurgija zaustavlja progresiju bolesti ili da ima pozitivan dugoročni učinak na plodnost (35).

Asistirane/potpomognute reproduktivne tehnike (ART) obuhvaćaju in vivo i in vitro procedure. Najčešća in vivo procedura je intrauterina inseminacija (IUI) kod koje se radi prijenos sjemena u materničnu šupljinu. Od in vitro procedura najčešće se koristi in vitro fertilizacija (IVF) i to je ujedno i najuspješnija metoda liječenja pacijentica koje su neplodne zbog endometrioze. Ovim tehnikama moguće je zaobići sve one procese unutar zdjelice koji inače dovode do neplodnosti (npr. upala u peritonealnoj šupljini, narušena prohodnost jajovoda zbog fibroze, abnormalnosti eutopičkog endometrija i slično) (10,58).

4. Zaključak

Endometrioza u adolescentica kronična je upalna bolest s negativnim utjecajem na kvalitetu života i potencijalno teškim posljedicama na kasniju reproduktivnu funkciju djevojaka. Jedno od temeljnih obilježja bolesti u ovoj populaciji jest kasno postavljanje dijagnoze zbog često nespecifičnih simptoma i stava među liječnicima kako je pojava dismenoreje normalna u spolnom sazrijevanju djevojaka. Kao rezultat tomu točna prevalencija endometrioze među adolescentnom populacijom je nepoznata. Osim toga, nejasna etiopatogeneza i progresija ove bolesti, brojni i slabo definirani rizični faktori pridonose njenoj enigmatičnoj prirodi. U dijagnostici adolescentne endometrioze najčešće se koristimo anamnezom, fizikalnim pregledom i ultrazvukom. Velike studije na temu adolescentne endometrioze su malobrojne pa su i terapijske smjernice većinom bazirane na radovima koji su proizašli iz studija endometrioze u odraslih žena. U liječenju ne postoji optimalna terapija već je potreban individualan pristup svakoj adolescentici. Kao poseban problem u adolescentnoj endometriozi nameće se i pitanje plodnosti i njenog očuvanja. Nažalost, radovi i na ovu temu su oskudni i ne postoje jasne smjernice o najboljem pristupu. Utjecaj farmakološkog liječenja i kirurških intervencija u očuvanju plodnosti nije u potpunosti jasan zbog nedostatka studija koje prate djevojke i nakon adolescentne dobi. Za sada ART se čini kao jedna od boljih metoda u rješavanju ovog problema. Sve u svemu adolescentna endometrioza bolest je prožeta brojnim nepoznicama i biti će potrebno još mnogo godina za otkrivanje svih njenih tajni.

5. Zahvale

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Mariu Ćoriću na ukazanoj pomoći pri pisanju ovog rada. Veliko hvala i svim mojim prijateljima, a naročito mojoj obitelji na beskrajnoj podršci kroz sve godine studija.

6. Literatura

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Aug 1;40(4):1048–79. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/4/1048/5469279>
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56.
3. Sachedin A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020 Jan 1;12(1):7–17. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_35759/JCRPE-12-7-En.pdf
4. Shah DK, Missmer SA. Scientific Investigation of Endometriosis among Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Oct;24(5):S18–9.
5. Wang Y, Nicholes K, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2020 Jan 24;15(1):71–95.
6. Tsonis O, Barmpalia Z, Gkrozou F, Chandraharan E, Pandey S, Siafaka V, et al. Endometriosis in adolescence: Early manifestation of the traditional disease or a unique variant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:238–43.
7. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Longo DL, editor. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781930002X>
8. Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2019; Available from: https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_1551&fileName=1443-Ethio-pathogenic.pdf&id_trabalho=653
9. Peiris AN, Chaljub E, Medlock D. Endometriosis. *JAMA*. 2018 Dec;320(24):2608.
10. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov 5;15(11):666–82.
11. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. Vol. 7, *Journal of medicine and life*. 2014. p. 349–57.
12. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5644.
13. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019 May 4;22(3):296–302.
14. Hindman N, VanBuren W. Imaging Spectrum of Endometriosis (Endometriomas to Deep Infiltrative Endometriosis). *Radiol Clin North Am*. 2020 Mar;58(2):275–89.
15. Lee S-Y, Koo Y-J, Lee D-H. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med* [Internet]. 2021 Jan 31;38(1):10–8. Available from: <http://e->

