

# Endometrijoza i neplodnost

---

**Đuras, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:605902>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Đuras**

**Endometrioza i neplodnost**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za humanu reprodukciju s Dnevnom bolnicom za medicinski pomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

CA 125 – karcinomski antigen 125

CT – kompjuterizirana tomografija, engl. *computed tomography*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DNMT – DNK metiltransferaza

EFI – indeks plodnosti kod endometrioze, engl. *endometriosis fertility index*

ER $\beta$  – estrogenski receptor  $\beta$

FSH – folikulostimulirajući hormon

GnRH – gonadotropin-otpuštajući hormon, engl. *gonadotropin-releasing hormone*

GWAS – populacijska ispitivanja cijeloga genoma, engl. *genome-wide association studies*

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija, engl. *intracytoplasmic sperm injection*

ITM – indeks tjelesne mase

LH – luteinizirajući hormon

LUNA - engl. *laparoscopic uterosacral nerve ablation*

MCP-1 – monocitni kemoatraktantni protein-1, engl. *monocyte chemoattractant protein-1*

MR – magnetska rezonancija

NK stanice – prirodne stanice ubojice, engl. *natural killer cells*

NSAIL – nesteroidni protuupalni (antiinflamatorni) lijekovi

OHK – oralna hormonska kontracepcija

PR-B – progesteronski receptor B

PSN - engl. *presacral neurectomy*

RANTES – engl. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*

rASRM – engl. *American Society for Reproductive Medicine revised classification of endometriosis*

RNK – ribonukleinska kiselina

ROS – reaktivni kisikovi oblici, engl. *reactive oxygen species*

SF-1 – steroidogeni faktor 1

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta, engl. *vascular endothelial growth factor*

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Endometrioza .....	2
2.1. Uvod i definicija .....	2
2.2. Epidemiologija .....	2
2.3. Rizični i protektivni čimbenici .....	2
2.4. Lokalizacija .....	3
2.5. Etiopatogeneza .....	3
2.6. Molekularni mehanizmi .....	4
2.6.1. Estrogen i progesteron.....	5
2.6.2. Imunološki sustav .....	5
2.6.3. Genetika i epigenetika.....	6
2.7. Klasifikacija .....	7
2.8. Klinička slika .....	8
2.8.1. Bol .....	8
2.8.2. Simptomi specifičnih sjela .....	9
2.8.2.1. Crijevna endometrioza .....	9
2.8.2.2. Lezije urinarnog trakta.....	9
2.8.2.3. Prednja trbušna stijenka .....	9
2.8.2.4. Torakalne lezije .....	9
2.9. Dijagnostička obrada.....	10
2.9.1. Fizikalni pregled .....	10
2.9.2. Laboratorijske pretrage .....	10
2.9.3. Slikovna dijagnostika.....	11
2.9.4. Dijagnostička laparoskopija.....	11
2.10. Liječenje endometrioze .....	12
2.10.1. Medikamentno liječenje boli .....	12
2.10.1.1. Ekspektativni pristup .....	13
2.10.1.2. Analgetici.....	13
2.10.1.3. Hormonska terapija .....	13
2.10.1.3.1. Kombinirani oralni hormonski kontraceptivi .....	14
2.10.1.3.2. Progestini .....	14
2.10.1.3.3. Agonisti GnRH.....	15
2.10.1.3.4. Antagonisti GnRH .....	16
2.10.1.3.5. Inhibitori aromataze .....	16

2.10.1.3.6. Androgeni.....	17
2.10.2. Kirurško liječenje boli.....	18
2.10.3. Kombinirano liječenje boli.....	18
3. Neplodnost.....	20
3.1. Uvod.....	20
3.2. Definicije i pojmovi.....	20
3.3. Epidemiologija neplodnosti .....	21
3.4. Etiologija neplodnosti .....	21
4. Neplodnost povezana s endometriozom.....	23
4.1. Uvod.....	23
4.2. Epidemiologija .....	23
4.3. Patofiziologija .....	23
4.3.1. Uloga peritoneuma i peritonealne tekućine .....	24
4.3.2. Izmijenjeni anatomske odnosi u zdjelici - priraslice .....	25
4.3.3. Mehanizmi u jajnicima.....	26
4.3.4. Mehanizmi u maternici – receptivnost endometrija i implantacija .....	26
4.4. Obrada neplodnosti .....	27
4.5. Liječenje neplodnosti povezane s endometriozom.....	28
4.5.1. Ekspektativni pristup .....	28
4.5.2. Medikamentno liječenje .....	29
4.5.3. Kirurško liječenje.....	29
4.5.4. Kombinirano liječenje .....	30
4.5.5. Medicinski pomognuta oplodnja .....	31
4.5.5.1. Intrauterina inseminacija (IUI).....	31
4.5.5.2. Izvantjelesna oplodnja (IVF).....	32
5. Zaključak .....	33
6. Zahvale.....	34
7. Literatura .....	35
8. Životopis .....	41

## **Sažetak**

### **Endometrioza i neplodnost**

**Martina Đuras**

Endometrioza je kronična upalna ginekološka bolest koja najčešće zahvaća žene reproduktivne dobi. Definirana je prisutnošću benignog funkcionalnog endometrijskog tkiva izvan endometrija maternice. Lokalizacija endometrijskog tkiva, njegov makroskopski izgled, simptomi i njihova težina te odgovor na liječenje endometrioze iznimno su varijabilni. Zlatni standard dijagnosticiranja endometrioze jest laparoskopska kirurgija. Uz dismenoreju, dispareuniju, metroragiju te kroničnu zdjelichnu bol, pacijentice s endometriozom često se susreću sa smanjenom plodnosti i neplodnosti. Neplodnost definiramo kao nemogućnost ostvarivanja trudnoće nakon najmanje godinu dana redovitih nezaštićenih spolnih odnosa, dok je smanjena plodnost postizanje trudnoće nakon dužeg razdoblja nego što se očekuje u uobičajeno plodnog para. Odnos između endometrioze i neplodnosti klinički je prepoznat i znanstveno dokazan, iako je jasna uzročno-posljedična povezanost nepoznata. Potencijalni uzroci neplodnosti povezane s endometriozom su raznoliki - kronična upala i priraslice u zdjelici, hormonski i imunološki poremećaji, uništavanje zdravog tkiva jajnika uz smanjenje ovarijske rezerve, oštećenje jajovoda, smanjena receptivnost endometrija, itd. Pristup liječenju neplodnosti kod žena s endometriozom iznimno varira i ovisi o dobi, lokalizaciji i proširenosti bolesti, pridruženim stanjima, postojanju drugih simptoma endometrioze, ovarijskoj rezervi i prethodnim kirurškim zahvatima. U pacijentica s minimalnom i blagom endometriozom vjerojatnost spontanog začeća tek je nešto niža u usporedbi s parovima kod kojih postoji nerazjašnjeni uzrok neplodnosti. Stoga se takvim pacijenticama preporučuje ekspektativni pristup. Medikamentno liječenje pokazalo se učinkovitim u liječenju boli uzrokovanoj endometriozom, u postizanju anovulacije te u poboljšanju kvalitete života. Nasuprot tome, ne postoje dokazi da medikamentno liječenje boli utječe na poboljšanje plodnosti. Budući da u literaturi postoje nesuglasice oko kirurškog pristupa endometriozi i neplodnosti povezanoj s endometriozom, stručna društva izdala su smjernice koja bi trebala olakšati pristup ženama kojima bi kirurško liječenje pomoglo u smanjenju simptoma i poboljšanju plodnosti. In vitro fertilizacija (IVF) nedvojbeno je najdjelotvornija terapija u liječenju neplodnosti povezane s endometriozom. Nedvojbeno je da IVF maksimalizira fekunditet, osobito u pacijentica s umjerenom i teškom endometriozom kod kojih postoje izmijenjeni anatomske odnosi u zdjelistu.

Ključne riječi: endometrioza, neplodnost, patofiziologija, liječenje

## **Summary**

### **Endometriosis and infertility**

**Martina Đuras**

Endometriosis is a chronic inflammatory gynecological disease that most commonly affects women of reproductive age. It is defined by the presence of benign functional endometrial tissue outside of the uterine endometrium. The localization of endometrial tissue, its macroscopic appearance, symptoms and their severity, and the response to treatment are highly variable. The gold standard for diagnosing endometriosis is laparoscopic surgery. Alongside dysmenorrhea, dyspareunia, metrorrhagia, and chronic pelvic pain, patients with endometriosis often encounter reduced fertility and infertility. Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy after at least one year of regular unprotected intercourse, while reduced fertility refers to achieving pregnancy after a longer time than expected for fertile couples. The relationship between endometriosis and infertility is clinically recognized and scientifically proven, although the clear causal link remains unknown. Potential causes of infertility associated with endometriosis are diverse, including chronic inflammation and pelvic adhesions, hormonal and immune disorders, destruction of healthy ovarian tissue and reduction of ovarian reserve, fallopian tube damage, and reduced endometrial receptivity, among others. The approach to treating infertility in women with endometriosis varies greatly and depends on factors such as age, disease localization and its extent, associated conditions, the presence of other symptoms, ovarian reserve, and previous surgical interventions. In patients with minimal and mild endometriosis, the likelihood of spontaneous conception is only slightly lower compared to couples with unexplained infertility. Therefore, an expectant approach is recommended for these patients. Medical treatment has proven effective in managing pain caused by endometriosis, achieving anovulation, and improving the quality of life. In contrast, there is no evidence that pain medication improves fertility. Due to discrepancies in the literature regarding the surgical approach to endometriosis and infertility associated with endometriosis, professional organizations have issued guidelines to facilitate the approach to women who could benefit from surgical treatment to reduce their symptoms and improve fertility. In vitro fertilization (IVF) is unequivocally the most effective therapy in treating infertility associated with endometriosis. IVF maximizes fecundity, particularly in patients with moderate and severe endometriosis where distorted pelvic anatomy is present.

Key words: endometriosis, infertility, pathophysiology, treatment



## 1. Uvod

Endometrioza je kompleksna kronična upalna bolest koja pogađa milijune žena diljem svijeta, s prevalencijom od približno 10 % među ženama reproduktivne dobi (1). Karakterizira je prisutnost endometrijskog tkiva izvan maternice. Postoje tri primarna tipa endometrioze – površinska peritonealna endometrioza, ovarijski endometriomi te duboka infiltrirajuća endometrioza. Najčešće lokalizacije su zdjelični peritoneum, ovariji, uterosakralni ligamenti, rektovaginalni septum i prednji i stražnji Douglasov prostor. Iako ova bolest može biti asimptomatska, kod većine žena postoje tegobe poput dismenoreje, dispareunije i kronične zdjelične boli (2). Osim navedenih simptoma, mnoge žene s endometriozom suočavaju se sa smanjenom plodnosti i neplodnosti. Dijagnoza endometrioze često je odgođena zbog navedenih nespecifičnih simptoma i zato što često zahtijeva invazivne postupke poput dijagnostičke laparoskopije.

Neplodnost je definirana kao nemogućnost postizanja trudnoće nakon najmanje godinu dana redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. Česta je kod žena s endometriozom, konkretno 30 do 50 % žena s endometriozom ima poteškoće reprodukcije (3).

Biološki mehanizmi kojima endometrioza utječe na plodnost su složeni i uključuju hormonske, anatomske, biokemijske i imunološke poremećaje (2). Liječenje endometrioze i povezane neplodnosti ovisi o težini simptoma, dobi pacijentice, lokalizaciji i proširenosti bolesti te njezinoj reproduktivnoj želji. Medikamentno i kirurško liječenje te metode pomognute oplodnje (MPO) predstavljaju glavne terapijske mogućnosti.

Cilj ovog preglednog rada je pružiti uvid u kompleksnu povezanost između endometrioze i neplodnosti, razjasniti patofiziološke mehanizme koji ih povezuju te navesti terapijske opcije dostupne ženama koje pate od neplodnosti uzrokovane endometriozom. Poseban naglasak bit će stavljen na važnost prepoznavanja endometrioze kao čestog uzroka neplodnosti, čime se ističe potreba za ranim postavljanjem dijagnoze i individualiziranom terapijskom pristupu.

## 2. Endometrioza

### 2.1. Uvod i definicija

Endometrioza je bolest definirana prisutnosti funkcionalnog endometrija (endometrijalne žlijezde i stroma) izvan svojega uobičajenog mjesta. Ektopično tkivo može se pronaći i u miometriju što se naziva adenomioza. Iako je endometrioza benigni poremećaj, progresivna je, lokalno invazivna i sklona širenju na priležeće strukture i okolne organe (4). Ektopično je tkivo ovisno o estrogenu, kao i normalni endometrij maternice (5).

