

ENDOMETRIOZA

Velimir Šimunić

Endometrijoza je česta kronična upalna bolest karakterizirana rastom endometrija (ili sluznici sličnoga tkiva) izvan maternice (uterusa). Ta je bolest ovisna o cikličkoj promjeni steroidnih hormona. Simptomi napreduju i znatno utječu na pad fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja.

Epidemiologija

Učestalost endometrijoze teško je točno odrediti, jer ovisi o dijagnostičkim kriterijima i promatranoj populaciji.

Od endometrijoze boluje 10 do 15% žena reproduktivske dobi. To je otprilike 16 milijuna žena u EU i stotinu tisuća žena u Hrvatskoj.

Prema najpoznatijim epidemiološkim istraživanjima, učestalost endometrijoze dijagnosticirane operacijom u različitim populacijama jest:

- opća populacija 6-10%
- neplodnost 20-40%
- zdjelična bol 20-40%
- histerektomija 28%
- menoragija, disfunkcijska krvarenja 20-30%

Rizični čimbenici za endometriozu jesu rana menarha, kratki ciklusi, menoragija, niska plodnost (fertilnost), prekomjerna uporaba alkohola, kofeina i okolinski polutanti (1,2).

Obiteljska je sklonost endometrijozi nedvojbeno, a kćeri i sestre oboljele imaju 6-9 puta viši rizik. Postoje tri skupine kandidata genskog polimorfizma:

- geni za metabolizam ksenobiotika
- geni za upalni odgovor
- geni za aktivnost steroida

Zaštitno na endometriozu djeluje hormonska kontracepcija, pušenje i tjelovježba (3,4,5).

Za endometriozu je karakteristično višegodišnje kašnjenje u dijagnozi. Bolest se ranije utvrđuje u specijaliziranim ustanovama i kada je povezana s neplodnošću.

Učestalost endometrijoze u svim je statistikama vrlo različita (tabl. 1.). Prikazujemo rezultate 80 studija na 40 tisuća pacijentica.

Populacija	Prosječna učestalost endometrijoze
žene sa sterilizacijom (laparoskopija)	5,7% - 8,0%
žene s zdjeličnom boli (laparoskopija)	17,8%
neplodne žene (laparoskopija)	26,1%
neplodne žene – EU (laparoskopija)	32%
žene u premenopauzi (histerektomija – DUB)	25%
žene u postmenopauzi	3-4%

Tablica 1. Učestalost endometrijoze u posebnim populacijama
EU – Europska unija, DUB – disfunctional uterine bleeding

U posljednjih 20 godina bilježi se porast učestalosti endometrioze, posebno u neplodnih, ali i mlađih žena. Takva se prevalencija dijelom povezuje s povišenom izloženosti bifenilima i dioksinima.

Patogeneza endometrioze

Patogeneza endometrioze je višestruka. Retrogradna kontraktilnost maternice, odnosno retrogradna menstruacija odnosi endometralne stanice u zdjelicu. Tu pojavu nalazimo u 70% žena, ali endometralne se stanice malokad implantiraju u peritonej, jajnike, uterosakralne ligamente i drugamo. To je omogućeno greškom imunskog sustava, promijenjenom funkcijom stanica, angiogenezom, te promijenjenom odgovoru na estrogene, progesteron i prostaglandine. Nastaju endometriotične lezije koje doživljavaju cikličke promjene slično funkcionalnom endometriju. Deskvamacija i krvarenje u njima završavaju kroničnom upalom i rastom lezije. Oslobođaju se citokini, prostaglandini i upalni produkti (1).

Preostali, dosada opisani mehanizmi patogeneze jesu celomska metaplazija, embrionalni ostaci, limfogeni rasap endometrija, oksidativni stres, promijenjena imunost i okolinski uvjeti.

Ektopični endometrij, odnosno endometriotične lezije imaju raznolike oblike:

- **površinske naslage na peritoneju i jajniku**
 - plavo-crvene lezije
 - petehijske (crveni implantati)
 - smeđe-žute naslage
 - vezikularne (serozne) promjene
 - polipoidne
 - male hemoragične ciste
- **endometriotične ciste jajnika – endometriomi**
 - nastale invaginacijom
 - imaju gusti sadržaj i debele priraslice
- **duboki čvorovi koji prodiru više od 5 mm ispod peritoneja**
 - prodiru u crijevo, mokraćni mjehur, ureter, vaginu
 - dubina prodora utječe na izraženost simptoma
 - u 50% slučajeva prate površinske lezije i u 70% endometriome.

Uznapredovala se bolest označuje kao **duboka zdjelična endometrijoza**.

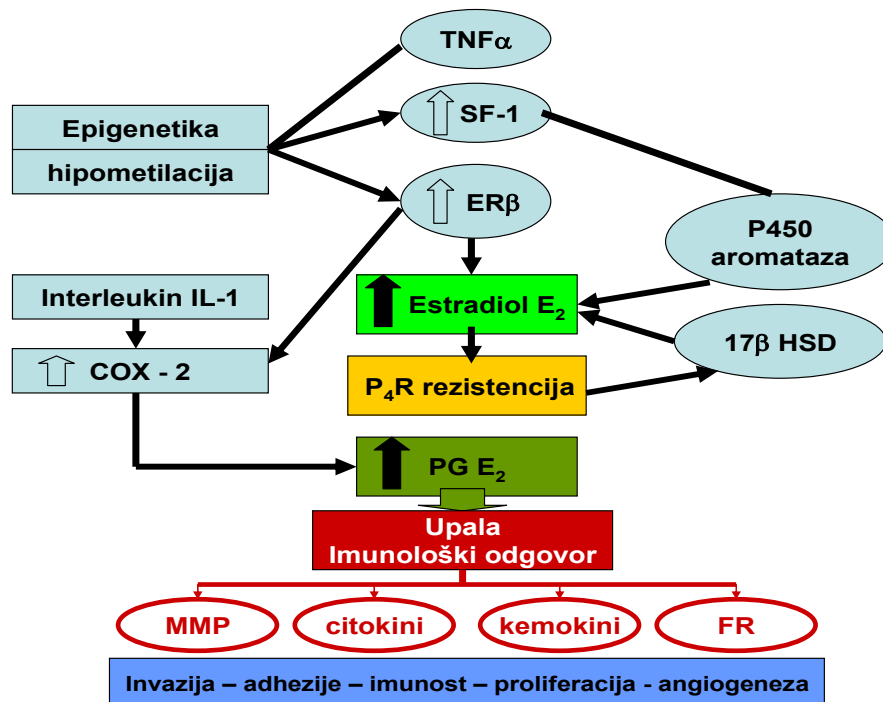
Endometriomi i duboki čvorovi upućuju na uznapredovalu endometriozu koja redovito stvara priraslice i mijenja anatomske odnose zdjeličnih organa. Česta je tada fiksirana retroverzija uterusa (RVF) i fibroza. **Endometriomi** su čest oblik bolesti i nalazimo ih u 30 do 40% žena s endometriozom. Nastaju metaplazijom ili invaginacijom kore jajnika nakon ektopične implantacije endometrija. Bilateralni su u 20 do 30% slučajeva. U 80% slučajeva uz endometriozu u stromi jajnika postoje i mikroskopska žarišta endometrioze. Nazočnost endometrioma umanjuje normalnost bliskog korteksa jajnika.

U patogenezi endometrioze ističe se kombinacija više čimbenika. Njihov se međuodnos još treba razjasniti. Ovdje imamo prostora da ih samo ukratko prikazemo (1,2,3):

- endometriozu je lokalna **sterilna upala peritoneja**
- **peritonejska tekućina (PT)** uz endometriozu ima drukčiju proizvodnju i obilježja upalnih i imunskih čimbenika
 - umnažanje makrofaga i njihove aktivnosti
 - umanjena funkcija natural killer (NK) cells
 - redukcija limfocita T
 - pojačan učinak fibronektina i vascular endothelial growth factor (VEGF)
 - nenormalan izražaj citokina koji potiču implantaciju endometrijskih stanica i fibrozu
 - interleukini IL-1, 6, 10, 13
 - tumor necrosis factor – $TNF\alpha$
 - transforming growth factor – $TGF\beta$
 - RANTES
 - VEGF (vascular endothelial growth factor)
 - mikroneovaskularizacija endometrijskih žarišta
 - učinak hormona
- **oksidativni stres**
 - povišenje dušikova oksida (NO) i njegove sintetaze (NOS)
 - ekspresija željeza, cinka, bakra
 - aktivnost $TNF-\alpha$, IL, leptina
 - neravnoteža oksidansa i antioksidansa
- **hormoni u endometriozu** imaju važnu ulogu u patogenezi. Ektopični se endometrij razlikuje od normalnog u 3 obilježja:
 - visoka lokalna proizvodnja estrogena
 - visoka lokalna proizvodnja prostaglandina
 - progesteronskoj rezistenciji.

