

*Aktuelne teme /
Current topics*

ENDOMETRIOZA - GDE SMO SADA?
ENDOMETRIOSIS - WHERE ARE WE NOW?

Borislav Golijan¹, Jelena Ilić Sabo^{2,3}, Željka Panić²,
Miloš Pantelić^{1,4}, Igor Tešić¹

Correspondence to:

Jelena Ilić Sabo

Univerzitet u Novom Sadu, Klinički
Centar Vojvodine, Centar za patologiju i
histologiju, Medicinski fakultet u Novom
Sadu,
e-mail: jelena.ilic-sabo@mf.uns.ac.rs

¹ Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički Centar Vojvodine, Novi
Sad, Srbija

² Katedra za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

³ Centar za patologiju i histologiju, Klinički Centar Vojvodine, Novi
Sad, Srbija

⁴ Katedra za ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

endometriosis, infertility, iodine, preven-
tion

Key words

endometrioza, infertilitet, jod, prevencija

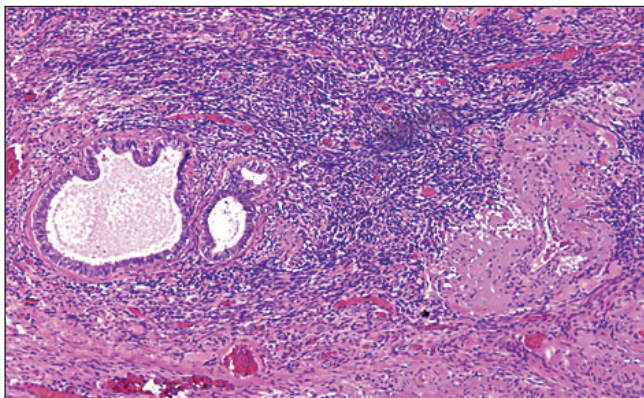
Sažetak

Endometrioza predstavlja benigno ginekološko stanje koje podrazumeva prisustvo endometrijuma (žlezda i strome) van mesta njegovog normalnog razvoja. U zavisnosti od veličine i lokalizacije ektrauterinog endometrijalnog tkiva, razlikujemo tri tipa endometrioze: površna endometrioza, endometrioza u vidu ovarijalne ciste i duboka endometrioza. S obzirom na najčešće simptome endometrioze u vidu bola i infertiliteta glavni terapijski pristup je usmeren ka smanjenju simptoma i povećanju fertiliteta. U lečenju su do sada primenjivani konzervativni hiruški tretman, radikalna hirurgija, medikamentozna terapija, kao i preventivne metode. Jod je esencijalni element neophodan za metabolizam štitaste žlezde, dojke, jajnika, endometrijuma i trofoblasta, a učestvuje i u metabolizmu leukocita i proizvodnji citokina uz imunomodulatornu ulogu. Ranija istraživanja ukazuju na sponu između malog unosa joda i efekta na potencijalni razvoj neoplazmi gde ukazuje na nedostatak joda u razvoju tumora dojke, endometrijuma i jajnika. Samo od sebe se nameće značajno pitanje-ukoliko je smanjen unos joda uzrok razvoja estrogen stimulisanih tumora, da li istovremeno adekvatnim unosom joda možemo uticati na prevenciju razvoja endometrioze/povlačenje nastalih lezija?