### 2.2. Epidemiologija

Prema SZO, endometrioza pogađa otprilike 10 % (190 milijuna) žena i djevojaka reproduktivne dobi širom svijeta (6). Prevalencija endometrioze u asimptomatskih žena je u rasponu od 6 do 11 %, ovisno o proučavanoj populaciji i načinu dijagnosticiranja (7,8). Teško je odrediti točnu incidenciju endometrioze budući da žene s ovom bolesti često nemaju simptome (5). Endometrioza je prvenstveno bolest žena reproduktivne dobi, no zabilježeni su slučajevi bolesti u adolescentica i žena u postmenopauzi na hormonskoj nadomjesnoj terapiji. Zabilježena je pozitivna korelacija između dobi i rizika od bolesti, osobito u dobi iznad 30 godina te s vrhuncem u ranim i srednjim 40-im godinama (1). Također, oboljeti mogu žene svih etničkih i društvenih skupina (9). Endometrioza je znatno češća u subpopulacijama žena s određenim tegobama povezanim s endometriozom (neplodnost, bolovi u zdjelici, dismenoreja). Tako je rasprostranjenost endometrioze u žena s bolovima u zdjelici od 40 do 50 %, a kod neplodnih žena 25 do 50 % (10,11).

### 2.3. Rizični i protektivni čimbenici

Mogući rizični čimbenici za razvoj endometrioze su rana pojava menarhe, niski ITM, kraće trajanje menstrualnog ciklusa (kraće od 27 dana), hipermenoreja, nuliparitet, odgađanje trudnoće, Müllerove anomalije, obiteljska anamneza endometrioze u prvom koljenu, izloženost dietilstilbestrolu (DES), izloženost dioksinu ili polikloriranim bifenilima (PCB), konzumacija alkohola te prehrana s visokim udjelom masti i crvenog mesa (12–22).

S druge strane, mogući protektivni čimbenici su multiparitet, dojenje, viši ITM, kasna pojava menarhe te prehrana bogata voćem i povrćem (17,19,22).

## 2.4. Lokalizacija

Implantati i lezije mogu se pojaviti bilo gdje unutar zdjelice i na drugim površinama peritoneuma izvan zdjelice. Prema njihovoj patofiziologiji i lokalizaciji, ektopične lezije endometrija mogu se podijeliti u tri različita klinička tipa - površinska peritonealna endometrioza (SPE – engl. *superficial peritoneal endometriosis*), endometriom jajnika (OMA – engl. *ovarian endometrioma*) i duboka infiltrirajuća endometrioza (DIE – engl. *deep infiltrating endometriosis*) (23,24).

U najvećeg broja žena ektopično tkivo endometrija nalazi se na površini zdjeličnog peritoneuma ili subperitonealnog masnog tkiva, uključujući najčešće prednji i stražnji Douglasov prostor (SPE tip) (24).

Endometriomi jajnika još se nazivaju i čokoladnim cistama. Endometriomi su rjeđi i mogu se naći u 2 do 10 % žena s endometriozom, ali u do 50 % žena koje su neplodne (23). Duboko infiltrirajuća endometrioza najčešće se definira kao ektopično tkivo endometrija koje infiltrira peritoneum za više od 5 mm u dubinu (25). DIE može zahvatiti nekoliko zdjelčnih organa i vitalnih struktura kao što su uterosakralni ligamenti, vagina, rektovaginalni septum, bočne stijenke zdjelice, trbušna stijenka, torakalna stijenka, ureter, mjehur ili crijeva (5,23).

Uz ova navedena anatomska mjesta, implantati se mogu naći i na udaljenim mjestima i organima kao što su mozak, pluća, perikard, bubreg, kao i u kirurškim ožiljcima (ožiljak epiziotomije, carskog reza, histerektomije, apendektomije, itd.) (4,5).

## 2.5. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza endometrioze je nepoznata, no postoji nekoliko teorija.

Najstarija teorija uzroka endometrioze potječe iz 19. stoljeća kada su von Recklinghausen i Rusell predložili da endometrioza nastaje iz stanica podrijetlom iz Müllerovih i Wolffovih kanala, odnosno embrionalnih ostataka u zdjelici, po čemu se ta teorija naziva teorija embrionalnih ostataka (26,27).

Sljedeća teorija odnosi se na teoriju celomske metaplazije koju su opisali Meyer i Iwanoff 1919. godine koja objašnjava da je parijetalni peritoneum pluripotentan i da se može transformirati u tkivo histološki slično normalnom endometriju (5,26). Budući da su jajnik i Müllerove cijevi iz kojih nastaje endometrij podrijetlom iz celomskog epitela, takva

metaplazija može objasniti endometrioze jajnika. Ova teorija mogla bi objasniti podlogu nastanka endometrioze u osoba bez menstruacije, kao što su predmenarhalne djevojke i muškarci oboljeli od raka prostate liječeni estrogenom i orhidektomijom (5,28,29).

Također, ova bi teorija mogla objasniti endometrioze pleure, rektovaginalnog septuma i umbilikusa (4).

Sampson je 1927. godine predložio implantacijsku teoriju kao uzrok endometrioze. Ova teorija jedna je od najprihvaćenijih te navodi da je uzrok endometrioze retrogradni povratak menstrualne krvi kroz jajovode tijekom menstruacije. Vraćeni fragmenti endometrija implantiraju se u peritonealni mezotel zdjelčnih organa (npr. jajnici, uterosakralni ligamenti) te tamo stvaraju opskrbu krvlju za preživljavanje i rast implantata (4,5,30). U prilog ovoj teoriji govori činjenica da žene s opstrukcijom rodnice ili maternice, koje povećavaju vjerojatnost retrogradnog povratka menstrualne krvi, također često obolijevaju od endometrioze koja uglavnom nestaje nakon kirurškog rješavanja opstrukcije (5,31). Međutim, važno je napomenuti da je retrogradni povratak menstrualne krvi dokazan u 76 do 90 % žena koje imaju menstruaciju (32,33). Iako ova teorija može objasniti zdjelčnu endometriozu, ne uspijeva objasniti endometriozu na udaljenim mjestima izvan zdjelice i duboku endometriozu (4).

Također se spominje nenormalno širenje tkiva endometrija limfnim ili krvnim žilama. Halban je 1925. opisao ovu teoriju u kojoj je opaženo limfno širenje endometrioze do zdjelčnih limfnih čvorova čuvara (*sentinel* čvorova). Nalazi ekstraperitonejske i endometrioze na neuobičajenim mjestima, primjerice u preponama, podupiru tu teoriju (4,5,26).

Uz navedene teorije, pretpostavlja se da u nastanku endometrioze sudjeluju različiti genetski, epigenetski, hormonski, biokemijski i imunološki čimbenici koji stvaraju proupalni mikrookoliš koji omogućuju širenje ektopičnog tkiva (2,34,35).

## 2.6. Molekularni mehanizmi

U žena s endometriozom ektopični implantati endometrija razlikuju se na molekularnoj razini od eutopičnog endometrija (endometrija koji oblaže šupljinu maternice) zdravih žena. Važnu ulogu u patogenezi endometrioze na molekularnoj razini imaju estrogen i progesteron, upalne molekule, disfunkcija imunološkog sustava te genetika i epigenetika (5).

### 2.6.1. Estrogen i progesteron

Estrogen, pogotovo  $17\beta$ -estradiol (E2) ima važnu ulogu u nastanku endometrioze. Većinski ga luče jajnici, a dio nastaje i u perifernim tkivima konverzijom ovarijalnih i adrenalnih androgena posredovanjem enzima aromataze. E2 je potentni estrogen kojeg u implantatima nalazimo u visokim koncentracijama. Estradiol potiče rast i upalu u ektopičnom endometriotičnom tkivu koje se obično nalazi na zdjeličnim organima (36). Ektopični implantati sadržavaju enzime aromatazu i  $17\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenazu ( $17\beta$ HSD) tip 1 koji konvertiraju androstendion preko estrona u  $17\beta$ -estradiol, ali im nedostaje enzim  $17\beta$ HSD tip 2 koji inaktivira E2 posredstvom progesterona. Takva kombinacija enzima omogućava stvaranje hiperestrogenog okoliša za implantate (5,36,37).

Uz visoke koncentracije estrogena u endometriotičnom tkivu zabilježeni su i smanjeni učinci progesterona, odnosno progesteronska rezistencija. Smatra se da progesteronska rezistencija proizlazi iz niske koncentracije progesteronskih receptora u endometriotičnom tkivu (36). Kao posljedica te rezistencije pospješeno je preživljenje reflusom rasutog endometrija, a kasnije i njegova implantacija u oboljelih žena te je također smanjen antagonizam djelovanju estrogena. Naime, normalan endometrij ne sadrži aromatazu, ali pokazuje visoku koncentraciju enzima  $17\beta$ HSD tip 2 kao odgovor na progesteron. Posredstvom progesterona ovaj enzim inaktivira potentni estrogen E2 u slabi estrogen estron, time antagonizirajući estrogenske učinke u eutopičnom endometrijskom tkivu tijekom lutealne faze (5,36).

U pospješenu estrogenskog učinka na proliferaciju ektopičnog endometrija važan je prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ).  $PGE_2$  je, naime, najpotentniji induktor aktivnosti aromataze u stromalnim stanicama endometrija što rezultira pojačanom proizvodnjom estradiola (5). Proizvedeni estradiol posljedično povećava proizvodnju  $PGE_2$  stimuliranjem enzima ciklooksigenaze tip 2 (COX-2) u endotelnim stanicama maternice. Time se stvara pozitivna povratna sprega čime se dodatno naglašava učinak estrogena na proliferaciju implantata (5).

### 2.6.2. Imunološki sustav

U žena koje ne boluju od endometrioze, nakon refluksa menstrualne krvi, to menstrualno tkivo obično uklanjaju makrofagi, NK stanice te limfociti. Uloga makrofaga je uklanjanje menstrualnog tkiva nakon refluksa, a njihov povećan broj može se naći u peritonealnoj šupljini žena s endometriozom. Dokazano je da makrofagi u

povećanom broju u oboljelih žena zapravo stimuliraju endometriotično tkivo umjesto da suzbijaju njegovu proliferaciju (5).

NK stanice djeluju citotoksično na strane stanice. Iako je broj NK stanica u peritonealnoj tekućini oboljelih i zdravih žena približno isti, smanjena je citotoksičnost tih stanica prema stranom tkivu ektopičnog endometrija (5).

Također je u žena s endometriozaom poremećena i stanična imunost, konkretno T-limfociti. Zamijećen je povećani broj T-limfocita u peritonealnoj šupljini, a pritom je i smanjena njihova citotoksičnost u žena s endometriozaom u usporedbi sa ženama bez endometrioze (5).

U oboljelih žena poremećena je i humoralna imunost, čime bi se endometrioza mogla, barem dijelom, smatrati autoimunom bolesti. Naime, IgG protutijela na endometriju češće se otkrivaju u serumu žena oboljelih od endometrioze (5).

U patogenezi endometrioze važnu ulogu imaju citokini, posebice interleukini (IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-8), koji čine osnovu nastanka endometrioze (34). Treba spomenuti i ostale citokine i čimbenike rasta koji se povezuju s nastankom endometrioze, a to su MCP-1, RANTES i VEGF (38). Razine tih citokina povećane su u peritonealnoj tekućini u oboljelih od endometrioze i u pozitivnoj su korelaciji s težinom bolesti (5,38). Iako točna uloga ovih citokina i čimbenika rasta nije do kraja razjašnjena, poremećaji u njihovoj ekspresiji i aktivnosti dodatno podupiru teoriju o poremećenom imunološkom sustavu u nastanku endometrioze (5).

### 2.6.3. Genetika i epigenetika

Endometrioza je kompleksna bolest u čijoj patogenezi značajni utjecaj ima okoliš, ali i genetske promjene (39).

Povećana učestalost endometrioze u srodnica prvog stupnja upućuje na poligenski, odnosno multifaktorijski uzorak nasljeđivanja, budući da je ustanovljeno da se endometrioza ne nasljeđuje prema Mendelovom modelu nasljeđivanja. Populacijskim istraživanjima dokazano je da 4 - 8 % sestara ili majki žena s dijagnosticiranom endometriozaom isto tako boluje od endometrioze (40). U monozijskim blizancima zamijećena je i ravnomjerna sklonost prema razvoju endometrioze (5).

Nekoliko je gena koji su identificirani populacijskim ispitivanjima povezanosti cijelog genoma (GWAS) kao potencijalni geni u podlozi endometrioze. Metaanalizom 11 GWAS identificirano je 19 polimorfizama jednog nukleotida (SNP) za koje se pretpostavlja da su povezani s nastankom endometrioze. To su WNT4, GREB1, ETAA1, IL1A, KDR, ID4,

7p15.2, CDKN2B-AS1, VEZT, FN1, CCDC170, SYNE1, 7p12.3 i FSHB, od kojih su neki geni koji sudjeluju u steroidogenezi spolnih hormona (9,41).

Epigenetski mehanizmi odnose se na promjene u genomu koje ne uključuju promjenu sekvence DNK te podrazumijevaju metilaciju, sintezu malih nekodirajućih molekula RNK i modifikaciju histona koji posljedično mijenjaju ekspresiju gena (24). Uočene su varijacije u epigenetskim uzorcima gena za koje je poznato da sudjeluju u promjenama hormonskog, imunološkog i upalnog stanja u endometriozu (42). Tako je za endometriozu tipična hipometilacija ER $\beta$ , gena za aromatazu i SF-1 te hipermetilacija promotorskih regija PR-B, gena koji kodiraju za inhibitore histonskih deacetilaza i DNMT. Usprkos tome, i dalje nije razjašnjeno jesu li te molekularne promjene zaslužne za nastanak endometrioze ili su samo posljedica bolesti (42).