Nedvojbena je pojačana lokalna aktivnost estrogena u endometriozu. Poremećena je proizvodnja i metabolizam estrogena koji promoviraju bolest, a razina je $ER\beta$ stotinu puta viša nego u normalnom endometriju. Podrijetlo i lokalni učinak estrogena su višestruki:

- proizvodnja u jajniku – cirkulacija – peritonej
- proizvodnja u masnom tkivu – iz androgena
- stvaranje u endometrijskom tkivu koje posjeduje aromatazu
- učinak ksenobiotika iz okoline



Slika 1. Patogeneza endometrioze

SF-1 – steroidogenic factor 1, ER/PR – estrogenski i progesteronski receptori, COX-2 – ciklooksigenaza-2, PGE₂ – prostaglandin E, 17βHSD – hidrosisteroiddehidrogenaza, MMP – matriks metaloproteinaze, FR – faktori rasta, TNFα – tumor necrosis factor

U endometriotičkom žarištu povišena je aktivnost ciklooksigenaze 2 (COX-2) i aromataze, a snižena aktivnost 17β hidrosisteroiddehidrogenaze (17βHSD). Rezultat je visok lokalni estradiol i prostaglandini – PGE₂. Povišena razina PGE₂ i PGF_{2α} u žena s endometriozom potiču upalu i bol.

Dokaze o povezanosti hormona i endometrioze potvrđuju sljedeći navodi:

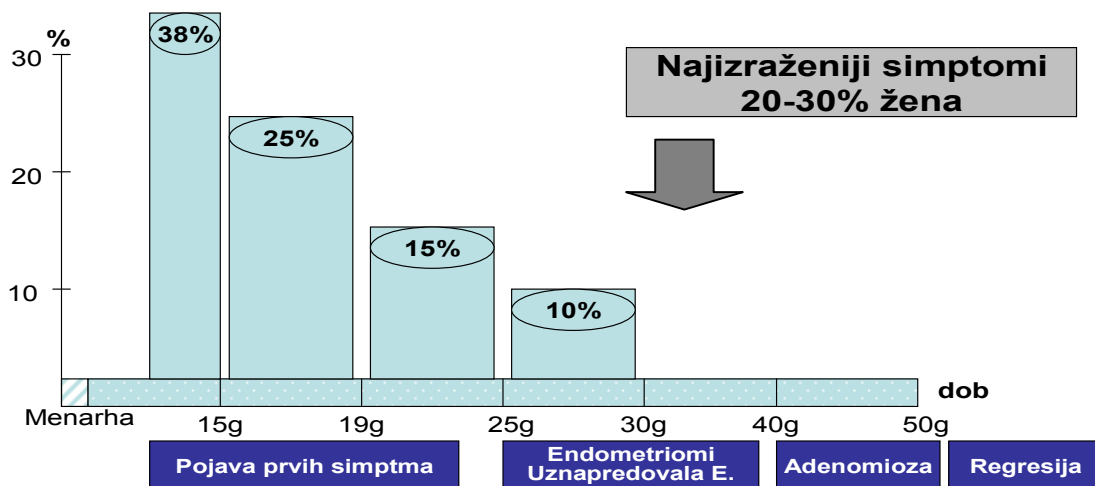
- endometriozna je rijetka u djetinjstvu i menopauzi
- rijetka je u hipoestrogenim amenorejama
- stanja su s visokim progesteronom povoljna (trudnoća i dr.)
- ne postoji u muškaraca
- endometriotičko tkivo ima estrogenske i progesteronske receptore ER i P₄R
- povoljan je učinak inhibitora estrogenske aktivnosti – analoga GnRH, inhibitora aromataze, gestagena
- u endometriozu je znatno povišen **steroidogenic factor – 1 (SF-1)** koji stimulira steroidogenezu
- u endometriozu je niža gustoća P₄R ili je smanjena njihova osjetljivost (progesteronska rezistencija)

Prodor endometrija kroz endometrijsko-miometrijsku granicu – interfazu (EMI) uterusa, stvara mogućnost nastanka endometriotičkih žarišta u dubini miometrija (mišićnoga sloja maternice). To se naziva adenomiozom.

Taj je oblik bolesti povezan s obilnim menstruacijama (menoragijom) i neplodnošću. Naziva se i unutrašnjom endometriozom.

Tijek endometrioze i simptomi

Endometriozom je bolest koja napreduje, što pojačava simptome. Ipak postoji znatno kašnjenje od 8 do 9 godina od pojave prvih simptoma do dijagnoze i početka liječenja. Bolest se pojavljuje u dvadesetm godinama i traje oko 25 godina. Rijetka je u stanjima u kojima su niski estrogini – premenarhalno i u postmenopauzi. Prevalencija je u žena samo 3 do 4% žena. Današnja je dijagnostika usmjerena, preciznija, te se stječe dojam pojavnosti endometrioze u sve ranijoj dobi (4,5,6).



Slika 2. Pojavnost simptoma i znakova endometrioze

Prema studiji Endometriosis Association (AE), čak 38% djevojaka s ranom endometriozom bilježi prve simptome i prije 15. godine života (3). Redovit je simptom bol u 95% bolesnica.

Simptomi su endometrioze najčešće ciklički, ali nisu prediktivni i ekskluzivni.

Prikazujemo simptome i njihovu učestalost (1,2,3):

- bol – kronična zdjelična 95%
- bolne menstruacije (dismenoreje) 95%
- umor, iscrpljenost 87%
- bolni snošaj (dispareunija) 64%
- bolovi crijeva, kod stolice (dyschezia) 80%
- obilne menstruacije, krvarenja 65%
- bolna ovulacija 50%
- napuhnutost 70-80%
- neplodnost 20-30%
- mučnine, glavobolje 50-60%.

Danas ne postoji definitivno izlječenje endometrioze, nego dugotrajno simptomatsko liječenje. Kirurško liječenje ima visoki stupanj recidiva bolesti, te često zahtijeva ponovnu operaciju i adjuvantno medikamentno liječenje. Oko 10% žena s endometriozom nema simptome (2,3,7).

Dijagnoza endometrioze

Dijagnoza endometrioze postavlja se kombinacijom nalaza (1,2,20):

- **iscrpnne anamneze**
- **fizikalnoga pregleda** (osjetljivost u cijeloj zdjelici, fiksirana RVF, osjetljivi utero-sakralni ligamenti, čvorovi u rodnici i cerviksu, vaginalni i rektalni pregled daju više podataka u vrijeme mjesečnice)
- **laboratorijskih pretraga**
- **vizualnih pretraga**
 - ultrazvuk i UZV vođen „osjetljivošću“
 - kolonoskopija, cistoskopija
 - magnetska rezonancija
 - laparoskopija.

„Zlatni standard“ za konačnu dijagnozu jest **laparoskopija s biopsijom** barem jedne lezije i histološkom analizom. Pozitivna histologija potvrđuje dijagnozu, ali je negativna ne isključuje. Ipak laparoskopija je jedina metoda koja dokazuje ili isključuje endometriozu. Potvrđuje dijagnozu u 80% pacijentica sa sumnjom na endometriozu. Primjena laparoskopije ima 3% manjih i 1‰ ozbiljnijih komplikacija. Ta metoda može podcijeniti uznapredovalost duboke zdjelčne endometrioze, te ima 10-20% lažnih nalaza.

Transvaginalna **hidrolaparoskopija**, odnosno **fertiloskopija** korisne su dijagnostičke metode, ali nisu potpuna zamjena za laparoskopiju.

Ultrazvučna je dijagnostika znatno preciznija tehničkim napretkom nove generacije strojeva. Vaginalni i rektalni pregled, obojeni dopler, 3D/4D UZV i multislice metoda i drugo, precizno dijagnosticiraju endometriome, veća žarišta, prodor u okolinu, adenomiozu, pojavu recidiva, rezervu jajnika nakon operacije. UZV procjenjuje potrebu za medikamentnom terapijom ili žurnost liječenja neplodnosti. UZV ne može dijagnosticirati sitne peritonejske lezije i priraslice, ali može utvrditi oštećenje jajovoda. Ultrazvučna – sonobiposija endometrija i posebna analiza posredno upućuje na izraženost endometrioze.