yujm.org/journal/view.php?doi=10.12701/yujm.2020.00444

16. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10554.
17. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Jan 11;33(1):19–25.
18. Geysenbergh B, Dancet EAF, D’hooghe T. Detecting endometriosis in adolescents: why not start from self-report screening questionnaires for adult women? *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(4):322–8.
19. Montgomery GW, Mortlock S, Giudice LC. Should Genetics Now Be Considered the Pre-eminent Etiologic Factor in Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2020 Feb;27(2):280–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465019312828>
20. Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent- striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Jan;108:866–76.
21. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):266–71.
22. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg M Lou, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):32–9.
23. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Mar;218(3):324.e1-324.e11.
24. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Diagnosing endometriosis in adolescents: ultrasound is a game changer. *Fertil Steril*. 2020 Nov;114(5):967–8.
25. Aredo J V., Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017 Jan;35(1):088–97.
26. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. Vol. 33, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2020. p. 112–9.
27. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017 Mar;6(1):34–41.
28. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 1;2016(5).

29. Seckin B, Ates MC, Kirbas A, Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health*. 2021;33(2).
30. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. REVIEW: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2004 Oct 19;111(11):1204–12.
31. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;
32. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):557–71.
33. Moro F, Leombroni M, Testa AC. Ultrasound Imaging in Endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Dec;46(4):643–59.
34. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021 Feb;397(10276):839–52.
35. Stuparich M, Donnellan N, Sanfilippo J. Endometriosis in the Adolescent Patient. *Semin Reprod Med*. 2016 Dec 19;35(01):102–9.
36. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*. 2020 Nov;114(5):1049–57.
37. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Nakamoto Y. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022;23(4):426.
38. Shampain KL. Endometriosis and Pelvic MRI: The Impact of Radiologist Expertise on Detection. *Acad Radiol*. 2021 Mar;28(3):354–5.
39. 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*. 2009 Dec;92(6):1825–33.
40. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018 Dec;132(6):e249–58.
41. RAFIQUE S, DECHERNEY AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Sep;60(3):485–96. Available from: <https://journals.lww.com/00003081-201709000-00005>
42. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jul 3;19(10):1109–25.
43. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*. 2019 Apr 23;8:529.
44. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens*

- Health. 2021 Dec 29;21(1):397.
45. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral Contraceptives for Dysmenorrhea in Adolescent Girls. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):97–104.
 46. Gezer A, Oral E. Progestin Therapy in Endometriosis. *Women's Heal.* 2015 Sep 12;11(5):643–52.
 47. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Oct;30(5):560–7.
 48. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the Levonorgestrel Intrauterine System in Adolescents with Endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Apr;26(2):120–4.
 49. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):927–35.
 50. Saridoğan E. Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:46–9.
 51. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. An overview of early drug development for endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016 Feb 19;25(2):227–47.
 52. Flyckt R, Kim S, Falcone T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med.* 2017 Jan 3;35(01):054–64.
 53. Laufer MR, Einarsson JI. Surgical Management of Superficial Peritoneal Adolescent Endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Jun;32(3):339–41.
 54. Yeung P, Sinervo K, Winer W, Albee RB. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):1909-1912.e1.
 55. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The Effect of Combined Surgical-Medical Intervention on the Progression of Endometriosis in an Adolescent and Young Adult Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009 Aug;22(4):257–63.
 56. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 23;
 57. Lee SY, Kim M-L, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Apr;30(2):228–33.
 58. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suci N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (B Aires).* 2020 Sep 9;56(9):460.
 59. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):659–67.

7. Životopis

Rođen sam u Zagrebu 10. 06. 1996. Osnovnu i srednju školu upisujem i završavam u Dugom Selu s odličnim uspjehom.

Akadske godine 2016./2017. upisujem Medicinski fakultet u Zagreb koji od tada redovito pohađam.

U govoru i pismu aktivno se služim engleskim jezikom.