## 2.7. Klasifikacija

Zlatni standard postavljanja dijagnoze endometrioze je laparoscopska vizualizacija endometriotičnih lezija, s biopsijom ili bez nje radi histološke potvrde bolesti (5).

Revidirana klasifikacija Američkog društva za reproduktivnu medicinu (rASRM) iz 1997. temelji se na nalazima laparoskopije i omogućuje kvantificiranje bolesti ocjenjivanjem lezija i implantata na peritoneumu, jajnicima i u Douglasovom prostoru (5,43). Na ovim se mjestima dodjeljuju bodovi za veličinu površine bolesti u centimetrima, stupanj invazije, morfologiju i opseg pridruženih adhezija (5). Lezije se također morfološki kategoriziraju kao bijele, crvene ili crne. Prema nabrojanim parametrima endometriozu se klasificira kao stadij I (minimalan), stadij II (blag), stadij III (umjeren) i stadij IV (težak).

Prednosti ovog sustava klasifikacije su jednostavnost uporabe, široka primjena i četiri lako razumljiva stadija bolesti (5,43). Sustav ipak ima ograničenja – slabo korelira s neplodnošću i boli kao simptomima te nije prikladan u klasifikaciji duboko infiltrirajuće endometrioze i izvanzdjeljne endometrioze (5). Zbog tih nedostataka predloženi su drugi sustavi klasifikacije, kao što je sustav stadija ENZIAN koji bolje opisuje duboko infiltrirajuću endometriozu (5,43).

2010. godine predložen je indeks plodnosti kod endometrioze (EFI) za predviđanje stope spontane trudnoće nakon kirurškog liječenja endometrioze. EFI uzima u obzir laparoscopske podatke s detaljima anamneze kao što su dob, prethodne trudnoće i broj godina tijekom kojih je žena patila od neplodnosti (9,44). Bodovi se bilježe od minimalnih nula do maksimalnih 10. Bodovi od 0 do 3 odgovaraju 10 % vjerojatnosti spontane trudnoće nakon tri godine. Najviši rezultat od 9 i 10 bodova povezan je sa 75 % vjerojatnosti (45).

Zaključno, utvrđeno je da najadekvatniji sustav klasifikacije spaja nekoliko klasifikacijskih sustava, uključujući rASRM i ENZIAN klasifikacije, uz EFI (44).

## 2.8. Klinička slika

Endometrioza je asimptomatska u 25 - 30 % žena, čak i u uznapredovalom stadiju i s duboko infiltrirajućim oblikom bolesti (4,9,46).

Simptomi bolesti ovise o lokalizaciji lezija i ne koreliraju nužno s proširenosti bolesti. Česti simptomi endometrioze su kronična zdjelična bol u vidu dismenoreje i dispareunije koji se javljaju većinom ciklički te neciklička bol (5). Smetnje reprodukcije drugi su najčešći simptom bolesti i očituju se u vidu subfertilnosti i neplodnosti. Uz nabrojane simptome, u žena s endometriozom javljaju se još nenormalna krvarenja iz maternice, prvenstveno metroragija u 15 - 20 % žena (4).

S obzirom na veliku varijabilnost u lokalizaciji lezija, simptomi su također ovisni o specifičnim anatomskim sijelima.

### 2.8.1. Bol

Endometriozom prouzročena dismenoreja jedna je od najčešćih uzroka sekundarne dismenoreje. Karakter boli može varirati od tupe do oštre boli, najčešće u donjem dijelu abdomena te boli koja se širi u leđa ili prema rektumu (4). Javlja se najčešće ciklički te započinje jedan do dva dana prije menstruacije, intenzivna je tijekom menstrualnog krvarenja i traje još nekoliko dana nakon prestanka krvarenja. Bol je obično, u usporedbi s primarnom dismenorejom, jačeg intenziteta te se slabije kupira NSAID-ima i OHK-ima. Također je dokazano da je duboko infiltrirajuća endometrioza u pozitivnoj korelaciji s težinom dismenoreje (5). Rjeđe se javljaju dishezija (bolnost pri defekaciji), dizurija, bol u trbušnoj stijenci ili u donjem dijelu leđa.

Dispareunija, to jest bolnost tijekom spolnog odnosa, česta je ako su zahvaćeni rektovaginalni septum, uterosakralni ligamenti i stražnji Douglasov prostor, iako spolni odnos može biti bolan i kad su zahvaćeni drugi anatomske prostori (5).

Neciklička kronična zdjelična bol česti je simptom kod žena s endometriozom. U oko 33 % žena s kroničnom zdjeličnom boli laparoskopski se postavlja dijagnoza endometrioze, a taj je postotak i veći kod adolescentica (5). Opća nelagoda u donjem dijelu trbuha zajedno s distenzijom također je iznimno čest simptom. (24)



## 2.8.2. Simptomi specifičnih sijela

Duboka infiltrativna endometrijoza obično zahvaća rektovaginalni septum, uterosakralne ligamente, pararektalni prostor i vezikouterini nabor, ali može zahvatiti i rektum, sigmoid, ileum, uretere, dijafragmu i druga rjeđa mjesta (25).

### 2.8.2.1. Crijevna endometrijoza

Crijeva su najčešća lokalizacija izvanzdjeljne endometrijoze, često u DIE obliku (47). Crijevni oblik DIE najčešće zahvaća rektosigmoidni kolon, a rjeđe tanko crijevo, apendiks ili cekum. Smetnje koje su povezane s ovim anatomskim područjima su dishezija i dispareunija. Ove smetnje mogu biti cikličke ili kronične te povezane s konstipacijom, proljevom ili cikličkom hematohezijom. Lezije se najčešće nalaze u supserozi u lamini muskularis proprijii, pa je stoga kolonoskopija slabo dijagnostički osjetljiva (5).

### 2.8.2.2. Lezije urinarnog trakta

Endometriotične lezije mogu zahvatiti i urinarni sustav, primarno uretere i mokraćni mjehur. Ako simptomi vezani za urinarni sustav (dizurija, suprapubična bol, urgencija, polakizurija, hematurija, lumbosakralna bol) perzistiraju unatoč negativnim nalazima urinokulture, trebalo bi pomisliti, između ostalog, i na endometriozu (5). Bol u lumbosakralnom području može se pojaviti u slučaju zahvaćanja uretera s posljedičnom opstrukcijom i hidronefrozom koja može smanjiti bubrežnu funkciju (5).

### 2.8.2.3. Prednja trbušna stijenka

Većina lezija u prednjoj trbušnoj stijenci pojavljuju se unutar ožiljaka nastalih nakon operacija različitih operacija (carski rez, operacije maternice, apendiksa, itd.) (5). Implantati se najčešće usade ispod kože, palpabilni su i mogu zahvatiti susjednu fasciju. Oni mogu uzrokovati abdominalnu bol ovisno o lokalizaciji implantata.

### 2.8.2.4. Torakalne lezije

Torakalna endometrijoza (TE) rijetko je sijelo izvanzdjeljne endometrijoze. TE označuje implantate unutar torakalne šupljine, najčešće u plućima, na pleuri i dijafragmi, koji

izazivaju simptome opisane kao menstrualne ili tzv. katamenijalne (5). Navedeni simptomi uključuju cikličku bol u prsištu ili ramenima, hemoptizu ili pneumotoraks (5,47).

## 2.9. Dijagnostička obrada

### 2.9.1. Fizikalni pregled

Budući da je endometriozna u najvećem broju slučajeva lokalizirana u zdjelici, dijagnostika fizikalnim pregledom je otežana. Pregledom u spekulima mogu se uočiti lezije na cerviksu ili u stražnjem forniksu vagine kao promjene koje su bolje dostupne vizualizaciji i palpaciji (5). Potrebno je učiniti bimanualni pregled te palpacijom tražiti moguće endometriotične lezije. Na uterosakralnim ligamentima mogu se palpirati čvorići, a pacijentice mogu navoditi osjetljivost tog područja tijekom pregleda (5). Palpacijom u području adneksa velike cistične adneksalne mase, mobilne ili sraštene s drugim strukturama zdjelice, mogu upućivati na endometriome jajnika (5,9). Kada je maternica fiksirana, retrovertirana ili osjetljiva tijekom bimanualnog pregleda, potrebno je posumnjati na endometriotična žarišta u zdjelici (5,9). Važno je napomenuti da se ektopični implantati bolje palpiraju tijekom menstrualnog krvarenja. Nakon bimanualnog pregleda potrebno je učiniti i digitorektalni pregled kojim se može otkriti bolnost i čvoraste promjene rektovaginalnog septuma i završnog dijela kolona (5). Međutim, mnogim pacijenticama koje imaju endometriozu, fizikalnim se pregledom ne nađu navedene promjene. Zaključno, fizikalni je pregled uglavnom nedovoljno precizna dijagnostička metoda za otkrivanje i procjenu raširenosti endometriotičnih implantata u zdjelici, a posebno izvanzdjelčnih lezija (4,5).

### 2.9.2. Laboratorijske pretrage

Laboratorijske pretrage važne su radi isključivanja ostalih uzroka zdjelčne boli kao najčešćeg simptoma ove bolesti. Preporučuje se učiniti kompletnu krvnu sliku, sediment urina i urinokulturu, odrediti koncentraciju humanog korionskog gonadotropina u krvi te vaginalne i cervikalne briseve (5).

Uz ove osnovne laboratorijske pretrage, predloženo je nekoliko serumskih biljega koji bi pomogli u postavljanju dijagnoze endometrioze. Najvažniji serumski biljeg je CA 125, glikoprotein koji se nalazi u epitelnim stanicama jajovoda, endometriju, endocerviksu, pleuri i peritoneumu te je također tumorski biljeg za evaluaciju i praćenje raka jajnika, što

ga čini nespecifičnim biljekom (5,9). Dokazano je da je povišene razine biljega CA 125 pozitivno koreliraju s težinom endometrioze (5). Međutim, otkrivanje ovog biljega ima nisku osjetljivost u slučaju blagih endometrioza te se pokazala kao bolja dijagnostička metoda u endometriozu III. i IV. stadija (9). U kliničkoj praksi, s druge strane, može pomoći u slučajevima ultrazvučno otkrivene ciste jajnika kod koje postoji sumnja na endometriom jajnika (5).

### 2.9.3. Slikovna dijagnostika

Od slikovne dijagnostike, prva je dijagnostička pretraga najčešće transvaginalni ultrazvuk. Ovom metodom precizno se otkrivaju endometriomi jajnika koji se klasično prikazuju kao ciste unutar kojih se nalaze homogeni odjeci slabije ehogenosti te se često opisuju kao mliječno staklo (5). Diferencijalno dijagnostički treba pomisliti i na hemoragičnu cistu žutog tijela te na benigne i maligne tvorbe jajnika s obzirom na ultrazvučni izgled ciste. Endometriotične ciste jajnika najčešće su unilokularne s jednom ili nekoliko pregrada, dok su u postmenopauzalnih žena češće multilokularne (5,9). Transvaginalni ultrazvuk također je dovoljno osjetljiva metoda u slučaju duboke infiltrativne endometrioze debelog crijeva i mokraćnog mjehura. Međutim, transvaginalni ultrazvuk nije dovoljno specifičan niti osjetljiv za prikaz površinske peritonealne endometrioze, endometriotičnih priraslica i udaljenih izvanzdjeličnih lezija (5,9). Druge metode slikovne dijagnostike, uključujući CT i MR, koriste se za preoperativnu pripremu i za pružanje dodatnih informacija koje se ne mogu dobiti ultrazvukom, ali se ne koriste kao prva dijagnostička pretraga (9).

MR zdjelice ima dobru osjetljivost i specifičnost u otkrivanju endometrioma jajnika, usporedivu s transvaginalnim ultrazvukom (24). Međutim, nedostaje mu dovoljna osjetljivost i specifičnost u detekciji malih implantata i priraslica (24). U dvosmislenim ultrazvučnim nalazima, MR može razjasniti nalaz i omogućiti bolju rezoluciju mekih tkiva, pogotovo u slučajevima duboke infiltrativne endometrioze radi pripreme preoperativnog plana kirurškog zahvata (5).

CT zdjelice niske je osjetljivost kod postavljanja dijagnoze manjim implantata u usporedbi s transvaginalnim ultrazvukom. Koristan je, međutim, u slučaju torakalne endometrioze, endometrioze crijeva i uretera te u evaluaciji endometrioma trbušne stijenke, dakle u izvanzdjeličnoj endometriozu (5).