Magnetna rezonancija dobra je dopuna UZV nalazu. Korisna je kod duboke zdjelčne endometrioze. Jedina laboratorijska pretraga koja je od umjerene koristi jest određivanje **biljega CA-125**. On je u većine bolesnica s endometriozom blago povišen, korelira s ozbiljnošću, napretkom i recidivom bolesti. Nije dovoljno specifičan i stručne ga udruge ne preporučuju. Taj biljeg ima vrijednost pri sumnji na zloćudnost, za što je rizik manji od 1%. Novi serumski biljezi izraženosti endometrioze jesu interleukin-6, MCP-1, interferon- γ i ICAM-1. Katkad se primjenjuju proširene radiološke pretrage – MSCT, urografija i irigografija. Također i endoskopija mjehura i crijeva.

Kada žena nije na hormonskoj terapiji, tada gustoća živčanih vlakana u biopsijom dobivenom endometriju upućuje na postojanje endometrioze (3).

Sve se brže razvijaju neinvazivne metode proteonic tehnologije u analizi endometrijske, folikularne i peritonejske tekućine. Utvrđuju se novi biljezi endometrioze.

Klasifikacija i stupnjevanje izraženosti bolesti

Američko društvo za reprodukciju medicinu (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) predložilo je četiri stupnja izraženosti endometrioze (6). Stadij bolesti ne korelira sa simptomima (bol) i nema prediktivnu vrijednost za povratak bolesti, neplodnost, ni za uspjeh liječenja. Današnja klinička praksa izdvaja dvije posljedice endometrioze:

- bol – razlog za početak liječenja
- neplodnost – odabir posebnog postupnika.

Stadij	(bodovi)	Obilježja (izražavaju se u bodovima)
I. stadij	0-5 (minimal)	minimalna bolest – nekoliko površnih lezija
II. stadij	6-15 (mild)	blaga bolest – veći broj lezija, neke i dublje
III. stadij	16-40 (moderate)	srednje izražena – brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije
IV. stadij	41-70 (severe)	izražena bolest – brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometrioza u rekto-uterinom prostoru

Tablica 2. Klasifikacija endometrioze prema ASRM (1996) – AFS skor

U pokušaju da se klasifikacija endometrioze boduje tako da pomogne ocjeni plodnosti, nedavno je objavljen Endometriosis fertility index (23) koji pri operaciji predviđa buduću plodnost (tabl. 3. i sl. 3.).

U nastojanjima da se iscrpnije klasificiraju uznapredovali oblici endometrioze, stručna je skupina stvorila reviziju AFS skora za duboku zdjeličnu bolest. Taj ENZIAN skor ocjenjuje veličinu (0-3 cm) žarišta u rektovaginalnom septumu, ligg. sacrouterina vagini i rektumu – sigmi. Također se ocjenjuju i ekstragenitalne lokacije endometrioze, kao i adenomioza. Ta klasifikacija ocjenjuje endometriom, veličinu, lokaciju po osi i eventualnu obostranost. ENZIAN klasifikacija omogućuje bolju reproducibilnost i usporedivost rezultata liječenja. Prema lokaciji rabe se oznake A, B, C, a prema veličini – manje od 1 do 3 cm.

Endometriosis fertility index (EFI) skor – pri operaciji (23)

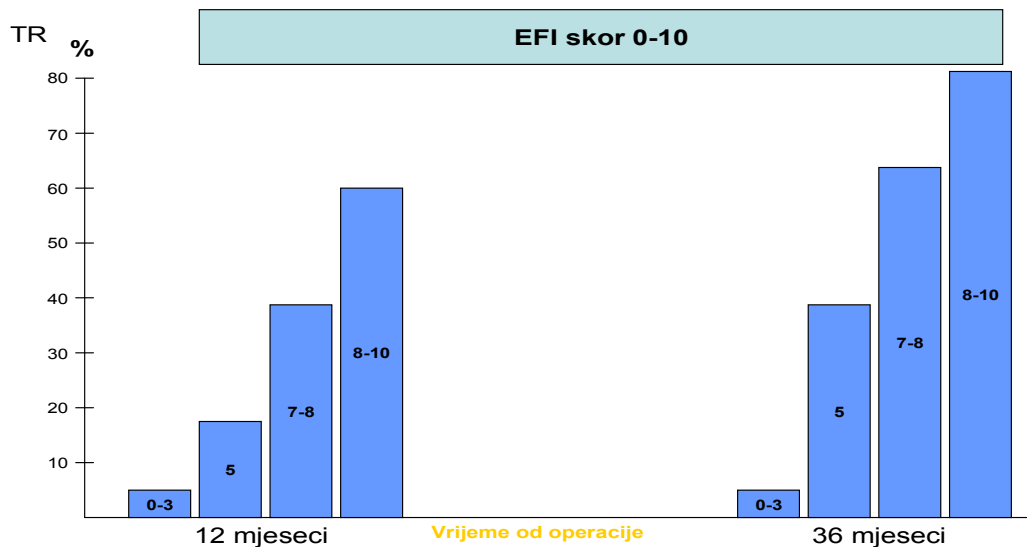
Obilježje	Bodovi
• DOB	
○ ≤ 35 g.	2
○ 36-39 g.	1
○ ≥ 40 g.	0
• TRAJANJE NEPLODNOSTI	
○ ≤ 3 g.	2
○ > 3 g.	0
• RANIJA TRUDNOĆA	1
○ da	1
○ ne	0
<hr/>	
• UMANJENA FUNKCIJA (LF)	skor
lijevo/desno	
○ normalna	4 * tube
○ blaga disfunkcija	3 * fimbrije
○ srednja disfunkcija	2
○ teža disfunkcija	1 * jajnik
○ odsutnost funkcije	0
	LF skor→
<hr/>	
• KIRURŠKI NALAZ	
○ LF skor	7-8/4-6/1-3 3/2/0
○ AFS skor	<16/≥16 1/0
○ AFS ukupno	<71/≥71 1/0

UKUPNI SKOR → bodovanje prema anamnezi + bodovanje kod kirurgije

Tablica 3. Indeks plodnosti uz endometriozu – endometriosis fertility index skor

LF – low function, AFS – American fertility society

- skor viši od 8/9 udružen je s povišenom vjerojatnošću za trudnoću u iduće 2-3 godine (50-75%)
- nizak skor upućuje na umanjenu plodnost



Slika 3. Vjerojatnost – postotak trudnoća prema EFI skoru
TR - trudnoće

Nizak EFI skor (< 4) ima slabu vjerojatnost za postizanje trudnoće nakon operacije. Preporučuje se pacijentice slabe prognoze ranije usmjeriti na liječenje izvantjelesnom oplodnjom – IVF (fertilizacija *in vitro*).

Postoje i analize, bodovanje intenziteta boli, kao i kvalitete života. Prema Svjetskoj metaanalizi postoji znatno kašnjenje u postavljanju dijagnoze. Žene prosječno čekaju 4,5 godina da prijave smetnje doktoru, a otada je potrebno 4,5 godina da se dođe do dijagnoze i početka liječenja. Gotovo 20% žena treba se konzultirati i s 5 liječnika dok se ne dođe do dijagnoze (2).

Liječenje endometrioze, posebno simptoma boli, može se započeti i bez definitivne dijagnoze. Takav odabir čest je pri sumnji na adolescentnu endometriozu.

Posljedice endometrioze

Endometriozna je bolest koja zbog svoje kroničnosti i dugotrajnosti, rastućoj boli, čestih recidiva i ponavljanih operacija, znatno smanjuje kvalitetu života oboljelih. Ona stvara psihosocijalne probleme, te hendikep u poslovnom i privatnom životu. Kronična zdjelična bol umanjuje kvalitetu života slično depresivnim stanjima.