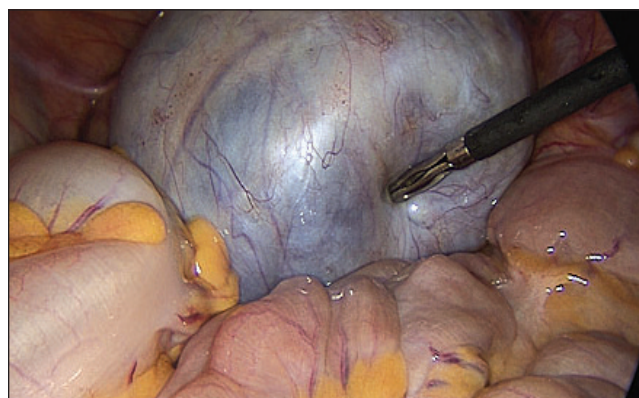
UVOD

Endometrioza predstavlja benigno ginekološko stanje koje podrazumeva prisustvo endometrijuma (žlezda i strome) van mesta njegovog normalnog razvoja tj. unutrašnjeg sloja materice (Slika 1) [1,2]. Najčešća lokalizacija endometrioze je spoljašnji deo zida materice, jajnici, jajovod, ali neretko se tkivo endometrijuma može naći i van reproduktivnih organa i to u maloj karlici - u delovima abdominalnog zida i zidu creva [3, 4]. Međutim, u literaturi se opisuju slučajevi ekstraabdominalne endometrioze pa se tkivo endometrijuma moglo detektovati u plućima, ostalim delovima grudnog koša, urinarnom traktu, ali isto tako i u mekim tkivima glave i vrata [5, 6]. U zavisnosti od veličine i lokalizacije ektrauterinog endometrijalnog razlikujemo tri tipa endometrioze: površna endometrioza, endometrioza u vidu ovarijalne ciste i duboka endometrioza. Površna endometrioza predstavlja promenu veličine 1-3 mm koja najčešće nije makroskopski tipična tj. nije braon boje

(posledica promena u toku menstrualnog ciklusa), ali je jasno histološki prepoznatljiva ili može da se manifestuje u vidu makroskopski jasno vidljivih „braon“ lezija, koje su veličine između 1 i 3 cm, a često su okružene fibroznim vezivnim tkivom. Ovarijalna cista je veličine između 1 i 10 cm, a ispunjena je braon, „čokoladnim“ sadržajem. Duboka karlična endometrioza je veličine od nekoliko mm do 5 cm, pa nekada i veća, u vidu je solidne tumorske mase i po nekim autorima je takođe i lokalizovana dublje od 5 mm ispod površine peritoneuma [5, 7]. Postoji više teorija o nastanku endometrioze, među kojima se ističu: retrogradna menstruacija, limfatično i hematogeno širenje, celomska metaplazija, embrionalni ostaci, hiruška transplantacija i uloga progenitornih stem celija [8, 9]. Iako benigno stanje, endometrioza je praćena sledećim simptomima: dismenoreja, dizurija, dispareunija, bolovi van ciklusa koji mogu pre-rasti u hronicitet, kao i negativnim uticajem na fertilitet [8, 10].



Slika 1. Endometrioza jajnika, HE, 250x



Slika 2. Duboka endometrioza, laparoskopski pristup

Analizirana literatura dobijena je pretragom sledećih baza: Web of Science, PubMed, SCIndeks, Google Scholar. Upotrebene su ključne reči prema Medical Subject Heading (MESH) terminologiji: endometrioza, fertilitet, prevencija, terapija, unos joda, maligniteti. Svi analizirani podaci prikazani su deskriptivno.