### 2.9.4. Dijagnostička laparoskopija

Iako fizikalni pregled, laboratorijske pretrage i metode slikovne dijagnostike mogu pomoći u kliničkoj dijagnostici, laparoskopija je primarna metoda i zlatni standard u dijagnosticiranju endometrioze (5). Kirurški se nalazi razlikuju ovisno o lokalizaciji i proširenosti bolesti, a uključuju endometriotične lezije i implantate, endometriome i priraslice. Lezije se najčešće pronadu na zdjelničnom peritoneumu i na serozi zdjelčnih organa kao crvene, bijele ili crne u slučaju površinske peritonealne endometrioze (5). Morfološki se mogu pojavljivati kao glatke mrlje, kao rupe ili defekti unutar peritoneuma ili kao ravne zvjezdaste lezije uz okolno ožiljno tkivo. Ako zahvaćuju peritoneum dublje od 5 mm radi se o duboko infiltrirajućoj endometriozu, a tijekom laparoskopije mogu se pronaći i lezije izvan zdjelice i zdjelčnih organa (4,5). Endometriomi jajnika se tijekom laparoskopije jednostavno otkrivaju. Endometriomi jajnika još se nazivaju i čokoladnim cistama zbog svog karakterističnog izgleda „čokoladnog sirupa“ koji se često vidi pri rupturi ciste (24). Dijagnostička laparoskopija može se provesti s biopsijom i histološkom analizom, međutim, trenutne smjernice za dijagnozu endometrioze ne zahtijevaju histološku potvrdu bolesti (5).

## 2.10. Liječenje endometrioze

Endometrioza je kompleksna sistemska, kronična i progresivna upalna bolest od koje prvenstveno obolijevaju žene reproduktivne dobi, što ovu bolest čini važnim javnozdravstvenim problemom (24). Iznimno je važno rano otkrivanje bolesti, kao i rano započinjanje liječenja. Pristup liječenju endometrioze ovisi o pojedinačnim simptomima svake žene, njihovoj ozbiljnosti, lokalizaciji i proširenosti endometriotičnih lezija, ciljevima liječenja te želji za očuvanjem plodnosti (4,5). Ciljevi liječenja žena s endometriozom su sprječavanje progresije bolesti, smanjenje boli, očuvanje plodnosti i poboljšanje kvalitete života (5,24). Potrebno je prije početka liječenja odrediti primarni cilj liječenja – liječenje boli ili neplodnosti, zato što je pristup liječenju ova dva glavna simptoma endometrioze različit (5).

Metode liječenja obuhvaćaju medikamentno, kirurško i kombinirano liječenje boli i neplodnosti.

### 2.10.1. Medikamentno liječenje boli

Medikamentno liječenje usmjereno je na kontrolu boli, poboljšanje kvalitete života, prevenciju recidiva bolesti i supresiju hormonski aktivnog ektopičnog tkiva (5,48). Dvije su skupine lijekova koje se koriste za olakšavanje simptoma u žena s endometriozom – analgetska terapija i hormonska supresivna terapija.

#### 2.10.1.1. Ekspektativni pristup

Ekspektativni pristup može biti prikladan ako žena ima blage simptome ili u slučajno dijagnosticiranoj bolesti bez simptoma. U prilog ovome pristupu govori jedno istraživanje da u otprilike trećine žena s minimalnom do umjerenom endometriozom dolazi do regresije bolesti, a u otprilike 40 % slučajeva proširenost bolesti je nepromijenjena (5).

#### 2.10.1.2. Analgetici

Analgetska terapija usmjerena je na smanjenje izlučivanja prostaglandina koji sudjeluju u patogenezi upale i boli povezane s endometriozom inhibicijom enzima COX-1 i COX-2 koji potiču njihovo stvaranje (5). NSAIL-i su iz tog razloga prvi izbor liječenja žena s dismenorejom ili bolovima u zdjelici povezanim s endometriozom (5,48). Često primjenjivani peroralni nesteroidni protuupalni lijekovi koji se koriste u liječenju boli povezane s endometriozom su ibuprofen, naproksen i ketoprofen, koji spadaju u skupinu neselektivnih COX inhibitora (5). Selektivni COX-2 inhibitori (koksibi) primjenjuju se u najnižoj mogućoj dozi i u najkraćem potrebnom razdoblju zbog dokazanog povišenog kardiovaskularnog rizika tijekom dugotrajne primjene ovih lijekova (5,24). NSAIL-i se koriste kao jedini modalitet liječenja boli u endometriozi ili češće, u kombinaciji s hormonskom supresivnom terapijom (24).

#### 2.10.1.3. Hormonska terapija

Uspješno liječenje boli uključuje suzbijanje ovulacije i proizvodnje estrogena s obzirom na njihovu ključnu ulogu u patogenezi endometrioze (24). Osim toga, neki lijekovi stvaraju hipoestrogenu (agonisti GnRH), hiperandrogenu (danazol, estrinon) ili hiperprogestagenu (oralni kontraceptivi, progestini) okolinu, uz supresiju proliferacije stanica endometrija (49).

Odabir vrste hormonske supresivne terapije za pojedinu pacijenticu ovisi o terapijskoj učinkovitosti, podnošljivosti, cijeni i očekivanoj suradljivost pacijentice. Istraživanja su pokazala da ako određeni lijek uspije uzrokovati anovulaciju i amenoreju, da nema velikih

razlika između različitih dostupnih lijekova u smislu ublažavanja boli, dok se podnošljivost, nuspojave i troškovi izrazito razlikuju (24). Stoga su profil nuspojava, cijena i želje pacijentice ključni u odabiru liječenja (24,49).

#### 2.10.1.3.1. Kombinirani oralni hormonski kontraceptivi

Kombinirani oralni hormonski kontraceptivi najčešći su odabir u liječenju boli povezane s endometriozaom, često u kombinaciji s NSAID-ima (5). Ovi lijekovi inhibiraju otpuštanje gonadotropina, smanjuju retrogradni tok menstrualne krvi te uzrokuju decidualizaciju i atrofiju ektopičnih implantata (5). OHK se može koristiti ciklički ili kontinuirano (produljeno) (5,24). Produljeni pristup dokazano smanjuje učestalost bolnih menstruacija i kroničnu bol u zdjelici (50). Koristiti se mogu, osim peroralne terapije, i kontraceptivni naljepci ili prsteni u ublažavanju boli (5).

#### 2.10.1.3.2. Progestini

Progestini su sljedeća linija liječenja boli povezane s endometriozaom kod pacijentica koje ne mogu uzimati kombinirane oralne hormonske kontraceptive zbog kontraindikacija ili nuspojava. Progestini antagoniziraju estrogenski učinak na endometriju s posljedičnom decidualizacijom i atrofijom endometrija (4,5). Ovi se lijekovi mogu primjenjivati oralno, parenteralno, kao subdermalni implantat s produljenim otpuštanjem progestina te kao intrauterini sustav (5).

Medroksiprogesteronacetat (MPA) je progestin koji se najčešće propisuje u liječenju boli u endometriozu u vidu dismenoreje, dispareunije, dishezije i kronične boli u zdjelici. MPA se primjenjuje oralno u dozi od 20 do 100 mg dnevno te kao depo preparat (DMPA) intramuskularno u dozi od 150 mg svaka tri mjeseca, a postoji i formulacija za supkutanu primjenu koja se primjenjuje svakih 12 tjedana (5,24,48). Nuspojave oralno primijenjenog MPA su zabilježene pri visokim dozama, a one uključuju akne, edeme, povećanje tjelesne mase i nepravilno menstrualno krvarenje (5,51). Iako je liječenje primjenom DMPA učinkovito za liječenje boli povezane s endometriozaom, ono nije indicirano u neplodnih žena jer izaziva duboku amenoreju i anovulaciju, a potrebno je dulje vrijeme da se ovulacija nastavi nakon prekida terapije (9). Važno je, također, napomenuti da se ne preporučuje korištenje DMPA dulje od dvije godine zbog dokazanog smanjenja gustoće kostiju koje može biti ireverzibilno (5,9,24).

Noretindronacetat (NETA) je derivat 19-nortestosterona, sintetskog progestina koji se također koristi u liječenju boli povezane s endometriozaom (5). Početna doza ovog lijeka je

2.5 mg dnevno uz povećanje do maksimalne doze od 15 mg dnevno per os (24).

Prednosti NETA su kontrola krvarenja iz maternice, pozitivan učinak na metabolizam kalcija te nema negativni utjecaj na lipidogram (51). Također, sve je više podataka o učinkovitoj primjeni NETA u rektovaginalnoj endometriozu (51). NETA se također primjenjuje u kombinaciji s agonistima GnRH kako bi se smanjio gubitak gustoće kostiju povezan s tom skupinom lijekova (5).

Dienogest je također derivat 19-nortestosterona. Kontinuirana primjena dovodi do decidualizacije i atrofije endometriotičnih lezija (5). Također ima protuupalno, antiangiogeno i antiproliferativno djelovanje (48). U dozi od 2 ili 4 mg dnevno, dienogest ima povoljni profil sigurnosti i učinkovitosti uz poboljšanje simptoma i kvalitete života. Općenito se dobro podnosi, a nuspojave uključuju nepravilno krvarenje koje se s vremenom povlači (5,48).

Intrauterini sustav s levonorgestrelom (LNG-IUS) je uložak koji sadrži 52 mg levonorgestrela te oslobađa 20 mg ove djelatne tvari dnevno izravno u endometrij tijekom otprilike 5 godina (5,48). Istraživanja su pokazala da primjenom ovog sustava dolazi do atrofije endometrija, hipomenoreje s mogućom smanjenom retrogradnom menstruacijom te do više koncentracije progesterona u peritonealnoj šupljini koja potiskuje aktivnost ektopičnog endometrija (48). Također se pokazalo da smanjuje stope recidiva dismenoreje u žena nakon laparoskopske operacije simptomatske dismenoreje. Svojom dugotrajnom primjenom i boljim profilom nuspojava LNG-IUS pogodan je za žene koje ne žele kasnije zatrudnjeti (24,48).

Još jedan oblik primjene progestina jesu subdermalni implantati koji sadrže etonogestrel i koriste se do 3 godine. Utvrđeno je da su subdermalni implantati jednako učinkoviti u usporedbi s DMPA u ublažavanju boli u 12 mjeseci upotrebe (48). Često prijavljivane nuspojave su nepravilno menstrualno krvarenje, debljanje, mučnina, glavobolja, osjetljivost dojki i akne te su slične nuspojavama DMPA (48,51).

#### 2.10.1.3.3. Agonisti GnRH

Endogeno pulsatilno otpuštanje GnRH potiče sekretornu aktivaciju gonadotropnih stanica u prednjem režnju hipofize. Otpuštanje gonadotropina LH i FSH iz hipofize dovodi do steroidogeneze u jajnicima i do ovulacije. Međutim, kontinuirana, nepulsatilna primjena GnRH rezultira inicijalnim otpuštanjem vala gonadotropina, no nakon nekog vremena dolazi do desenzitizacije hipofize s posljedičnim gubitkom ovarijalne steroidogeneze. Ta svojstva omogućuju medikamentnu upotrebu agonista GnRH u liječenju boli povezane s endometriozom stvaranjem hipoestrogenog okoliša čime se uklanja stimulacija

endometriotičnim lezijama. Uz učinke na stvaranje estrogena, agonisti GnRH također smanjuju razinu COX-2 u pacijentica s endometriozom, omogućujući tako još jedan mehanizam liječenja (5).

Agonisti GnRH nisu aktivni ako se uzimaju oralno te su dostupni kao intramuskularni, supkutani i intranazalni preparati (5). Preparati koji su u uporabi jesu goserelinacetat (supkutani implantat), triptorelinpamoat (intramuskularno), buserelin (intranazalno, supkutani implantat), nafarelinacetat (intranazalno) te leuprolidacetat (depo intramuskularno) (24). Agonisti GnRH vrlo su učinkoviti protiv boli, ali su povezani s čestim i teško podnošljivim nuspojavama uslijed hipoestrogenog učinka, kao što su prolazno vaginalno krvarenje, valovi vrućine, vaginalna suhoća, smanjeni libido, osjetljivost dojki, nesanica, depresija, razdražljivost i umor, glavobolja, osteoporoza i osteopenija te smanjena elastičnost kože (9,48,52,53). Upravo zbog toga se monoterapija ograničuje na maksimalno trajanje od 6 mjeseci te se terapiji GnRH agonistima dodaju estrogeni i/ili gestageni (52). Zbog svega navedenog, GnRH agonisti uz dodatnu terapiju primjenjuju se najčešće u odabranih žena koje ne reagiraju na terapiju progestinima ili imaju vrlo visok rizik za kirurško liječenje (49,53).

#### 2.10.1.3.4. Antagonisti GnRH

GnRH antagonisti inhibiraju djelovanje endogenog GnRH kompetitivnim i reverzibilnim vezanjem na GnRH receptore u hipofizi (9). Za razliku od agonista GnRH koji uzrokuju početnu stimulaciju osovine hipotalamus-hipofiza-gonade, antagonisti GnRH imaju trenutni početak djelovanja, brzo smanjujući razine spolnih hormona bez početnog vala gonadotropina (5,9). Antagonisti GnRH dostupni su u obliku injekcija za supkutanu primjenu (ganireliks, cetoreliks) te kao oralni pripravci (relugoliks, elagoliks, abareliks, ozareliks) (9). Ovi se lijekovi uglavnom koriste za sprečavanje preuranjene ovulacije tijekom IVF ciklusa, u liječenju karcinoma prostate i mioma (5). Jedini lijek koji je odobren za liječenje boli u endometriozi je relugoliks u monoterapiji pod imenom Orilissa i u kombiniranoj tableti s tri djelatne tvari (relugoliks, estradiol hemihidrat i noretisteronacetat) pod imenom Ryeqo (54).