Bol kod endometrioze nastaje zbog:

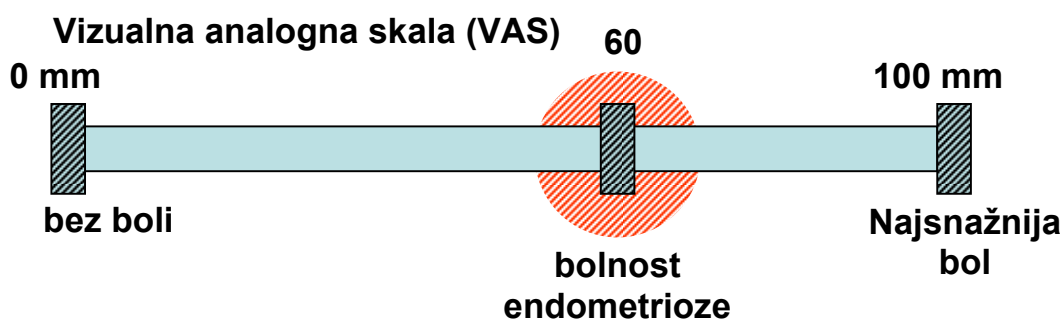
- promijenjenih i fiksiranih anatomskih odnosa
- pritiska na okolne strukture
- fokalnoga krvarenja
- učinka upalnih citokina na peritonej
- infiltracija u zdjelice živce

- neuromodulacijskih svojstava.

Nije utvrđena korelacija veličine i lokacije endometrioze s izraženošću boli. Akutna i manja žarišta često stvaraju jaču bol i smetnje, od uznapredovalih sekundarno promijenjenih endometrioma.

Smetnje i bol zbog endometrioze utječu u 70-80% bolesnica na izostanak iz škole ili posla 2-10 dana mjesečno. U trećine žena endometrioza utječe na slabiju učinkovitost na poslu, a od tih žena 40% izgubi ili odustaje od zaposlenja. U njemačkoj studiji žene s endometriozom izostaju s posla 30 dana godišnje (1).

Ocjena izraženosti boli i simptoma ima više pristupa, od subjektivnih do objektivnih. Najčešće se prikazuju kao dismenoreja, dispareunija, premenstrualna i zdjelična bol. Za izraženost boli primjenjuje se – **vizualna analoga skala (VAS)** na kojoj se stupanj boli izražava u milimetrima od 0 do 100. Prosječan je stupanj bolnosti uz endometriozu oko 60.



Posljedice endometrioze očito su česte, ozbiljne i skupe. To su:

- kronična bol
- neplodnost
- izostanak iz škole, posla
- teškoće u obitelji
- pad kvalitete života
- depresija
- spolna disfunkcija.

Endometrioza je u visokom postotku povezana s **umanjenom plodnošću i neplodnošću**. Opisanom patogenezoza endometrioza remeti:

- razvoj oocite – folikula
- transport spermija, zametka
- motilitet tuba – prihvata oocite
- implantaciju
- normalnu anatomiju zdjeličnih organa
- fiziološke principe oplodnje.

Endometrioza ne povisuje učestalost spontanih pobačaja.

Endometrioza stvara društvu i zdravstvenom osiguranju velike izravne i neizravne troškove. Na zdravstveno osiguranje otpada 70% od ukupnoga troška, što u SAD-u za 6 milijuna oboljelih stvara trošak od 20 do 30 milijardi dolara godišnje. Procjenjuje se, prema tome, da je u Hrvatskoj godišnji trošak za bolesnice s endometriozom barem 50 milijuna eura, ili 15 000 kuna

godišnje po liječenju bolesnici. Možda je uvjerljiviji prikaz prema kojem bolesnica s endometriozom godišnje troši 40% više sredstava zdravstvenog osiguranja od ostalih.

Endometriozna i neplodnost

Učestalost endometriozne u neplodnih žena vrlo je visoka, 20-45%. Svi oblici endometriozne ne stvaraju iste simptome ni znakove, pa su česte usputne dijagnoze. Do danas nisu utvrđeni jedinstveni uzroci neplodnosti kod asimptomatske, blage ili uznapredovale endometriozne. Kada se 6 do 12 mjeseci pratio razvoj bolesti, utvrđeni su napredak i pogoršanje u 35 do 45% pacijentica, stabilnost endometriozne u 35%, a regresija također u trećine bolesnica (1,3,17).

U tumačenju razloga za neplodnost, uz endometriozu, vrlo je širok spektar različitih mogućnosti, od štetnog učinka citokina i kemokina do opstrukcije jajovoda i mehaničkih uzroka neplodnosti. Ipak, vrlo je dvojbeno je li minimalna endometriozna uzrok neplodnosti.

U dvjema tablicama prikazujemo moguće uzroke neplodnosti u bolesnica s blažim i težim oblicima endometriozne.

Blaga i srednje teška endometriozna

Poremećaji folikulogeneze i ciklusa

- nenormalna folikulogeneza
- anovulacije
- hiperprolaktinemija
- disfunkcija žutog tijela

Štetni učinci iz peritonejske tekućine

- neravnoteža upalnih i imunoloških biljega
- motilitet jajovoda
- nenormalno zrenje i transport gameta

Nenormalnosti miometrija i endometrija

- poremećene kontrakcije
- nekvalitetan embrio
- nereceptivan endometrija – implantacija
- nesklad hormona – P4, E2, PGS, IL-6
- antiendometrijska protutijela

Supklinički i rani spontani pobačaji?

Tablica 4. Mogući uzroci neplodnosti kod blaže endometriozne

Iz tumačenja o patogenezi endometriozne i mogućih uzroka neplodnosti proizlaze dva logična zaključka. Teža endometriozna stvara anatomske i mehaničke zapreke za postovulacijska zbivanja. Blaži oblici endometriozne na složeniji način remete reprodukciju. Povišena proizvodnja hormona, citokina i kemokina dovodi do upale i tako remete funkciju jajnika, tuba i eutopičnog endometrija. Nastaje endokrino-imunosni nesklad.

Srednja i teška endometrioza

- priraslice i abnormalnosti u zdjelici koja onemogućuju ovulaciju i prihvata oocite u tubu
 - oštećenje fimbrija ili okluzija tube
 - hidrosalpinx
 - oštećenje endosalpinksa i opstrukcija
 - okluzija proksimalnog dijela tube
 - disfunkcija organa u zdjelici – duboka endometrioza/adenomioza
-

Tablica 5. Mogući uzroci neplodnosti kod teže endometrioze

Nalazi istraživanja o plodnosti žena s endometriozom različiti su i proturječni. Većina je suglasna s tim da je **mjesečni fekunditet** 2 do 12%, dvostruko niži nego u usporedivoj populaciji bez endometrioze. Najniži fekunditet od 0 do 3% nalazimo kod uznapredovale bolesti (ASRM IV. stadij). Kumulativno postizanje trudnoće u 6 mjeseci dvostruko je niže u žena s endometriozom liječenih darovanim sjemenom. Postoje i sasvim oprečna mišljenja koja ističu normalnu plodnost i približno iste rezultate liječenja.

U blažih oblika endometrioze stimulacija ovulacije uz intrauterinu inseminaciju (IUI) najuspješniji je način liječenja. Uporaba gonadotropina i IUI znatno je najbolji odabir u operiranih i neoperiranih pacijentica s blagom do srednje teškom endometriozom i prohodnim jajovodima.

Uznapredovala endometrioza, endometriomi manji od 3 cm, recidiv endometrioma, usmjeruju liječenje neplodnosti na IVF. Odabir primarno kirurškog liječenja ili IVF-a neprestano je predmet rasprava. Bez dvojbe je teško pronaći ravnotežu između rizika od umanjene rezerve jajnika operacijom i sumnje na umanjenu kvalitetu rezultata IVF-a. Kirurgija prije IVF-a indicirana je kod endometrioma većih od 3 do 4 cm i težih simptoma bolesti (vidjeti i kasnije poglavlje). Ni danas ne postoji konsenzus o nužnosti kirurškog zahvata prije IVF-a (1,2,6).

Brojne su studije sugerirale slabije rezultate medicinski pomognute oplodnje – MPO i IVF-a i za 30 do 40%. Niža učestalost trudnoća tumači se slabijom kvalitetom i brojem kompetentnih oocita, slabijim odgovorom jajnika na stimulaciju, periimplantacijskim greškama, povišenom apoptozom granulose kumulusa i disfunkcijom folikulogeneze. Simon (1) je utvrdio dvostruko nižu stopu trudnoća (PR – *pregnancy rate*) u žena s endometriozom liječenih IVF-om, i niži PR u žena kojima su darovane oocite iz endometriotičkih jajnika. Endometrioza primateljica oocita nije utjecala na uspjeh. Time se učvrstilo stajalište da endometrioza remeti mikrouvjete folikulogeneze i funkciju jajnika. Barnhart je u metaanalizi iz 2002. g. usporedio uspjeh IVF-a u žena s endometriozom s pacijenticama koje imaju oštećene jajovode. Našao je statistički značajno manje, za 40% niži PR u bolesnica s endometriozom (OR 0,56 CI 0,72-0,91). Te kontroverze pregledno prikazuje tablica 6 (1,3,4).