Terapijski pristup i prevencija endometrioze

S obzirom na najčešće simptome endometrioze u vidu bola i infertiliteta glavni terapijski pristup je usmeren ka smanjenju simptoma i povećanju fertiliteta. Svakako najsvieobuhvatniji pristup u lečenju je, s jedne strane, individualni i multidisciplinarni pristup. U lečenju su do sada primenjivani konzervativni hiruški tretman, radikalna hirurģija, medikamentozna terapija, kao i preventivne metode [11, 12]. Hiruški tretman-konzervativni, a posebno radikalni nije metod izbora. Endometrioza je često podmkli neprijatelj koji se ponovo manifestuje u roku od 5 godina nakon hiruškog tretmana u oko 45 do preko 70% praćenih slučajeva [11]. S toga se u terapiji, prema većini autora, najpre priģebava medikamentoznim tretmanima. Kada govorimo o medikamentoznoj terapiji endometrioze, primena lekova usmerena je s jedne strane blokiranju ovarijalne funkcije, dok je s druge strane usmerena ka smanjenju proizvodnje prostaglandina, kao i drugih proinflatornih i inflamatornih materija [13, 14]. Blokiranjem funkcije jajnika se organizam žene uvodi u stanje jatrogene menopauze ili u stanje pseudotrudnoće. U tu svrhu se primenjuju oralni kontraceptivi, kao i progestageni [13]. Ukoliko pozitivni efekti terapije nisu ostvareni nakon primene pomenutih lekova, primenjuju se agonisti gonadotropin rilizing hormona, međutim ukoliko se uoči refrakternost na sve prethodne tretmane opcija su i inhibitori aromataze. Pomenuti su i inhibitori proizvodnje prostaglandina kao moguća terapija smanjenja simptoma bola u endometriozi tj. nesteroidni antiinflatorni lekovi [13, 15]. Treba naglasiti da nijedan od ovih medikamentoznih pristupa u tretiranju simptoma endometrioze nije kurativan. Istovremeno problem u primeni lekova je što se paralelno sa pozitivnim efektima terapije često ispoljavaju i neželjena dejstva lekova koja s druge strane narušavaju balans u organizmu [13]. Dodatni problemi sa kojima se možemo suočiti u medikamentoznom tretmanu endometrioze su: rezistencija pacijentkinje na primenjenu terapiju, skup tretman, izostanak komplijanse pacijentkinje s obzirom na način primene leka (subkutano).

Kada govorimo o konzervativnom hiruškom pristupu primenjuje se laparoskopski tretman (Slika 2) i to u vidu fulguracije, ablacije i ekscizije, odnosno cistektomije, a što sve zavisi od tipa lezije [16, 17]. Kada govorimo o dubokoj endometriozi, a posebno multicentričnoj, limiti laparoskopskog tretmana mogu biti vidljivi i čak može doći do situacije da je potrebno primeniti više od jednog hiruškog zahvata. I u hiruškom pristupu su moguće komplikacije u vidu povrede organa, hemoragije, gubitka funkcije jajnika, adhezija [16]. Radikalnom hiruškom tretmanu se pristupa u slučaju krajnje nužde, uz prisutne komplikacije u stanju pacijentkinje, kada je bezuspešan prethodno primenjeni medikamentozni i konzervativni hiruški tretman, a za pacijentkinju nije prioritet sačuvati fertilnu sposobnost [16, 17]. Ukoliko na stranu stavimo sve terapijske pristupe u tretmanu endometrioze, mnoga istraživanja govore u prilog preventivnih mera u smislu sprečavanja rekurencije i redukcije postojećih lezija. Tako se navode suplementi u ishrani koji bi mogli ići u prilog prevencije endometrioze na bazi njihovog antiinflatornog, antioksidantnog, antiproliferativnog i imunomodulatornog dejstva, među kojima se ističe primena: vitamina D, C i E, cinka, magnezijuma, selen, omega 3, propolisa, alfa lipoične kiseline, N-acetilcisteina, probiotika, kurkume i drugih [18, 19].

Deficit joda i njegove uloge u organizmu

Jod je esencijalni element, te s toga podrazumeva da ga organizam nije u stanju proizvesti i potrebno ga je u dovoljnim količinama uneti u organizam, kako bi se obezbedila funkcija organa koji zavise od iste. Široko je poznata uloga joda u metabolizmu i funkciji štitaste žlezde, stoga njegov nedostatak vodi ka razvoju strume i hipotireoidizma [20]. Međutim, ovo je tek jedna od važnih uloga joda koje on ima u organizmu. Studije su pokazale da u periodu trudnoće i laktacije organizam žene ima potrebu za većom količinom joda, te samim tim pokazuje direktnu vezu sa fertilitetom [20]. Dojka, jajnik, endometrijum i trofoblast preuzimaju veliku količinu joda i istraživanja pokazuju da je kod dijagnoze neobjašnjivog infertiliteta, količina joda u organizmu ispitanih žena bila manja u odnosu na potrebnu [21]. Osim toga, istraživanja su pokazala da neorganski jod igra ulogu u metabolizmu leukocita u proizvodnji citokina uz imunomodulatornu ulogu [20]. Kada je u pitanju spona između malog unosa joda i efekta na potencijalni razvoj neoplazmi istraživanja sežu u prošlost i još tada se pokazala jasna uloga