#### 2.10.1.3.5. Inhibitori aromataze

Enzim aromatazu ekspimiraju endometriotične lezije i eutopični endometrij žena s endometriozom uzrokujući lokalno izlučivanje estrogena koji potiče rast i invaziju endometriotičnih lezija te pogoduje pojavi boli i upale posredovane prostaglandinima



(52). Inhibitori aromataze blokiraju djelovanje aromataze i proizvodnju estradiola u jajnicima, ali i ekstraovarijalno u endometriotičnim lezijama (5,52). Klinička su istraživanja pokazala da peroralni inhibitori aromataze treće generacije letrozol i anastrozol učinkovito smanjuju simptome boli povezane s endometriozom. Međutim, njihova je uporaba ograničena zbog hipoestrogenih nuspojava kao i kod agonista GnRH, a to su bolovi u kostima i zglobovima, osteopenija, valovi vrućine, bolovi u mišićima i umor (52). U predmenopauzalnih žena sam inhibitor aromataze može također inducirati folikulogenezu jajnika i posljedično ovarijalne ciste, pa se inhibitori aromataze kombiniraju s progestinima, kombiniranim oralnim hormonskim kontraceptivima ili agonistima GnRH (5,9,24). Ipak, ova kombinacija lijekova propisuje se postmenopauzalnim ženama te ženama reproduktivne dobi koje su iscrpile sve ostale mogućnosti medikamentnog ili kirurškog liječenja (5,24,52).

#### 2.10.1.3.6. Androgeni

Među ovom skupinom lijekovima ističu se danazol i gestrinon u liječenju boli povezane s endometriozom.

Danazol je sintetski derivat  $17\alpha$ -etiniltestosterona koji suprimira val LH, potičući tako kroničnu anovulaciju, a također smanjuje i steroidogenezu u jajnicima (48). Danazol zauzima vezna mjesta receptora na globulinu koji veže spolne hormone (SHBG) te time povećava razinu slobodnog testosterona u serumu, a veže se i izravno na progesteronske i androgenske receptore (5). Posljedica vezivanja danazola na navedene receptore jesu hipoestrogensko i hiperandrogeno stanje koje potiče atrofiju endometrija u endometriotičnim žarištima (5). Danazol se uzima peroralno u podijeljenim doza od 400 do 800 mg dnevno tijekom šest mjeseci (48). S obzirom na izraženi androgeni učinak, nuspojave uključuju akne, hirsutizam, produbljivanje glasa, povećanje tjelesne težine, grčeve mišića, disfunkciju jetre i abnormalnosti nalaza lipidograma (5,48). Zbog moguće teratogenosti ovaj se lijek treba uzimati u kombinaciji s učinkovitom kontracepcijom (9). Gestrinon je derivat 19-nortestosterona s androgenim, antiprogesteronskim, antiestrogenim i antigonadotropnim svojstvima koji se koristi u liječenju endometrioze (5). Zbog navedenih svojstava može uzrokovati akne, seboreju, hirsutizam, debljanje, disfunkciju jetre i osteoporozu (9,52). Standardna doza gestrinona je 2.5 do 10 mg tjedno *per os* (5). Po učinkovitosti jednak je danazolu i agonistima GnRH u olakšavanju boli povezane s endometriozom (9). Trudnoća je kontraindicirana tijekom uzimanja gestrinona zbog rizika od maskulinizacije fetusa te je potrebna učinkovita kontracepcija tijekom primjene ovog lijeka (9).

### 2.10.2. Kirurško liječenje boli

Kirurško liječenje često je posljednji modalitet liječenja u pacijentica koje nemaju adekvatni odgovor na medikamentnu terapiju, u kojih ne dolazi do poboljšanja simptoma ili koje imaju proširenu bolest (5,9). Odabir odgovarajuće vrste kirurškog liječenja ovisi o dobi pacijentice, njezinoj želji za očuvanjem plodnosti, o težini simptoma te o vrsti i stadiju endometrioze. Indikacije za kirurško liječenje endometrioze su bol u zdjelici, neplodnost povezana s endometriozom i endometriomi jajnika (35). Kirurško liječenje može biti pošteno i radikalno. Pošteno liječenje primjenjuje se u adolescentica i pacijentica koje planiraju trudnoću, a radikalno u onih žena koje ne planiraju trudnoću, čiji simptomi ne prolaze unatoč medikamentnom liječenju te u onih koje imaju proširenu bolest (35).

Kirurške intervencije mogu se provesti robotski, laparoskopski ili otvorenim pristupom, odnosno laparotomijom (55). Laparoskopija uz ablaciju ili eksciziju lezija je, međutim, preporučena kirurška tehnika za liječenje endometrioze, bez obzira na stadij (35).

Cilj laparoskopskog liječenja je uklanjanje vidljivih endometriotičnih žarišta, uklanjanje priraslica te uspostavljanje normalnih anatomskih odnosa i funkcija organa (35,55).

Preporučuje se odstranjivanje vidljivih lezija već prilikom dijagnostičke laparoskopije, ako je to moguće (5,56).

Ostale kirurške terapijske opcije uključuju liječenje boli presakralnom neurektomijom (PSN), laparoskopskom ablacijom uterosakralnih živaca (LUNA) te radikalne zahvate histerektomije i ovariektomije (5).

Kirurško liječenje endometrioze ima niz prednosti, kao što su uspostavljanje normalnih anatomskih odnosa u zdjelici i trajno smanjenje proširenosti bolesti. Međutim, ono može dovesti do značajnih komplikacija uzrokovanih oštećenjem važnih organa i struktura, posebice prilikom uklanjanja lezija u DIE (55).

### 2.10.3. Kombinirano liječenje boli

Treća opcija liječenja boli povezane s endometriozom jest kombinacija kirurškog i preoperativnog i/ili postoperativnog medikamentnog liječenja.

Iako se preoperativna primjena danazola, progestina ili GnRH agonista u kliničkoj praksi koristi s ciljem smanjenja upale, proširenosti i veličine endometriotičnih lezija te olakšavanja laparoskopskog uklanjanje istih, njihovo propisivanje se ne preporučuju (9,56).

Postoperativno medikamentno liječenje koristi se za smanjenje stope recidiva nakon operativnog zahvata te može olakšati simptome boli (56).

Bilo da se hormonska supresivna terapija koristi prije i/ili nakon kirurškog liječenja, očekuje se da će poboljšati ishod liječenja, u usporedbi s operativnim zahvatom kao jedinim modalitetom liječenja (56,57).

### 3. Neplodnost

#### 3.1. Uvod

Neplodnost zahvaća milijune parova i uvelike utječe na kvalitetu njihova života. Radi se o rastućem problemu kojem nije posvećeno dovoljno pažnje. Problem neplodnosti treba sagledati iz više aspekata jer osim medicinskog i psihološkog utjecaja na pojedinca, ostavlja značajni demografski i ekonomski trag na cijelu zajednicu. Prevencija neplodnosti, stoga, mora biti imperativ suvremene medicine. U današnjem svijetu nije neuobičajeno da se parovi sve kasnije odlučuju na ostvarivanje potomstva, a rastuća dob žena jedan je od najmoćnijih negativnih prediktivnih faktora plodnosti (58). Navedeni uzrok neplodnosti jedan je od mnogih uzroka vezanih uz životni stil i okoliš za koje se smatra da imaju sve veću ulogu u nastanku neplodnosti (58,59).

#### 3.2. Definicije i pojmovi

Plodnost ili fertilitet je prirodna sposobnost ostvarenja kliničke trudnoće. S druge strane, neplodnost je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definirana kao nemogućnost postizanja trudnoće nakon 12 mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (59).

Neplodnost je raširen problem te se procjenjuje da otprilike jedna od šest osoba reproduktivne dobi diljem svijeta ima poteškoća sa začećem, što neplodnost čini važnim javnozdravstvenim problemom (59).

Neplodnost se može podijeliti na primarnu (bez ranijih trudnoća) i sekundarnu neplodnost (nakon barem jedne trudnoće) (60).

Subfertilitet ili umanjena plodnost označava stanje pri kojem trudnoća nastupa nakon dužeg razdoblja nego što je to slučaj u normalno plodnog para. Ovaj pojam bolje opisuje većinu parova koji ne mogu ostvariti trudnoću nakon godinu dana redovitih nezaštićenih spolnih odnosa budući da se pretpostavlja da će žena konačno zatrudnjeti ako im se da dovoljno vremena (60).

Fekundabilnost označava vjerojatnost ostvarenja trudnoće u jednom menstrualnom ciklusu (prosječno 20 - 25 % u žena reproduktivne dobi) (60,61).

Fekunditet označava vjerojatnost postizanja uspješne kliničke trudnoće i živorođenog djeteta po jednom menstrualnom ciklusu (62). Najviši je između 20. i 30. godine života žene te iznosi prosječno 15 - 20 % u žena reproduktivne dobi (63). Ovisan je o brojnim biološkim zbivanjima – spermatogenezi, oogenezi, transportu gameta, oplodnji, implantaciji i normalnom razvoju zametka i fetusa (64).

### 3.3. Epidemiologija neplodnosti

Neplodnost zahvaća više od 48.5 milijuna parova diljem svijeta, odnosno 8 - 12 % parova, od kojih su većina parovi iz zemalja u razvoju. Prevalencija neplodnosti je oko 13 % među ženama i do 12 % među muškarcima (61,65). Procjenjuje se da se svaki sedmi par u reproduktivnoj dobi suoči s neplodnosti u zapadnom svijetu, a taj broj u zemljama u razvoju raste na svaki četvrti par (58).

Prevalencija neplodnosti raste sa starenjem žena. Budući da se potencijal plodnosti žene smanjuje nakon 35. godine života, preporučuje se pokretanje procjene neplodnosti nakon 6 mjeseci od pokušaja začeća u žena u dobi od 35 do 40 godina te nakon 3 mjeseca u žena starijih od 40 godina (61).

Muškarci se smatraju odgovornima za 20 - 30 % slučajeva neplodnosti, ali doprinose i do 50 % slučajeva neplodnosti sveukupno (66).

U nekim regijama svijeta, uključujući južnu Aziju, neke države subsaharske Afrike, Bliskog Istoka, sjeverne Afrike, centralne i istočne Europe i istočne Azije stopa neplodnosti može doseći čak 30 % (58).

### 3.4. Etiologija neplodnosti

Cjelokupni mehanizam oplodnje vrlo je složen te poremećaj u nekom od koraka ovog procesa može dovesti do neplodnosti. Nekoliko je ključnih koraka da bi došlo do uspješne trudnoće – ovulacija, usisavanje jajne stanice u jajovod, odgovarajući broj kvalitetnih spermija mora se naći na vratu maternice u periovulacijskom razdoblju, zatim spajanje muške i ženske spolne stanice u jajovodu, prijenos oplođene jajne stanice u maternicu te implantiranje u receptivnu materničnu šupljinu (60). Isto tako, muški i ženski reproduktivni sustav moraju biti anatomske i fiziološke funkcionalni.

Uzroci neplodnosti su mnogobrojni, a mogu biti posljedica poremećaja u samo jednog ili oba partnera. Uzrok neplodnosti u jedne trećine parova je neplodnost žene, u drugoj trećini neplodnost muškarca, a u preostaloj trećini oba partnera (60). Ova podjela upozorava na važnost obrade oba partnera prije početka terapije. Treba istaknuti da se u otprilike 17 % slučajeva neplodnost parova ne može objasniti, dakle radi se o idiopatskoj neplodnosti. (60)

Uzroci neplodnosti u žena dijele se na ovarijske (30–40 %), tubarne (25–35 %), uterine (10 %), cervikalne (5 %) i zdjelčne čimbenike (1–10 %) (67).

Najčešći uzroci neplodnosti u muškaraca mogu se ugrubo podijeliti na abnormalnosti u proizvodnji sperme ili funkciji sperme te kao opstrukcija distalnog kanala, uz genetske poremećaje te korištenje lijekova koji smanjuju plodnost (60). Unatoč napretku u

razumijevanju muške neplodnosti, idiopatske abnormalnosti spermija još uvijek čine oko 30 % muške neplodnosti (68). Životne navike poput pušenja, prekomjerne konzumacije alkohola i pretilosti mogu utjecati na plodnost, a zagađivači okoliša i toksini mogu biti izravno toksični za gamete i rezultirati njihovom lošom kvalitetom i smanjenim brojem (59).

## 4. Neplodnost povezana s endometriozaom

### 4.1. Uvod

Endometrioza je kronična upalna bolest koja je nedvojbeno povezana s poremećajem reprodukcije (24). Neplodnost je jedan od ključnih simptoma endometrioze te se javlja u otprilike 30 - 50 % pacijentica s ovom bolesti (3). Uzroci neplodnosti u žena s endometriozaom nisu u potpunosti razjašnjeni, ali promijenjena anatomija zdjelice, endokrini i ovulacijski poremećaji, promijenjena peritonealna funkcija te hormonalne i biokemijske promjene u endometriju čimbenici su koji mogu objasniti povezanost endometrioze i neplodnosti (35,69). Ovi poremećaji remete oslobađanje i preuzimanje jajne stanice, mijenjaju pokretljivost spermija, uzrokuju poremećene kontrakcije miometrija te ometaju oplodnju i transport embrija. Upalni citokini, čimbenici rasta i angiogeneze te aberantno izraženi geni također se istražuju kao potencijalni etiološki čimbenici neplodnosti povezane s endometriozaom (70).