Istraživanje / autor	PR/LBR	Rezultat IVF/ICSI
Simon, 1994.	PR	endometrioza / tubarni faktor 15,1% 37,3%
Diaz, 2000.	LBR	endometrioza / kontrole 26% 27,2%
Barnhart, 2002. Metaanaliza 22 studije od 1983. do 1997.	PR	endometrioza / kontrole OR 0,56 (CI 0,28-0,74) ----- endometrioza / kontrole III. / IV. stupanj OR 0,46 (CI 0,28-0,74)
ESHRE, 2005.	PR	je niži uz endometriozu dokaz 1a
CDC, 2006.	PR LBR	su isti bez obzira na uzrok neplodnosti
US National report, 2007.	LBR	endometrioza/tube/muški/idiopatski 34,3% / 30,7% / 35,8% / 31,8%
Garcia – Velasco, 2008.	PR	* kirurgija endometrioma nije prednost za IVF * isti rezultati endometrioza / ostali uzroci
Gupta, 2006. metaanaliza 6 studija	PR	endometriomi jednostrano * redukcija folikula, oocita u jajniku * isti rezultat OR 1,07 (CI 0,63- 1,81)
Somigliana, 2006.	PR	endometriomi – obostrano / operirani * slabiji uspjeh OR 0,34 (CI 0,12-0,92)
Witsenburg, 2005.	LBR kumulativno	uz endometriozu isto 63,2%

Tablica 6. Rezultati izvantjelesne oplodnje (IVF) u žena s endometriozom
PR – pregnancy rate/stopa trudnoća, LBR – live birth rate / stopa živorođenih
CDC – centar disease control

Proturječni nalazi prikazanih studija i dalje nas ostavljaju u dvojbi o štetnosti učinka endometrioze na rezultate IVF-a, kao i o primarnom odabiru liječenja. Ipak nova, velika i kontrolirana istraživanja zaključuju da samo teška endometrioza, obostrani endometriomi i značajnija kirurška redukcija jajnika umanjuju uspjeh izvantjelesne oplodnje u tih bolesnica. Potrebe za prethodnom kirurgijom manjih endometrioma blaže endometrioze i operacije

recidiva i dalje su upitne (16,17). Prisutnost endometrioma za 25% umanjuje broj kodominantnih folikula u zahvaćenom jajniku. Nakon kirurgije unilateralnog endometrioma u trećine bolesnica nije adekvatan rast kodominantnih folikula.

Rast endometrioma povezan je s ovulacijom i nastankom žutog tijela. Zato je u odabраних bolesnica opravdana priprema za IVF inhibitorima ovulacije – pilule, analozi GnRH i gestageni. To vrijedi i za žene s endometrioza koje odgađaju trudnoću.

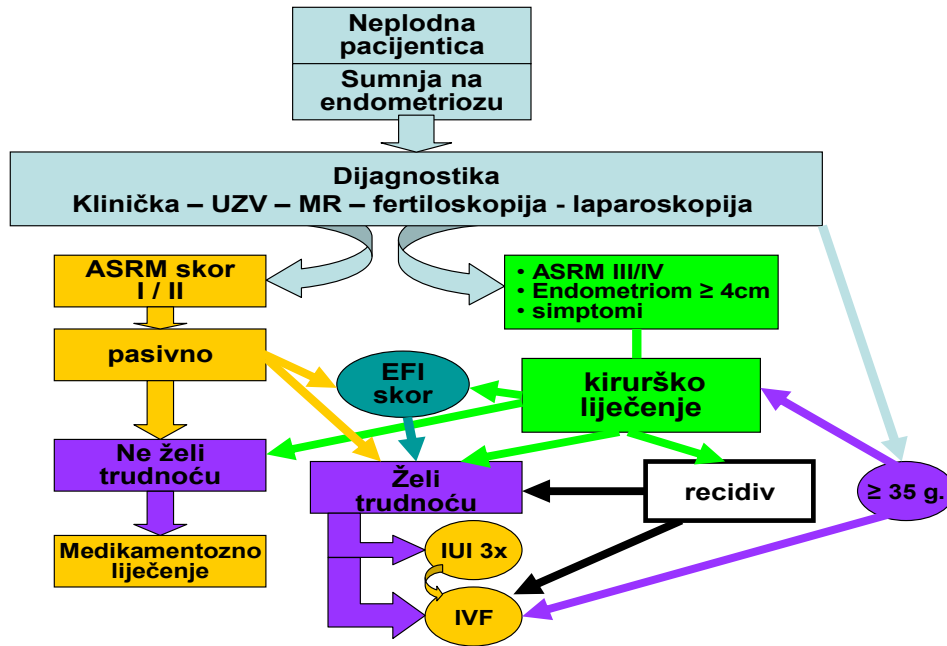
U želji da iz ovog, kontroverznog područja ipak ponudimo jednostavnije zaključke i preporuke, osmislili smo naše zaključke koji nisu potpuni svjetski konsenzus.

Povezanost endometrioze i neplodnosti

- u 30-40% pacijentica koje su neplodne nalazimo endometrioza, a u četvrtine njih razvilo se endometriom
- uznapredovala endometrioza povisuje rizik od neplodnosti
- **minimalna endometrioza** ne izaziva neplodnost
- **kirurgija endometrioze** – temeljne postavke – odabir kod:
 - endometrioma > 4 cm, oštećene anatomije u zdjelici
 - ozbiljnih simptoma i znakova
 - rizik je od recidiva 30%, a kastracije 2-3%
 - neutralna je u odnosu na uspjeh IVF-a
 - prije operacije recidiva valja pokušati IVF
 - operirane bolesnice zahtijevaju višu dozu gonadotropina
 - imaju niži E2 i manje oocita
 - preporučuje se rabiti EFI skor pri operaciji
- neplodne žene s endometrioza **liječe se** ovisno o izraženosti endometrioze, konkurentnim uzrocima neplodnosti, dobi žene i prohodnosti jajovoda. Za optimalno liječenje najpogodnije su:
 - stimulacija ovulacije gonadotropinima uz IUI/ITI
 - izvantjelesna oplodnja – IVF/ICSI
- **teža endometrioza** ne utječe, ili minimalno umanjuje rezultate IVF-a
 - negativnim učincima na folikulogenezu i oocitu
 - zahtijeva višu dozu fertilitetnih lijekova
 - ne remeti implantaciju
 - PR i LBR usporedivi su s liječenjem ostalih uzroka neplodnosti
- **veći endometriom** može biti smetnja IVF-u
 - otežano vađenje oocita
 - mogućnost rupture ciste, upale i kontaminacije folikularne tekućine
 - katkad se preporučuju prethodna punkcija i evakuacija endometrioma
- endometrioza ne povećava rizik od **spontanog pobačaja**
- u žena s endometrioza ili smetnjama koje upućuju na bolest – a one nisu spremne za trudnoću, preporučuje se **medikamentno**

liječenje. Takvo liječenje započinje se nakon operacije ili bez zahvata (1,2,6).

Sukladno navedenim činjenicama kliničarima su predloženi brojni postupnici. Na slici 4. nudimo našu preporuku.



Slika 4. Postupnik za liječenje neplodnosti u žena s endometriozom

Valja istaknuti da znanost nije dala konačan odgovor da li operacija endometrioma povisuje ili snižuje uspjeh IVF-a. Žene s recidivom bolesti i one starije od 35 godina trebaju ranije liječenje IVF-om. U operiranih bolesnica žurnost i usmjerenje liječenja određuju EFI skor i ocjena rezerve jajnika.

Liječenje endometrioze

Raznolika patogeneza i nepoznata etiologija endometrioze upućuju na brojne mogućnosti liječenja, bez konsenzusa o optimalnom pristupu. Preporuke su i dalje proturječne. Temeljni je princip individualizirati liječenje. Korisno je svako nastojanje da se spriječi napredovanje bolesti, pa makar simptomi nisu naglašeni.