nedostatka joda u razvoju tumora dojke, endometrijuma i jajnika [22]. Naime, rezultati studija pokazuju da nizak unos joda ishranom vodi ka pojačanoj efektivnoj stimulaciji gonadotropina, što opet povećava stvaranje estrogena kao rizičnog faktora za razvoj pomenutih karcinoma [22]. Uz rizik za nastanak karcinoma i potvrđenu ulogu u poboljšanju fertiliteta, navike u ishrani i adekvatna količina unetog joda predstavljaju jedan od bitnih faktora za prevenciju istih [23-26].

ZAKLJUČAK

Samo od sebe se nameće značajno pitanje - ukoliko je smanjen unos joda kao uzrok razvoja estrogeno stimuliranih tumora, da li istovremeno adekvatnim unosom joda možemo uticati na prevenciju razvoja endometriozе/povlačenje nastalih lezija? Da li u okviru uloge koju endometriozа ima u infertilitetu ima i smanjena količina joda u organizmu? Pitanja su, na koja bi dati odgovori ujedno mogli dati i vrlo jednostavno rešenje u prevenciji/jednom od terapijskih postupaka u tretiranju endometriozе.

Abstract

Endometriosis is a benign gynecological condition which involves the presence of the endometrium (gland and stroma) outside the place of its normal development. Depending on the size and localization of the extrauterine endometrial tissue, we distinguish three types of endometriosis: superficial endometriosis, endometriosis in the form of an ovarian cyst and deep endometriosis. Considering the most common symptoms of endometriosis are pain and infertility, the main therapeutic approach is aimed at reducing symptoms and increasing fertility. So far, conservative surgical treatment, radical surgery, drug therapy and preventive methods have been used in the treatment. Iodine is an essential element necessary for the metabolism of the thyroid gland, breast, ovary, endometrium and trophoblast, and it also participates in the metabolism of leukocytes and the production of cytokines with an immunomodulatory role. Earlier researches indicate a link between low iodine intake and the effect on the potential development of neoplasms, where it indicates a lack of iodine in the development of breast, endometrial and ovarian tumors. By itself, an important question arises - if reduced intake of iodine is the cause of the development of estrogen-stimulated tumors, can at the same time adequate intake of iodine affect the prevention of the development of endometriosis/regression of the lesions?

LITERATURA

1. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):397. doi: 10.1186/s12905-021-01545-5. PMID: 34844587; PMCID: PMC8628449.
2. Imperiale L, Nisolle M, Noël J-C, Fastrez M. Three Types of Endometriosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *State of the Art. J Clin Med*. 2023;12(3):994. <https://doi.org/10.3390/jcm12030994>
3. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr*. 2023;10: DOI=10.3389/fnut.2023.1089891
4. Piccolo CL, Cea L, Sbarra M, De Nicola AM, De Cicco Nardone C, Faiella E, et al. Magnetic Resonance Roadmap in Detecting and Staging Endometriosis: Usual and Unusual Localizations. *Appl Sci*. 2023; 13(18):10509. <https://doi.org/10.3390/app131810509>
5. Amro B, Ramirez A, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Pub Health*. 2022; 19:6725. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>
6. Brookmeyer C, Fishman EK, Sheth S. Emergent and unusual presentations of endometriosis: pearls and pitfalls. *Emerg Radiol*. 2023; 30:377–85. <https://doi.org/10.1007/s10140-023-02128-7>
7. Rocha TP, Andres MP, Carmona F, et al. Deep Endometriosis: the Involvement of Multiple Pelvic Compartments Is Associated with More Severe Pain Symptoms and Infertility. *Reprod Sci*. 2023; 30:1668–75. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01104-9>
8. Gkegkes ID, Iavazzo C, Iatrakis G, Iavazzo PE, Pechlivani F, Antoniou E, et al. Robotic Management of Endometriosis: Discussion of Use, Criteria and Advantages: a Review of the Literature. *Acta Med*. 2020; 62(4):147-9. 10.14712/18059694.2020.3.
9. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Intern J Mol Sci*. 2023; 24(5):4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>
10. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ*. 2023; 195(10):E363-E71. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.220637>
11. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019; DOI: 10.1080/13625187.2019.1662391
12. Shrikhande A, Patil S, Subhan M, Moody E, Natarajan J, Tailor Y, et al. A Comprehensive Treatment Protocol for Endometriosis Patients Decreases Pain and Improves Function. *Int J Women's Health*. (2023; 15:91-101. DOI: 10.2147/IJWH.S365637
13. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacol*. 2018; DOI: 10.1080/14656566.2018.1494154
14. Elbasueny B, Geerts M, Yang E, Allaire C, Yong PJ, Bedaiwy MA. Medical treatments of endometriosis: a review. *Reprod Dev Med*. 2023; 7(3):166-79. September 2023. | DOI: 10.1097/RD9.0000000000000053
15. Dubrovina SO, Berlin YD, Alexandrina AD, Vovkochina MA, Bogunova DY, Gimbut VS, et al. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2023; 2:146-53. doi: 10.18565/aig.2023.43
16. Guo SW, Martin DC. The perioperative period: a critical yet neglected time window for reducing the recurrence risk of endometriosis? *Hum Reprod*. 2019; 34(10):1858-65. doi: 10.1093/humrep/dez187. PMID: 31585460.
17. O'Brien L, Morarasu S, Morarasu BC, et al. Conservative surgery versus colorectal resection for endometriosis with rectal involvement: a systematic review and meta-analysis of