### 4.2. Epidemiologija

Oko 25 do 50 % neplodnih žena ima endometrioza, a 30 do 50 % žena s endometriozaom je neplodno (3). Neplodne žene imaju 6 do 8 puta veću vjerojatnost da će imati endometrioza nego plodne žene (3). Fekunditet u normalnih parova je u rasponu od 15 do 20 % mjesečno i smanjuje se s godinama partnerice. Nasuprot tome, u žena s neliječenom endometriozaom fekunditet iznosi 2 do 10 % (71). Čak i blaga endometrioza može biti povezana s izrazito smanjenom plodnošću (72). Važno je napomenuti i da je u nekoliko istraživanja dokazano da neplodne žene s endometriozaom češće prijavljuju simptome depresije i nižu kvalitetu života u usporedbi sa ženama s neplodnošću bez dokazane endometrioze (73). Također, dokazano je da se nepovoljni ishodi trudnoće kao što su gubitak trudnoće, prijevremeni porod, preeklampsija i zastoj fetalnog rasta (IUGR) javljaju češće u žena s endometriozaom (74).

### 4.3. Patofiziologija

Iako je općenito prihvaćeno da je endometrioza povezana s neplodnošću, njen stvarni utjecaj na plodnost te patofiziološki mehanizmi koji bi objasnili njihovu povezanost nisu jasni (1). Dakle, još uvijek nije dokazana uzročno-posljedična veza između endometrioze i neplodnosti, ali je predloženo nekoliko teorija koje bi mogle objasniti njihovu povezanost

(75). Mogući mehanizmi opisani su u nastavku, ovisno o tome odvijaju li se u zdjeljičnoj šupljini, jajnicima ili maternici (76).

#### 4.3.1. Uloga peritoneuma i peritonealne tekućine

Pretpostavlja se da važnu ulogu u smanjenju plodnosti žena s endometriozom imaju kronične upalne promjene u peritonealnoj tekućini koje posljedično utječu na folikulogenezu i lutealnu funkciju te na interakciju spermija i oocita tijekom oplodnje (77). Dosada su mnogobrojna istraživanja iznijela dokaze, ne samo o nalazu povećanog volumena peritonealne tekućine kao jednom od dokaza prisutnosti upale, već i o povišenim koncentracijama prostaglandina, proteaza, citokina, kemokina i angiogenih čimbenika u peritonealnoj tekućini (2,78). Važne stanice s proupalnim djelovanjem su peritonealni makrofagi budući da je njihov broj, aktivnost i aktivacijski potencijal značajno povećan u žena s endometriozom. Poznato je da navedeni makrofagi, uz endometrijske lezije, proizvode različite proupalne molekule: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, VEGF, IL-10, IL-17, IL-33, IP-10, MCP-1, MIF, RANTES, stvarajući tako upalni milje u zdjelici (79). Oni predstavljaju produkte aktiviranih leukocita, makrofaga i NK-stanica te imaju ulogu u pojačavanju upalnog i imunskog odgovora (2). Te promjene mogu dovesti do kronične upale, proliferacije lezija, lokalnog hormonalnog disbalansa, što može dovesti do smanjene kvalitete oocita, slabe pokretljivosti spermija, toksičnog okruženja za embrij i smanjene receptivnosti endometrija (78).

Zabilježeno je stvaranje velikih količina reaktivnih oblika kisika (ROS) podrijetlom iz makrofaga i polimorfonuklearnih leukocita u peritonealnoj tekućini pacijentica s endometriozom (72). Povećanje broja i aktivnosti makrofaga u endometriozu prati oslobađanje dodatnih citokina i drugih imunoloških medijatora kao što je dušikov oksid (NO) (72). Dušikov oksid je slobodni radikal i bioregulator apoptoze. Niske razine NO važne su za funkciju jajnika i implantaciju. Međutim, veće količine NO i sintaze dušikovog oksida (NOS) vidljive su u endometriju žena s endometriozom (72). Pretpostavlja se da do toga dolazi djelomično zbog toga što peritonealni makrofagi izražavaju više razine NOS-a, imaju veću aktivnost enzima NOS-a i pokazalo se da proizvode više NO-a kao odgovor na imunološku stimulaciju (72). Zabilježeno je da visoke razine NO-a i ROS-a smanjuju plodnost pokazujući štetne učinke na funkciju jajovoda i pokretljivost spermija te na fuziju spermija i oocite, a pokazalo se i da je NO toksičan za embrije i inhibira implantaciju (72,76). Aktivacija polimorfonuklearnih leukocita i makrofaga također rezultira povećanom proizvodnjom ROS. U peritonealnoj tekućini žena s neplodnošću povezanom s endometriozom, ukupni antioksidativni kapacitet bio je smanjen, a



pojedinačni antioksidativni enzimi poput superoksid dismutaze bili su značajno niži (72). Osim toga, razine lipidnog peroksida bile su najviše među pacijenticama s endometriozom, što ukazuje na moguću ulogu ROS-a u razvoju endometrioze. Postojanje neravnoteže između antioksidansa i oksidansa zabilježeno je u mnogim studijama koje su istraživale peritonealnu tekućinu žena s endometriozom (72). Također se pretpostavlja da ROS može imati ulogu u stvaranju priraslica povezanih s endometriozom. Dodatno, promjene folikulogeneze, vjerojatno uzrokovane oksidativnim stresom, mogu narušiti kvalitetu oocite te su također predložene kao uzrok smanjene plodnosti povezane s endometriozom (72). Osim toga, postoje dokazi o promijenjenim markerima oksidativnog stresa u peritonealnoj tekućini žena s endometriozom (78). Razine markera oksidativnog stresa, 8-hidroksi-1-deoksigvanozina, bile su više u pacijentica s neplodnosti uzrokovanom endometriozom nego u onih s tubarnim uzrokom neplodnosti, neplodnosti zbog muškog faktora ili idiopatskom neplodnosti (72). Šesterostruko povećanje razina 8-hidroksi-1-deoksigvanozina i lipidnog peroksida dokazano je u endometriomima jajnika u usporedbi s normalnim tkivom endometrija (72). Također se pokazalo da oksidativni stres uzrokuje oštećenje genomske i mitohondrijske DNK, što izravno dovodi do smanjenja plodnosti (72,76,78)

Budući da peritonealna tekućina ostvaruje izravni kontakt s jajnicima i oocitom tijekom ovulacije i u svom početnom transportu kroz jajovod, promjene u mikrokruženju mogu dovesti do oštećenja i smanjenja kvalitete oocite u pacijentica s endometriozom (78). Provedena su istraživanja s mišjim modelom koja ukazuju na to da promijenjeni sastav peritonealne tekućine tijekom endometrioze uzrokuje poremećaje u mejozi II izravno utječući na diobu vretena i povećavajući broj aneuploidnih embrija (78,79). Osim toga, u nedavnoj studiji dokazano je mejotsko oštećenje goveđih jajnih stanica nakon in vitro sazrijevanja u prisutnosti peritonealne tekućine neplodnih pacijentica s endometriozom, što sugerira da bi promjene u ovoj tekućini također mogle ugroziti sazrijevanje jajnih stanica i potencijalno utjecati na njihovu kvalitetu (78). Povećana učestalost pogrešaka mejoze tijekom sazrijevanja jajnih stanica utvrđena je također tijekom in vitro uzgoja s peritonealnom tekućinom žena s endometriozom (10 %) u usporedbi sa ženama bez endometrioze (1 %) (79).

#### 4.3.2. Izmijenjeni anatomske odnosi u zdjelici - priraslice

Endometrioza često dovodi do priraslica oko jajovoda, jajnika i u Douglasovom prostoru koje se najčešće mogu dijagnosticirati samo laparoskopijom ili laparotomijom (74). Pojava priraslica tipična je kod peritonealne površinske endometrioze i izravno je

povezana s težinom bolesti (79). Priraslice zdjelice potencijalno utječu na proces oplodnje kod endometrioze (80). Okluzija jajovoda i peritonealne priraslice otežavaju otpuštanje oocite iz jajnika te ometaju oplodnju i implantaciju mehaničkim blokiranjem prijenosa oocite i spermija kroz jajovode (81). Opisan je i funkcionalni poremećaj prohodnosti jajovoda zbog poremećene peristaltike stijenke jajovoda (79). Na transport spolnih stanica također utječe upalni okoliš u zdjelici koji mijenja funkciju jajovoda i smanjuje pokretljivost cilija jajovoda (74,79).

#### 4.3.3. Mehanizmi u jajnicima

Endometrioza se ponekad proširi na jajnike, stvarajući ciste ili endometriome na jednom ili oba jajnika. Širenjem na zdravo tkivo jajnika i lokalnom upalnom reakcijom endometriotičnog tkiva endometriomi mogu smanjiti količinu dostupnog funkcionalnog tkiva jajnika, a time i smanjiti ovarijsku rezervu (76). Endometrijske ciste stvaraju toksično okruženje za tkivo jajnika jer sadrže visoke razine proteolitičkih enzima, upalnih citokina, željeza i reaktivnih vrsta kisika (79). Štoviše, povećana razina oksidativnog stresa u endometriozu uzrokuje apoptozu jajnih stanica dok reaktivne vrste kisika ugrožavaju vaskularizaciju korteksa jajnika (79). Endometrijske ciste također dovode do mehaničkog rastezanja jajnika i smanjenog broja primordijalnih folikula (79).

Općenito, smanjenje broja folikula jajnika koje se događa tijekom života ne umanjuje znatno mogućnost začeća prije 37. godine života (76). Međutim, smanjenje ovarijske rezerve može se dogoditi u ranijoj dobi u slučajevima endometrioze jajnika. Žene s endometriozom imaju smanjen broj predovulacijskih folikula, rast folikula, veličinu dominantnog folikula i koncentraciju folikularnog estradiola u jajnicima (74). Također često imaju smanjene razine estrogena, androgena i progesterona u folikularnoj tekućini. Razine AMH također su smanjene u neplodnih žena s endometriozom (74,76).

#### 4.3.4. Mehanizmi u maternici – receptivnost endometrija i implantacija

Pojačana imunološka aktivnost i biokemijski izmijenjeni milje mogu smanjiti endometrijsku receptivnost i implantaciju embrija u endometrij (2). Endometrij kod takvih pacijentica pokazuje povećane razine IgA i IgG protutijela, depozite raznih komplemenata i izražava pojačanu limfocitnu aktivnost i aktivnost NK stanica (2,74).

Antiendometrijska protutijela također mogu igrati ulogu u oslabljenoj implantaciji utječući izravno na funkciju endometrija i receptivnost embrija (80). Dokazano je i da je broj cirkulirajućih i endometrijskih regulatornih T-stanica smanjen kod žena s endometriozom

s ponavljanim gubitkom trudnoće i ponavljanim neuspjehom implantacije (80). Istraživana je ekspresija  $\alpha\beta3$  integrina, adhezijske molekule, u vrijeme implantacije. Vjeruje se da se  $\alpha\beta3$  integrin pojavljuje na luminalnoj površini epitelnih stanica endometrija i embrija tijekom „prozora implantacije“ i nastavlja se eksprimirati tijekom trudnoće (79). Ekspresija  $\alpha\beta3$  integrina je povećana u endometriju tijekom razdoblja implantacije, ali je smanjena ili odsutna u pacijentica s endometrioza (72). Također je snižena i sinteza endometrijskog liganda za L-selektin, proteina koji oblaže trofoblast na površini blastociste (62). Ova zabilježena opažanja podupiru činjenicu da endometrioza otežava ženi začeće nakon prirodne ovulacije ili ovulacije izazvane lijekovima (75). Svi navedeni mehanizmi mogu objasniti smanjenu mogućnost implantacije embrija u endometriju, a time i smanjenu plodnost u žena s endometrioza (62,75).

#### 4.4. Obrada neplodnosti

Procjena neplodnosti žene uključuje potvrdu i procjenu ovulacije, procjenu ovarijske rezerve te potvrdu normalne anatomije ženskog reproduktivnog trakta (60). U procjeni ovulacije potrebno je anamnestički utvrditi trajanje menstrualnog ciklusa i trajanje menstrualnog krvarenja. Žena s cikličkim menstruacijama u razmaku od 25 do 35 dana i trajanjem krvarenja od 3 do 7 dana najvjerojatnije ima ovulacije. Na vjerojatnu ovulaciju upućuje i tzv. *mittelschmerz*, bolnost u zdjelici sredinom ciklusa povezana s ovulacijom ili predmenstrualni simptomi kao što su osjetljivost dojki, akne, žudnja za hranom i promjene raspoloženja (60). Nadalje, budući da je za pripremu endometrija prije implantacije i za samu ovulaciju potrebna odgovarajuća razina progesterona, potrebno je odrediti razinu serumskog progesterona u sredini luteinske faze (60). Ovulacijski status ipak ne daje potpunu sliku funkcije jajnika. Žena može imati redovite ovulacijske menstruacije, ali smanjen folikularni odgovor na stimulaciju jajnika zbog smanjenja broja folikula jajnika, što se naziva smanjena ovarijska rezerva (60). Smanjenje ovarijske rezerve često je u žena s endometrioza, pogotovo kod endometrioma jajnika (82). Nekoliko markera se koristi za procjenu ovarijske rezerve, uključujući FSH, estradiol, AntiMüllerov hormon (AMH) i broj antralnih folikula (AFC) (83). Mjerenje serumskog FSH u ranoj folikularnoj fazi između 2. i 4. dana ciklusa osjetljiva je pretraga ovarijske rezerve (60). Ako je funkcija jajnika smanjena, granulozne i teka stanice izlučuju manje inhibina koji je odgovoran za inhibiciju izlučivanja FSH iz adenohipofize (60). Gubitkom lutealnog inhibina, razina FSH raste u ranoj folikularnoj fazi. Vrijednost veća od 10 - 20 IU/L upozorava na gubitak ovarijske rezerve (60).