Danas se endometrioza ne može izliječiti. Zato su glavni ciljevi liječenja:

- smanjenje boli
- ublažiti ostale simptome – umor, iscrpljenost

- očuvati plodnost
- reducirati lezije
- poboljšati kvalitetu života.

Ne postoji jedinstveno i najbolje liječenje. Najčešće su opcije **kirurško** i **medikamentno** liječenje, te njihova **kombinacija**. Prinjenjuje se i pasivan, ekspektativan pristup, posebno u žena u perimenopauzi.

Sve važne svjetske udruge preporučuju empirijsko medikamentno liječenje i bez dokazane endometrioze (19).

Bez obzira na brojne preporuke stručnih svjetskih društava, konsenzus konferencija, te uputa stručnjacima, danas ne postoji jedinstveno stajalište o izboru liječenja. Ono ovisi o simptomima, znakovima i posljedicama bolesti, te o želji za plodnošću (1,2,6,8,9,10).

- 1) **kirurško liječenje** – ima nekoliko mogućnosti:
 - a) ekscizija lezija – endometrioma („striping“).
 - b) ablacija lezija, destrukcija lezija.
 - c) rješavanje priraslica,
 - d) ventrosuspenzija uterusa,
 - e) ablacija živaca (LUNA),
 - f) presakralna neuroektomija.

Kirurško liječenje može biti pošteno i radikalno. Najčešći je izbor **laparoskopija** koja omogućuje dijagnozu i odstranjenje lezija. Kod uznapredovale i duboke zdjelice endometrioze potreban je i više disciplinski pristup. Laparoskopija ima 50% manje komplikacija od laparotomije, brži oporavak. Nema dokaza da suspenzija uterusa i LUNA imaju povoljan učinak (1,2). U Hrvatskoj se laparoskopski godišnje liječi oko tisuću pacijentica s endometriozom (vidjeti i kasnija poglavlja).

Kirurško je liječenje primarni odabir za bolesnice s endometriomom većim od 3 ili 4 cm u promjeru, kao i u žena s uznapredovalom endometriozom (1,2,3). U 5 godina nakon operacije rizik je od recidiva 30-40%, pa gotovo polovina pacijentica zahtijeva ponovnu operaciju, a 25% bolesnica tri ili više kirurških zahvata (5,11).

Iako je dodatno medikamentno liječenje uobičajena praksa, nema čvrstih dokaza za trajnu korist od takvog odabira. Neki preporučuju tretman u tri etape – kirurgija – medikamentno liječenje – rutinski *second look* zahvat. Odabir kirurške tehnike i metode vrlo je važan, posebno u neplodnih bolesnica. Dokazane su prednosti i korist od:

- destrukcije minimalne endometrioze
- ekscizije lezija nad ablacijom i drenažom
- postavljanje šavova nad elektrokauterizacijom (dijatermijom).

Važno je napomenuti da i poštediti zahvati na jajniku odstranjuju zdravo tkivo i umanjuju rezervu folikula te utječu na raniju menopauzu, kojoj je tada učestalost 2-3%.

U Klinici za ženske bolesti i porode u Petrovoj primjenjuje se mikrokirurška tehnika maksimalnog čuvanja plodne rezerve jajnika, čime je manja redukcija zdravoga tkiva. To se dokazalo biljezima rezerve jajnika *antral follicular count* (AFC) i antimüllerovim hormonom (AMH) (20).

Medikamentno liječenje endometrioze

Endometriozna je kronična upalna bolest koja napreduje. Rijetko je asimptomatska, a najčešće dominiraju – bol, umanjena kvaliteta života i neplodnost. U žena s jakim dismenorejama i kroničnom zdjeličnom boli, laparoskopija i nije uvijek obvezna. Ona pomaže dugotrajno u samo polovine bolesnica s tim stanjima (1,2).

Zato je medikamentno liječenje neizbježno, iako za 20% bolesnica nije uvijek optimalno. U izboru lijeka nuždan je individualizirani pristup. Odabir ovisi o simptomima, želji za plodnošću, izraženosti upale i bolesti, te o statusu estrogenskih i progesteronskih receptora u ektopičnom endometriju. Medikamentno se liječenje savjetuje:

- **prije operacije (problematičan učinak)**
- **dodatno liječenje nakon operacije**
- **liječenje ozbiljnih simptoma bez operacije**
- **priprema za liječenje neplodnosti – posebno IVF**
- **liječenje adolescentica i žena u premenopauzi**
- **za liječenje adenomioze.**

Žene koje imaju simptome i sumnju na endometriozu, a nemaju indikaciju za operaciju, ili je ne žele, mogu se medikamentno liječiti. Svakako valja upozoriti da lijekovi nemaju učinak na poboljšanje plodnosti, niti ne utječu na endometriome i priraslice.

Djelotvornost medikamentnog liječenja temelji se na protuupalnom učinku, inhibiciji estrogena i progesteronske rezistencije, te na slabijoj aktivnosti prostaglandina.

Sabraivši sve važne preporuke u literaturi, prikazat ćemo najprihvatljiviji izbor lijekova. Njihove prednosti, nuspojave i rizike (5,7,8,9,10).

U prvaj liniji odabira medikamentnog liječenja jesu:

1. protuupalni nesteroidni lijekovi (NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs),

2. hormoni.

Kada govorimo o učinkovitosti, valja podsjetiti da u 20-30% bolesnica endometriozna regredira i sama ili uz placebo.

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju stvaranje cikloksigenaze (COX) i prostaglandina, umanjuju upalu i bol. Učinkovitost im je visokih 70-80%. Imaju ozbiljnije gastrointestinalne nuspojave i rizik od nastanka želučanog ulkusa. Primjena tih lijekova ne može biti dugotrajna (8).

Utvrđeno je da 25% korisnica NSAID-a ima nuspojave, a 5% i ozbiljnije rizike. Lijekovi koji moduliraju aktivnost cikloksigenaze:

- **NSAID**
 - fenamička kiselina
 - acetna kiselina – indometacin, diclofenac
 - propionska kiselina – naproxen, ibuprofen, ketoprofen
 - salicilna kiselina – aspirin
- **inhibitori cikloksigenaze – 2**
 - Celocobix, rofecobix
 - Valdecobix
 - Parecobix

Neki od navedenih inhibitora COX-2 vrlo su djelotvorni za bol, ali nose kardiovaskularni rizik. Cochranova metaanaliza 2005. g. utvrdila je da su svi NSAID podjednake učinkovitosti.

Hormonsko liječenje danas je najčešći odabir. S podjednakom učinkovitošću od 80% rabe se:

- **kombinirana oralna kontracepcija (KOK)**
- **gestageni (progestini)**
 - gestrinon
 - danazol (androgen)
 - medroksiprogesteron acetat (MPA)
 - dienogest
 - implanon
 - dydrogesteron, cyproteron acetat, megestrol acetat
- **agonisti gonadotropnog releasing hormona (ag GnRH)**
- **intrauterini sustav s levonorgestrelom (LNG - IUS)** u posebnim indikacijama.

Za duboku zdjeličnu endometriozu i adenomiozu najčešće su preporuke agonisti GnRH, MPA depo, Dienogest, LNG-IUS. Inhibitori aromataze (AI) još se primjenjuju eksperimentalno (1,2,14,15). Medikamentno liječenje endometrioze može biti i dugotrajno.

Navedeni se lijekovi bitno razlikuju u nuspojavama i cijeni. Neke nuspojave stvaraju metaboličke rizike i zahtijevaju terapijske dodatke.

Nije potpuno dokazano da hormonsko liječenje ima citoredukcijski učinak (5).

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija

Kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOK) smatra se prvom linijom liječenja boli uz endometriozu. Znatno reducira dismenoreje. Učinkovitost je ovisna o supresiji jajnika i statusu progesteronskih receptora u endometriotičkim lezijama. Danas se preporučuje niskodozirana KOK s novim generacijama gestagena. Iako estrogeni potiču rast endometrija, kombinirani preparati i pseudotrudnoća utječu na redukciju boli, a možda i lezije. Daju se 6 mjeseci ili duže, ovisno o reakciji i željom za trudnoćom. Sve se češće savjetuje produženi režim davanja KOK, umjesto 21/7 principa. Tako se izbjegavaju pseudomenstruacije i retrogradno otjecanje krvi. Kontinuirana primjena često dovodi do amenoreje i snažnijeg učinka na endometriozu (1,2,3,9).