- surgical and long-term outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38:55. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04352-6>
18. Yalçın Bahat P, Ayhan I, Üreyen Özdemir E, İnceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed.* 2022; 93(1):e2022159. doi: 10.23750/abm.v93i1.11237. PMID: 35315418; PMCID: PMC8972862.
19. Mazza E, Troiano E, Mazza S, Ferro Y, Abbinante A, Agneta MT, et al. The impact of endometriosis on dietary choices and activities of everyday life: a cross-sectional study. *Front Nutr.* 2023 10:1273976. doi: 10.3389/fnut.2023.1273976. PMID: 37810932; PMCID: PMC10559972.
20. Bilal MY, Dambaeva S, Brownstein D, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A, Beaman KD. Iodide Transporters in the Endometrium: A Potential Diagnostic Marker for Women with Recurrent Pregnancy Failures. *Med Princ Pract.* 2020; 29(5):412–21. <https://doi.org/10.1159/000508309>
21. Mathews DM, Johnson NP, Sim RG, O'Sullivan S, Peart JM, Hofman PL. Iodine and fertility: do we know enough? *Hum Reprod.* 2021; 36(2):265-74. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa312>
22. Stadel BV. Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Lancet.* 1976;1(7965):890-1. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92102-4. PMID: 58152.
23. Kumar KD, Huntriss R, Green E, Bora S, Pettitt C. Development of a nutrition screening tool to identify need for dietetic intervention in female infertility. *J Hum Nutr Diet.* 2022; <https://doi.org/10.1111/jhn.13055>
24. Schaffner M, Mühlberger N, Conrads-Frank A, Qerimi Rushaj V, Sroczyński G, Koukkou E, et al. Benefits and Harms of a Prevention Program for Iodine Deficiency Disorders: Predictions of the Decision-Analytic EUthyroid Model. *Thyroid.* 2021;31(3):494-508. doi: 10.1089/thy.2020.0062. PMID: 32847437.
25. The Krakow Declaration on Iodine: Tasks and Responsibilities for Prevention Programs Targeting Iodine Deficiency Disorders. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):201-204. doi: 10.1159/000490143. PMID: 30283738. PMCID: PMC6140595.
26. Schaffner M, Rochau U, Stojkov I, Qerimi Rushaj V, Völzke H, Marckmann G, et al. Barriers Against Prevention Programs for Iodine Deficiency Disorders in Europe: A Delphi Study. *Thyroid.* 2021; 31(4):649-57. doi: 10.1089/thy.2020.0065. PMID: 32912084.