Istodobno se može mjeriti i razina serumskog estradiola što smanjuje učestalost lažno negativnih rezultata kad se mjeri samo serumski FSH (60).

AntiMüllerov hormon (AMH) je glikoprotein kojeg proizvode granulosa stanice primarnih, preantralnih i antralnih folikula promjera 2 - 6 mm te vrijednost AMH izravno ovisi o broju preostalih folikula u jajniku (60). AMH ima ulogu u reguliranju funkcije jajnika tijekom rane faze razvoja folikula inhibicijom prekomjernog regrutiranja primordijalnih folikula i odgađanjem prijelaza tih folikula u primarni stadij, osiguravajući tako određeni broj folikula (82). U praksi se razine serumskog AMH određuju tijekom folikularne faze koja se podudara s mjerenjem razine serumskog FSH (60). Važno je napomenuti da nedavni početak ili stalno uzimanje hormonskih kontraceptiva može utjecati na razinu izmjenjenog serumskog AMH (60). Smatra se da je AMH bolji pokazatelj ovarijske rezerve jer se njegova razina može sniziti i prije vidljivih promjena u razinama FSH ili estradiola, pa tako može ranije ukazati na slabljenje funkcije jajnika (60).

AFC je metoda procjene ovarijske rezerve određivanjem broja antralnih folikula u folikularnoj fazi transvaginalnim ultrazvukom. U oba jajnika broje se antralni folikuli veličine od 2 do 10 mm (61). Broj antralnih folikula izravno pokazuje rezervu jajnika. Ukupni broj antralnih folikula obično je između 10 i 20 u žena reproduktivne dobi bez reproduktivnih poteškoća (60). Prema AFC može se predvidjeti odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije i vjerojatnost za uspjeh MPO postupaka (60).

#### 4.5. Liječenje neplodnosti povezane s endometriozom

Primarni ciljevi liječenja neplodnosti povezane s endometriozom su poboljšanje plodnosti uklanjanjem ili smanjenjem ektopičnih implantata, uspostavljanje normalne anatomije zdjelišta, sprječavanje napredovanja bolesti i ublažavanje simptoma (1,70). Postoji široki spektar terapijskih opcija, uključujući ekspektativni pristup, medikamentno i kirurško liječenje zasebno ili kombinirano te MPO. Međutim, učinkovitost ovih opcija u pogledu postizanja uspješnog začeća i iznošenja trudnoće kod pacijentica s neplodnosti koja je povezana s endometriozom znatno varira i još je uvijek nedovoljno istražena (1,70).

##### 4.5.1. Ekspektativni pristup

U pacijentica s minimalnom i blagom endometriozom vjerojatnost spontanog začeća tek je nešto niža u usporedbi s parovima kod kojih postoji neutvrđeni razlog neplodnosti te se očekuje da mogu zatrudnjeti bez medicinske ili kirurške intervencije (1,2). Stoga se tim ženama preporučuje ekspektativni pristup do 2 godine, ako ne postoje neki drugi

pridruženi faktori neplodnosti (2). Kod žena koje boluju od umjerene i teške endometrioze očekuju se i promjene u zdjeličnoj anatomiji koje ometaju prohodnost i mobilnost jajovoda (2). Vjerojatnost spontanog začeća kod takvih je parova značajno niža u usporedbi s onima kod kojih postoji neutvrđeni razlog neplodnosti te se njima preporučuje neki oblik liječenja endometrioze i pridružene neplodnosti (2).

Iako ekspektativni pristup može biti razumna opcija za mlađe pacijentice s blagom bolešću, time se ipak odgađa početak učinkovitog liječenja kod onih s umjerenom i teškom bolešću te se taj pristup ne preporučuje. (70)

#### 4.5.2. Medikamentno liječenje

Supresivno hormonsko liječenje endometrioze uključuje blokiranje funkcije jajnika kako bi došlo do amenoreje, što lijekove koji se koriste u tu svrhu čini kontraceptivima (76).

Navedeni lijekovi su oralni hormonski kontraceptivi, progestini, GnRH agonisti i antagonisti, androgeni, itd. Takvim liječenjem se, također, stvara hipoeestrogeno okruženje nepovoljno za ektopično tkivo endometrija što dovodi do smanjenja simptoma dismenoreje, dispareunije i kronične zdjelične boli te se poboljšava kvaliteta života žena s endometriozom (1). Međutim, ovi lijekovi upravo zbog navedenog ne dovode do poboljšanja neplodnosti povezane s endometriozom (1,76).

Smjernice Europskog društva za ljudsku reprodukciju i embriologiju (ESHRE) za liječenje neplodnosti povezane s endometriozom navode da hormonska supresivna terapija ne poboljšava plodnost kod endometrioze i ne bi se trebala primjenjivati za tu indikaciju (preporuka stupanj A) (1,56).

Izuzetak od ovog pravila su pacijentice koje su kandidatkinje za MPO. Više studija pokazalo je da produljeno liječenje agonistima GnRH prije IVF-a može poboljšati stope plodnosti kod uznapredovale endometrioze (70). Primjena agonista GnRH u razdoblju od tri do šest mjeseci prije IVF-a ili ICSI-a u žena s endometriozom značajno povećava izgleda za ostvarenje trudnoće (70). Također se u nekim istraživanjima pokazalo da upotreba oralnih hormonskih kontraceptiva poboljšava ishode ako se uzimaju 6 - 8 tjedana prije MPO postupaka (70).

#### 4.5.3. Kirurško liječenje

Laparoskopska ablacija endometrijskih lezija za minimalnu/blagu površinsku peritonealnu endometriozu povezana je s malim, ali značajnim poboljšanjem plodnosti i povećanjem stope živorođenog djeteta (62). Što se tiče neplodnih žena s umjerenom do

teškom endometriozom i bez drugih prepoznatljivih čimbenika neplodnosti, neka istraživanja pokazala su da konzervativno kirurško liječenje laparoskopijom i laparotomijom može povećati plodnost (75). Razlog tome su najvjerojatnije ekscizija i ablacija žarišta endometrioze i adhezioliza koji poboljšavaju anatomske odnose zdjelista (2).

U pacijentica kod kojih postoji veći endometriom ili kod kojih on otežava pristup aspiraciji u postupku IVF-a, postoji dokazana korist cistektomije (2). U suprotnom, rutinsko uklanjanje endometrioma se ne preporučuje jer može dovesti do trajnog smanjenja ovarijske rezerve (2).

Duboka infiltrirajuća endometrioza koja infiltrira stražnju vaginalnu i prednju rektalnu stijenku uzrok je najtežih oblika boli u zdjelici (2). Postoji nekoliko preporučenih kirurških tehnika u njezinom odstranjenju u kojima je najvažnije koliko radikalno pristupiti kirurškom zahvatu. Naime, nepotpunom resekcijom lezije neće se u potpunosti smanjiti simptomi boli, a radikalnom intervencijom će se povećati broj komplikacija, npr. fistule rodnice te ureteralne i rektalne ozljede (2). U neplodnih pacijentica koje boluju od DIE radikalni kirurški pristup smanjit će bolove, no najvjerojatnije neće značajno poboljšati reproduktivnu sposobnost (2). Ako dođe do recidiva endometrioze, nakon izvođenja prvog operacijskog zahvata u svrhu povećanja plodnosti, ponovljeni zahvati se ne preporučuju (2).

Kako u literaturi postoje nesuglasice u liječenju neplodnosti u žena s endometriozom, društvo ESHRE izdalo je smjernice za kirurško liječenje u tom slučaju (2). Oni navode da bi se laparoskopija mogla ponuditi kao opcija liječenja neplodnosti povezane s endometriozom stadija I/II rASRM jer poboljšava stopu trudnoće (56). Nadalje, navode da bi se mogla razmotriti laparoskopija za uklanjanje endometrioma jer može povećati mogućnost prirodnog začeća (56). Dalje navode da iako ne postoje uvjerljivi dokazi da laparoskopija u pacijentica s DIE poboljšava plodnost, ona može biti opcija u liječenju simptomatskih pacijentica koje žele zatrudnjeti (56). Zaključno, preporučuju da se odluka o izvođenju operacije treba donijeti prema prisutnosti ili odsutnosti simptoma boli, dobi pacijentice, povijesti prethodnih operacija, prisutnosti drugih čimbenika neplodnosti, ovarijskoj rezervi i procijenjenom EFI (2,56).

#### 4.5.4. Kombinirano liječenje

Mnoga su istraživanja proučavala kombinirano preoperativno i postoperativno medikamentno i kirurško liječenje. Preoperativna hormonska terapija može se primijeniti s ciljem smanjenja upale i veličine endometriotičnih lezija, a time i povećanja željenog

ishoda operativnog zahvata (70). Iako preoperativna uporaba agonista GnRH može smanjiti težinu bolesti, nema uvjerljivih dokaza da utječe na uspješniji ishod operacije ili stopu plodnosti (70). Nadalje, provedene su randomizirane studije koje su proučavale medikamentnu supresiju jajnika nakon operacije. Cilj je bio povećati resorpciju zaostalih lezija i smanjiti ponovnu pojavu bolesti, međutim nijedno ispitivanje nije zabilježilo povećanje stope plodnosti (70).

Zaključno, prema ESHRE smjernicama preporuka je da se ne propisuje preoperativna hormonska terapija za poboljšanje plodnosti (56). Također, ženama koje žele zatrudnjeti ne treba propisivati postoperativnu hormonsku supresivnu terapiju s jedinim ciljem povećanja budućih stopa trudnoće (56).

#### 4.5.5. Medicinski pomognuta oplodnja

Medicinski pomognuta oplodnja (MPO) obuhvaća kliničke i laboratorijske tehnike koje se primjenjuju za postizanje trudnoće kod neplodnih parova za koje izravne korekcije uzroka nisu moguće (84). U načelu, MPO se može podijeliti na in vivo i in vitro postupke (45). Najčešće korišteni in vivo postupak je intrauterina inseminacija (IUI) sa ili bez stimulacije folikula, nakon čega slijedi prijenos gameta u jajovod. Ova je metoda učinkovita u pacijentica s minimalnom i blagom endometriozom (45). IVF s prijenosom jednog ili više embrija u maternicu daleko je najčešći izvantjelesni (in vitro) postupak oplodnje. Velika većina pacijentica s umjerenom do teškom endometriozom će zbog svoje bolesti zahtijevati izvantjelesnu oplodnju. U slučajevima ozbiljno smanjene kvalitete spermija ili prethodne neuspjele oplodnje IVF-om, može se koristiti ICSI (45,85).

##### 4.5.5.1. Intrauterina inseminacija (IUI)

Mnoga istraživanja pokazala su da intrauterina inseminacija (IUI) sa superovulacijom ili bez nje povećava stope plodnosti kod pacijentica s endometriozom (70). Sve ove studije bile su usmjerene na pacijentice s minimalnom i umjerenom endometriozom bez izmijenjene anatomije zdjelišta i priraslica (45,70). Budući da je patologija jajovoda jedan od najčešćih uzroka neplodnosti, prije IUI postupka bitno je procijeniti prohodnost jajovoda. Histerosalpingografija (HSG) se obično koristi kao prva linija u procjeni prohodnosti jajovoda i anatomije maternice (85).

Važno je napomenuti da stimulacija jajnika također može pogoršati endometrioze, stoga je treba provoditi kontrolirano i ograničiti na 3 - 4 ciklusa (70). Zaključno, nema dovoljno

dokaza koji bi poduprli IUI u pacijentica s teškom endometriozom, vjerojatno zbog priraslica i poremećenog tuboovarijskog odnosa (70,85).

#### 4.5.5.2. Izvantjelesna oplodnja (IVF)

Trenutno se do 25 % postupaka in vitro oplodnje s transferom embrija provodi u pacijentica s endometriozom (80). In vitro fertilizacija (IVF) nedvojbeno je najučinkovitija terapija u liječenju neplodnosti povezane s endometriozom. Nedvojbeno je da IVF maksimalizira mjesečni fekunditet, osobito kod žena s umjerenom i teškom endometriozom kod kojih postoji anatomski izmijenjen odnos u zdjelici (2). Što se tiče ovarijskih endometrioma, još uvijek postoje nesuglasice oko njihovog kirurškog odstranjivanja prije ulaska u postupak IVF-om. Kirurški pristup je razuman i preporučuje se u većih endometrioma, u onih koji ometaju aspiraciju i kod kojih postoji sumnjivi i dvojbene sonografski nalaz (2). U suprotnom, uklanjanje endometrioma se ne preporučuje jer može dovesti do trajnog smanjenja ovarijske rezerve (2).