Pilule su posebno pogodne u adolescentica i žena s endometriozom koje trebaju kontracepciju. Iako se KOK desetljećima primjenjuje za liječenje endometrioze, vrlo je malo randomiziranih i usporednih studija. Postoje dokazi da je učinkovitost KOK-a jednaka agonistima GnRH. Ona inhibira angiogenezu, upalu i stimulira apoptozu.

Od niskodozirane KOK u Hrvatskoj preporučljive su pilule s 15-30 µg etinil estradiola ili 2 mg estradiol valerata, uz dodatak provjerenih gestagena:

- drospirenon
- gestoden

- desogestrel
- dienogest.

Redukcija sekundarne dismenoreje uz endometriozu dokazana je u randomiziranim kontroliranim istraživanjima. Znatno je učinak KOK-a na disporeuniju, zdjelichnu bol, stvaranje ciste jajnika i poboljšanje psihofizičkih smetnji. Drospirenon ublažuje premenstrualni sindrom (PMS) i disfirički poremećaj. Dienogest ima najsnažniji učinak na endometriju. Današnje je mišljenje da produženi režim KOK-a, bez „pill free“ perioda (ili što rjeđim) ima najbolji učinak na simptome, ili čak redukciju endometrioze. Aktualna je i rasprava o štetnosti egzogenih estrogena i pilula na indukciju nastanka endometrioze. Sugerira se i brže napredovanje endometrioze nakon prekida KOK-a. Najnovija je metaanaliza dokazala znatno nižu pojavnost endometrioze u sadašnjih korisnica KOK (OR 0,56). Individualizacija je preduvjet za odabir vrste KOK-a, ali i utvrđivanje rizika (WHO 3 i WHO 4 kontraindikacije za KOK). Kontraindikacije za KOK ima 8 do 10% žena. Pri odabiru vrste KOK-a valja voditi računa i o ostalim nekontracepcijskim učincima, ali i o nuspojavama. Osim toga što izaziva mirovanje bolesti, KOK ne pomaže izravno budućoj plodnosti (22).

Primjena KOK-a postoperativno danas je prihvaćena redovita praksa. Postoje dokazi da takav pristup prevenira recidiv endometrioma.

Hormonska kontracepcija ima niz prednosti u odnosu na druge lijekove za endometriozu. Moguća je dugotrajna terapija koja nije skupa.

Gestageni (progestin i progestageni)

Gestageni se također dugo primjenjuju za liječenje simptomatske endometrioze. Oni u eutopičnom endometriju oponiraju estradiolu i potiču decidualizaciju. Snažni gestageni i visoka doza inhibiraju ovulaciju, te atrofiraju endometriju. Učinkovito inhibiraju prostaglandine i matriks metaloproteinaze, važne čimbenike u patogenezi endometrioze. Dio učinka gestagena na endometriozu ovisi o stanju progesteronskih receptora (P4R) i progesteronskoj rezistenciji. Danas postoji 5 generacija gestagena različita podrijetla, obilježja i rizika, što omogućuje individualizaciju. Moguća je dugotrajna, kontinuirana primjena s visokom učinkovitošću. Osim 80% redukcije simptoma, vjerojatna je i regresija bolesti. Primjena je sigurna i bez rizika, ali uz dosta česte nuspojave. Ponavljana probojna krvarenja (30-50% bolesnica) smanjuju suradljivost bolesnica. Gestageni nemaju rizik od tromboembolija, ali neki negativno utječu na lipoproteine, ili imaju glukokortikoidni učinak. Gestageni sa snažnim androgenim učinkom uglavnom su isključeni iz primjene. Ovisno o dozi, izražene su nuspojave gestagena. To su napuhnutost, mastodinija, mučnine, edemi, promjena raspoloženja i depresije (12,13).

Pri upornim probojnim krvarenjima koja prate kontinuiranu uporabu gestagena dodaju se 5 do 7 dana niske doze estrogena. Gestageni koji se najčešće rabe za medikamentno liječenje endometrioze jesu:

- **oralni put**
 - norethisteron acetat (NETA) – norethindron acetat
 - cyproteron acetat (CPA)
 - dydrogesteron

- dienogest
- **intramuskularni put** (ili supkutani)
 - medroksiprogesteron acetat (MPA)
- **intrauterini put**
 - levonorgestrel uterini sustav (IUS)

Norethindrone acetat (NETA)

Norethisteron acetat (NETA) derivat je 19-nortestosterona. Daje se *per os* trajno u dnevnoj dozi do 20 mg. Učinak mu je usporediv s drugim gestagenima. Daje se 6 do 12 mjeseci, a u visokoj dozi povisuje tjelesnu težinu za 2 do 3 kg.

Dobar je učinak na bol. Ne utječe na pad BMD-a (*bone mineral density*), već ga povisuje. Kontinuirana primjena negativno djeluje na masti, česta su probojna krvarenja. Američka agencija za lijekove – FDA uvrstila je primjenu NETA za tu indikaciju.

Medroksiprogesteron acetat (MPA)

Medroksiprogesteron acetat (MPA) za tu se indikaciju daje parenteralno kao depo-preparat, najčešće 150 mg svaka 3 mjeseca ili 100 mg potkožno. Za punu učinkovitost potrebna je visoka doza pa su i nuspojave češće. Taj je odabir nepogodan za žene koje uskoro planiraju trudnoću, jer je produženo razdoblje za uspostavu ciklusa i ovulacije. Odlična je dopuna operaciji za smanjenje rezidualne boli. Učinkovitost mu je usporediva s agonistima GnRH, što je utvrđeno dvama randomiziranim usporednim istraživanjima. Dugotrajna primjena izaziva osteopeniju. Gestagen MPA ima glukokortikoidno djelovanje, što također može stvoriti metaboličke rizike.

Gestrinon

Gestrinon je derivat 19-nortestosterona i djeluje na progesteronske i androgenske receptore. Učinkovitost mu je jednaka danazolu i agonistima GnRH. Pacijentice ga brzo prekidaju zbog niza nuspojava, debljanja i androgenih učinaka. Utječu i na neravnotežu lipida.

Danazol

Nekad jedina medikamentna terapija endometrioze bila je danazol. Vrlo učinkovit lijek za bol, suprimira gonadotropine i izaziva amenoreju, ali uz visoku dnevnu dozu od 400 do 800 mg. Zbog niza androgenih nuspojava, danas se rijetko uporabljuje. Ima i nepovoljan učinak na kosti. Zato se pokušava uvesti lokalna, vaginalna terapija, ili preko uterinog uložka koji oslobađa danazol (11).

Postoje učinkoviti pokušaji liječenja endometriotične boli drugim gestagenima, kao što su **dydrogesteron, meggestrol acetat, cyproteron acetat**. Za taj odabir potrebne su visoke doze gestagena, a time i više nuspojava. Gestageni se najčešće primjenjuju 6 ili više mjeseci. Danazol i Gestrinon imaju znatno više nuspojava od drugih navedenih gestagena, te je suradljivost pacijentica manja od 60%.

Dienogest

Dienogest (DNG) učinkoviti je gestagen posebnih obilježja. Iako derivat 19-nortestosterona snažan je antiandrogen zbog cianometilne grupe. Od svih gestagena ima najjače djelovanje na eutopični i ektopični endometrij. Uterotropni indeks mu je 2 do 3 puta viši nego u ostalih gestagena. Dienogest nema estrogenog, androgenog, mineralo i glukokortikoidnog učinka. Inhibira ovulaciju, ali nije istraživani kao kontraceptiv. Antiestrogeni je učinak blaži, te ne izaziva simptome i posljedice hipoestrinizma. Uz dnevnu dozu od 2 mg dienogest ima centralne, endokrine i lokalne (parakrine) aktivnosti. Učinci su dienogesta:

- | | |
|---|--------------------------|
| * inhibicija gonadotropina | * redukcija endometrioze |
| * inhibira estradiol | UČINCI: |
| aktivnost makrofaga i IL, TNF | - antiproliferativno |
| * agonist je P4R i učinkovit je kod P4 rezistencije | - protuupalno |
| * inhibira angiogenezu | - antiangiogenetski |
| | - decidualizacija |
| | - atrofija lezija |

Moguće je i dugotrajno liječenje. Nakon prekida brzo se (za 2 mj.) uspostavljaju ovulacija i plodnost (14,15,18,19).

Prema više kontroliranih i usporednih istraživanja, liječenje dienogestom za 6 do 8 mjeseci znatno reducira simptome i znakove endometrioze. Učinak je statistički značajno bolji od placeba, a podjednak agonistima GnRH i danazola. Više od 70% istraživanih bolesnica imalo je teži oblik bolesti (ASRM III/IV).

Simptomi / znakovi	Endometrijoza redukcija liječenjem
Bol	
- zdjelična bol, dismenoreja dispareunija, PMS bol	60-80%
Proliferacija lezija	60%
Volumen endometrioze	40%
ASRM skor	80%
Global efficacy score 5 simptoma i 2 znaka	67%

U prva 3 mjeseca polovina liječenih pacijentica ima probojna i produžena krvarenja. Na kraju liječenja neuredno krvarenje ima 7 do 10% bolesnica, a u 25% dolazi do amenoreje. Uz dienogest nema vrućih valova ni osteoporoze, a porast je tjelesne težine zanemariv. Porast tjelesne težine je zanemariv u odnosu na taj učinak KOK i drugih gestagena. Nuspojave ima 10 do 15% bolesnica, najčešće su glavobolje.

Kontraindikacije za liječenje dienogestom iste su i za druge gestagene. To su akutna venska i arterijska tromboza, uznapredovali dijabetes, bolesti jetre i zloćudne bolesti. Odustajanje od liječenja endometrijoze gestagenima

je različito. Za 12 mjeseci od danazola, MPA, NETA i dienogesta odustaje 60%, 48%, 15% i 9,5% pacijentica.

Agonisti gonadotropnog releasing hormona (agGnRH)

Agonisti GnRH lijekovi su koji inhibiraju hipofizu u funkciju jajnika. Tako induciraju hipoestrinizam i vrlo dobro djeluju na bol, dismenoreju, zdjeličnu bol povezanu s endometriozom (10,24). Preparati u uporabi jesu Goserelin, Triptorelin, Buserelin i Leuprolid. Antagonisti GnRH (Cetrorelix i Ganirelix) tek započinju svoju primjenu u liječenju endometrioze. Agonisti se primjenjuju od sredine lutealne faze ciklusa. Rabe se svakodnevno, ali znatno češće i prihvatljivije kao depo-preparati svaki 1 do 3 mjeseca. Terapija traje 6 mjeseci ili duže, iako i 3 mjeseca liječenja pokazuju dobre rezultate. Primjena agGnRH smatra se dobrom pripremom za operaciju ili IVF postupak. Agonisti GnRH vrlo su čest odabir postoperativnog medikamentnog liječenja. Utvrđena je redukcija pojave recidiva. Nasuprot tomu, nije dokazana preoperativna učinkovitost na endometriome veće od 3 cm. Obično se primjenjuju u žena koje ne odgovaraju na liječenje KOK-om ili gestagenima.

Dugotrajnije liječenje agGnRH-om uvijek izaziva vruće valove, gubitak koštanih minerala (BMD) i osteopeniju. Zato je obavezan dodatak (*add-back* terapija), najbolje hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). Ovo je svakako skup odabir liječenja.

Intrauterini sustav s levonorgestrelom (IUS-LNG)

Tim intrauterinim sustavom u maternicu se svakodnevno oslobađa 20 µg snažnog gestagena levonorgestrela (LNG-a) u trajanju od 5 do 7 godina (21). To rezultira atrofijom endometrija i amenorejom u 60-80% pacijentica. Ne inhibira ovulaciju. Vrlo je prihvatljiv učinak na endometriotičku bol, duboku zdjeličnu endometriozu, posebno na adenomiozu. Stoga se smatra i lijekom za menoragije. Ne izaziva hipoestrinizam, ni simptome i posljedice niskih estrogena. Preporučuje se insercija odmah nakon operacije endometrioze ili adenomioze.

Sumirajući današnje spoznaje, prenosimo preporuke svjetskih stručnih udruga o medikamentnom liječenju endometrioze (2,6,12,13):

- medikamentozno liječenje može biti **početno, trajno i poslijeoperacijsko**
- svi oblici hormonskog liječenja imaju **sličnu učinkovitost**. Različite su nuspojave, cijena i suradljivost pacijentica.
- Neki se gestageni **napuštaju zbog nuspojava** (Danazol, Gestrinon) ili ostaju u trećoj liniji liječenja
- **kod odabira KOK-a valja koristiti one koji sadrže nisku dozu estrogena i gestagene zadnjih generacija**. Oni se rabe kontinuirano poštujući kriterije o kontraindikacijama (WHO, 2009.)
- **prvu liniju** medikamentnog liječenja čine (pouzdanost dokaza 1a):
 - kombinirana hormonska kontracepcija
 - gestageni
- **druga linija** medikamentnog liječenja jesu:
 - agonisti GnRH
 - LNG-IUS

- neki oblici hormonskog liječenja dovode do **hipoestrinizma** (agGnRH, MPA depo, antag. GnRH, AI), stvaraju rizik od osteoporoze i nužna je *add-back* terapija, i to HNL, a ne KOK
- za **žene koje žele zanijeti** uz endometriozu (bez operacije ili nakon nje) optimalna je tromjesečna do šestomjesečna priprema agonistima GnRH ili dienogestom. To posebno vrijedi za planiranje IVF-a. Taj odabir nije čvrsto dokazan.

Medikamentno liječenje endometrioze nužno je i učinkovito. Odabir i mogućnosti sve su širi. Bez dvojbe, njegova je primjena u liječenju simptoma i postoperativno.

Nova i buduća medikamentozna liječenja

Tražeci bolje mogućnosti medikamentnog liječenja koja bi ciljano reducirala lezije i simptome, sve se više spominje vjerojatna korist od sljedećih (1,3):

- antagonisti GnRH
- inhibitori aromataze
- selektivni modulatori progesteronskih receptora – SPRM
- statini
- biljni preparati
- antiangiogenetički preparati
- uterini ulošci s danazolom.

Literatura

1. Garcia-Velasco J.A., Rizk B.R. Endometriosis Current Management and Future trends, Jaypee Broth. Med. Pub., St. Louis, 2010.
2. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*20:2698-2704, 2005.
3. Crosignani P., Olive D., Bergqvist A., Luciano A. Advances in the management of endometriosis:an update for clinicians. *Hum. Reprod. Update*;12:179-189, 2006.
4. Farquhar C. Endometriosis, *BMJ*;334:249-253, 2007.
5. Laufer M.R., Sanfilippo J., Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*;16:S3-511, 2003.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil. Steril*;S260-S269, 2008.
7. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update*;15:441-461, 2009.
8. Allen C., Hopewell S., Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Review, Issue 2. Art.No.: CD004753*, 2009.
9. Davis L.J., Kennedy S.S., Moore J., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Revs.*;3:CD001019, 2007.
- 10.Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A., Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst. Revs.*;4:CD001297, 2003.
- 11.Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A.A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 4. Art.No. CD000068*, 2007.
- 12.Vercellini P., Fedele L., Pietropaolo G., Frontino G., Somigliana E., Crosignani P.G. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum. Reprod. Update*;9:387-396, 2003.
- 13.ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. <http://guidelines.endometriosis.org/pain.html>. Update 30 June, 2007 (accessed January 2010).
- 14.Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis:a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum. Reprod*;25(3):633-641, 2010.
- 15.Seitz C., Gerlinger C., Faustmann T., Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertil. Steril.*;92:S197 (abstract), 2009.
- 16.Somigliana E., Vignani P., Barbara G., Vercellini P. Treatment of endometriosis-related pain: options and outcomes. *Front. Biosci*;1:455-465, 2009.

17. Vercellini P., Somigliana E., Vigan P. Et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum. Reprod.*;24:254-269, 2009.
18. Cosson M., Querleu D., Donnez J. Et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil. Steril.*;77:684-692, 2002.
19. Endometriosis: Diagnosis et Management, JOGC, 2010.
20. Ćorić M.: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Zagreb, 2011.
21. Šimunić V. i sur. Ginekologija, Ljevak, Zagreb, 2001.
22. Vercellini P., Eskenazi B., Cousonni D., et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis. *Hum. Repr. Upd.*, 17:159, 2011.
23. Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil. Steril.* 2009;94:1609-15.
24. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;1:CD004635.