Postoje podaci koji podupiru praksu ultradugog protokola liječenja (3 - 6 mjeseci) GnRH agonistima prije IVF postupka kod žena s umjerenom i teškom endometriozom kako bi se povećala šansa začeća (2,86). No, ovaj je postupak i dalje kontroverzan. Naime, povećane razine estrogena tijekom stimulacije jajnika za IVF mogu, u teoriji, povećati rizik od recidiva endometrioze (86).

ESHRE smjernice preporučuju da je liječenje IVF-om prikladno za neplodnost povezanu s endometriozom, posebno za slučajeve poremećene funkcije jajovoda, muškog faktora neplodnosti i/ili neuspjeha drugih tretmana (preporuka stupanj B) (56). Naposljetku, produljeno liječenje GnRH agonistima prije IVF-a treba razmotriti u slučajevima umjerene i teške endometrioze, budući da je ono povezano s povećanim stopama začeća (preporuka stupnja A) (1,56).



## 5. Zaključak

Endometrijoza je složena kronična upalna bolest koja pogađa otprilike 10 % žena reproduktivne dobi i često je povezana s neplodnošću - do 50 % žena s endometriozom je subfertilno ili infertilno. Dosadašnja istraživanja govore u prilog multifaktorskom mehanizmu nastanka endometrijoze, odnosno o genetskim, hormonskim, biokemijskim i imunološkim faktorima koji pridonose njezinu razvoju.

I dalje ostaje nedovoljno razjašnjen uzrok neplodnosti kod endometrijoze. Pretpostavlja se da prisutnost endometrijskog tkiva izvan maternice dovodi do upale u zdjelici i peritonealnoj tekućini, remeti anatomske odnose u zdjelici te dovodi do stvaranja priraslica koje negativno utječu na funkciju jajnika i jajovoda te kvalitetu oocita. Promijenjena je i receptivnost endometrija čime dolazi do smetnje implantacije embrija što može također biti važni uzrok neplodnosti kod žena s endometriozom.

Terapijske opcije za žene s endometriozom i neplodnošću uključuju medikamentno liječenje, kirurške intervencije i metode pomognute oplodnje (MPO). Medikamentna terapija, tj. hormonska supresivna terapija, može smanjiti simptome, ali ne dovodi do poboljšanja plodnosti. Pokazalo se da uklanjanje površinskih peritonealnih lezija kod minimalne i blage endometrijoze umjereno poboljšava plodnost, dok resekcija endometrioma i dubokih infiltrirajućih lezija i njezin učinak na plodnost nije dovoljno istražen. Intrauterina inseminacija je jednostavan postupak liječenja, ali sa skromnim učinkom. IVF se pokazala kao učinkovita metoda za postizanje trudnoće kod žena s endometriozom.

Zaključno, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se razvila ciljana terapija i poboljšalo razumijevanje utjecaja endometrijoze na reproduktivno zdravlje. Neplodnost povezana s endometriozom zahtijeva multidisciplinarni, personalizirani i holistički pristup koji se temelji na jedinstvenim karakteristikama pacijentice i njezinim željama za reprodukciju u budućnosti.

## 6. Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Doroteji Pavan Jukić na stručnim savjetima, pomoći i vodstvu u pisanju ovog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i zaručniku Marku na beskrajnoj podršci, motivaciji i ljubavi. Na kraju se zahvaljujem svojim prijateljima i prijateljicama koji su mi uvelike uljepšali i olakšali period studiranja.

## 7. Literatura

1. Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence-based Treatments*. Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127(1):92–100.
2. Mišan MM, Severinski NS. Endometrioza i neplodnost. Med Flum. 2013;49(2).
3. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet. 2010 Aug;27(8):441–7.
4. Konar H, editor. Endometriosis. In: DC Dutta's Textbook of Gynecology. Eight. p. 252–65.
5. Slavko Orešković, Željko Duić, Marina Ivanišević, Josip Juras, Držislav Kalafatić, Berivoj Mišković, et al., editors. Endometrioza. In: Williamsova ginekologija. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. p. 230–48.
6. WHO. Endometriosis. [cited 2024 Jun 24]. Endometriosis. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
7. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO Study. Fertil Steril. 2011 Aug;96(2):360–5.
8. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod Oxf Engl. 1991 Apr;6(4):544–9.
9. Berek JS, editor. Endometriosis. In: Berek & Novak's gynecology. 16th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 665–768.
10. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertil Steril. 2001 Nov;76(5):929–35.
11. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. Indian J Med Res. 2021 Mar;154(3):446–54.
12. Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, Bartiromo L, Fazia T, Bernardinelli L, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020 Aug;41(2):279–89.
13. Olšarová K, Mishra GD. Early life factors for endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2020 Apr 15;26(3):412–22.
14. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):702-712.e6.
15. Li Piani L, Chiaffarino F, Cipriani S, Viganò P, Somigliana E, Parazzini F. A systematic review and meta-analysis on alcohol consumption and risk of endometriosis: an update from 2012. Sci Rep. 2022 Nov 9;12(1):19122.
16. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2013 Aug;209(2):106.e1-10.

17. McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):389–96.
18. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3–7.
19. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Kelishadi MR, Mehrabani S, Askari G. Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr J*. 2022 Sep 22;21(1):58.
20. Vercellini P, Salmeri N, Somigliana E, Piccini M, Caprara F, Viganò P, et al. Müllerian anomalies and endometriosis as potential explanatory models for the retrograde menstruation/implantation and the embryonic remnants/celomic metaplasia pathogenic theories: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2024 May 10;deae086.
21. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2922.
22. Shafrir 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*. 2018 Aug;51:1–15.
23. Imperiale L, Nisolle M, Noël JC, Fastrez M. Three Types of Endometriosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. State of the Art. *J Clin Med*. 2023 Jan 28;12(3):994.
24. Strauss JF, Barbieri RL, Dokras A, Williams CJ, Williams Z, editors. Endometriosis. In: Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management. Ninth edition. Amsterdam: Elsevier; 2024. p. 619–49.
25. Ianieri MM, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):786–93.
26. Aiman J, editor. Endometriosis. In: Infertility: Diagnosis and Management [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1984 [cited 2024 Jun 4]. p. 255–76. (Buchsbaum HJ, editor. Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-8265-2>
27. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 10;20(22):5615.
28. Taguchi S, Enomoto Y, Homma Y. Bladder endometriosis developed after long-term estrogen therapy for prostate cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2012 Oct;19(10):964–5.
29. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):758–60.
30. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422–69.
31. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154(1):39–43.

32. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol.* 1981 May;57(5):667–70.
33. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984 Aug;64(2):151–4.
34. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 2019 Apr 23;8:529.
35. 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.
36. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2010 Jan;28(1):44–50.
37. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851796/>
38. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511–9.
39. Giudice LC, Evers JLH, Healy DL, editors. Understanding the Pathogenesis of Endometriosis: Gene Mapping Studies. In: *Endometriosis: science and practice.* Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 54–64.
40. Dalsgaard T, Hjordt Hansen MV, Hartwell D, Lidegaard O. Reproductive prognosis in daughters of women with and without endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013 Aug;28(8):2284–8.
41. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017 May 24;8:15539.
42. Šimović D. Genetika i epigenetika endometrioza [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Medical Biology; 2017 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:822804>
43. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Jan;92(1):3–7.
44. Coccia M, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 19;19:6162.
45. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):659–67.
46. Endometriosis. In: *Netter's obstetrics and gynecology.* 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024. p. 340–2.

47. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):373–89.
48. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Sep;60(3):485–96.
49. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May;10(5):261–75.
50. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1568–73.
51. Gezer A, Oral E. Progestin Therapy in Endometriosis. *Womens Health.* 2015 Sep 1;11(5):643–52.
52. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Jun;23(3):333–55.
53. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):266–75.
54. Blair HA. Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. *Drugs.* 2024 Apr;84(4):449–57.
55. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 23;10(10):CD011031.
56. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022 Mar 4;2022(2):hoac009.
57. 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.* 2020 Nov 18;11(11):CD003678.
58. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2–10.
59. Infertility [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
60. Slavko Orešković, Željko Duić, Marina Ivanišević, Josip Juras, Držislav Kalafatić, Berivoj Mišković, et al., editors. Procjena neplodnosti parova. In: *Williamsova ginekologija.* 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. p. 427–48.
61. Female infertility. In: *YEN & JAFFE'S REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY physiology, pathophysiology.* S.l.: ELSEVIER - HEALTH SCIENCE; 2023. p. 548–74.
62. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2004 Sep;82 Suppl 1:S40-45.
63. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells.* 2021 Jun 3;10(6):1381.

64. Plodnost i neplodnost kod žena i muškaraca – Prof. Dr. Sc. Velimir Šimunić [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <http://www.profesor-simunic.com/plodnost-i-neplodnost-kod-zena-i-muskaraca-2/>
65. Male infertility. In: YEN & JAFFE'S REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY physiology, pathophysiology. S.l.: ELSEVIER - HEALTH SCIENCE; 2023. p. 575–86.
66. Berek JS, editor. Infertility. In: Berek & Novak's gynecology. 16th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 2216–355.
67. Konar H, editor. Infertility. In: DC Dutta's Textbook of Gynecology. Eight. p. 188–212.
68. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-670.
69. Berlanda N, Chiaffarino F, Roncella E, Esposito G, Parazzini F. The Epidemiology of Infertility in Women with Endometriosis. In 2024. p. 1–8.
70. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
71. Koga K, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Osuga Y. Infertility Treatment of Endometriosis Patients. *Endometr Pathog Treat*. 2014 Jul 11;431–43.
72. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008 Aug 1;90(2):247–57.
73. Mori LP, Zaia V, Montagna E, Vilarino FL, Barbosa CP. Endometriosis in infertile women: an observational and comparative study of quality of life, anxiety, and depression. *BMC Womens Health*. 2024 Apr 23;24(1):251.
74. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The Impact of Endometriosis on Fertility. *Womens Health*. 2015 Sep 1;11(5):619–23.
75. Biobaku O, Afolabi B, Ajayi V, Oyetunji I, Ajayi A. Endometriosis and Infertility: An Appraisal of Articles. *West Afr J Med*. 2018 Sep 1;35:168–72.
76. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl*. 2010 Aug 28;376(9742):730–8.
77. Rosales A. Factors Causing Infertility in Women Diagnosed with Endometriosis. *Int J Med Sci Clin Res Stud*. 2022 Oct 21;02.
78. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273–80.
79. Adamyan L. Endometriosis and Infertility: Surgery and IVF: When, Why, and Outcomes. Genazzani AR, Nisolle M, Petraglia F, Taylor RN, editors. 2021;97–111.
80. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 2022;13:1020827.
81. EL-Gharib M. Endometriosis & Infertility. *J Clin Res Rep*. 2020 Mar 2;3:1–3.

82. Z T, X G, Cc W, T Z, J H. Diminished Ovarian Reserve in Endometriosis: Insights from In Vitro, In Vivo, and Human Studies-A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Nov 4 [cited 2024 Jun 19];24(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958954/>
83. Romanski PA, Brady PC, Farland LV, Thomas AM, Hornstein MD. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jun;36(6):1179–84.
84. Slavko Orešković, Željko Duić, Marina Ivanišević, Josip Juras, Držislav Kalafatić, Berivoj Mišković, et al., editors. Liječenje neplodnosti u parova. In: *Williamsova ginekologija*. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. p. 449–70.
85. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Med Kaunas Lith.* 2020 Sep 9;56(9):460.
86. Stewart J, editor. Endometriosis: Diagnosis and Treatment Strategies to Improve Fertility. In: *Subfertility, reproductive endocrinology and assisted reproduction*. Cambridge, United Kingdom ; New York, NY: Cambridge University Press; 2019. p. 64–9.



## 8. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 24. travnja 1999. godine. Osnovnu školu i osnovnu glazbenu školu (smjer klavir) završila sam u Varaždinu. Nakon toga upisujem Prvu gimnaziju u Varaždinu, prirodoslovno-matematički smjer.

2018. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Članica sam studentskog zbora „Lege artis“ od 2019. godine. Dobitnica sam Posebne dekanove nagrade za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta kao članica Pjevačkog zbora studenata medicine „Lege artis“ u akademskoj godini 2021./2022.

Od 2022. godine članica sam Odbora za zdravstvenu zaštitu studenata Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu.

2022. godine aktivno sudjelujem s prikazima slučaja na Hrvatskom studentskom simpoziju o bioetici, a 2023. godine na osječkom studentskom kongresu (OSCON).

Za vrijeme pandemije SARS-CoV-2 virusa volontirala sam u pozivnom centru Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“.

Od 2023. godine zaposlena sam kao student na Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom (Deutches Sprachdiplom II - C1 razina).