

Renata Košir¹, Nina Slabe², Robert Pantar³

Možnosti zdravljenja endometrioze

Treatment Modalities in Endometriosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioza, konzervativno zdravljenje, kirurško zdravljenje

Endometrioza je estrogensko odvisna bolezen, ki prizadene od 5 do 20 % žensk v rodni dobi. Žarišča bolezni se najpogosteje nahajajo na materničnokrižničnih vezeh, v Douglasovem prostoru, jajcevodih in na jajčnikih. Današnje prevladujoče mnenje o etiopatogenezi endometrioze temelji na predpostavki, da je endometrioza posledica spremenjenega imunskega odziva. Zdravimo jo lahko z zdravili ali kirurško. Pri zdravljenju z zdravili se uporabljajo različni hormonski preparati, kot so danazol, progestageni, gestrinon, kombinirani estrogensko-progestagenski preparati in analogi gonadotropin sproščajočih hormonov. Hormonsko zdravljenje le začasno zazdravi endometrioza, saj očitno ne zdravi vzroka bolezni. Cilj konzervativne operacije je odstraniti endometriotična žarišča in vzpostaviti pravilne anatomske odnose v mali medenici. Za poseg se odločimo pri neplodnih ženskah in tistih, ki še želijo zanositi. Pri dokončni operaciji poleg endometrioze odstranimo tudi jajčnike in maternico. Imunološka teorija etiopatogeneze endometrioze vodi k imunološkemu pristopu zdravljenja z imunomodulatorji.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, conservative treatment, surgical treatment

Endometriosis is an estrogen dependent disease that affects 5–10% of women of reproductive age. The disease occurs most commonly on the uterosacral ligaments, in the pouch of Douglas, on the oviducts and on the ovaries. Nowadays, prevailing opinion about endometriosis is based on presumption, that endometriosis is a result of changed immune system. The treatment approach towards endometriosis can be either surgical or with medicaments. Medicamental treatment of endometriosis is focused on the hormonal alterations such as danazol, progestational drugs, gestrinone, combination of an estrogen and a progestogen and gonadotropin – relasing hormone agonists. Hormonal manipulation can only temporarily affect endometriosis, and quite clearly does not address the underlying aetiology of the disease. The goal of conservative surgery is to remove all apparent endometriosis and restore normal anatomical relations. This approach is used with unfertile women and women seeking conception. With definitive surgery not only all endometriosis is removed, but also the ovaries and the uterus. The immunological theory of etiopathogenesis of endometriosis leads to an immunological treatment approach with immunomodulators.

¹ Renata Košir, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

² Nina Slabe, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

³ Robert Pantar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

UVOD

Endometrioza je bolezen neznane patogeneze, ki prizadene ženske v rodni dobi (1). Izven maternice se pojavi endometriju podobno tkivo, ki vsebuje vezivno ogrodje in žlezne strukture (2). Endometrioza ni življenje ogrožajoča bolezen, vendar predstavlja pomemben vzrok obolenosti pri ženskah (1).

Klinična slika in naravni potek bolezni sta zelo raznovrstna, obstajajo številne variacije v morfološki in anatomski strukturi, vzrok je še vedno neznan, vendar določene značilnosti kažejo, da je endometrioza avtoimunska bolezen.

POTEK BOLEZNI IN KLINIČNA SLIKA

Bolezen se klinično in patogenetsko izraža v različnih oblikah: kot notranja endometrioza (znotraj medenice) ali adenomioza oziroma adenomiozi in zunanja endometrioza, pri kateri glede na lokalizacijo procesa ločimo zunaj- in znotrajmedenično obliko (2, 3).

Najpogostejša žarišča v medenici so na materničnokrižničnih vezeh, v Douglasovem prostoru, jajcevodih in na jajčnikih. Zunaj medenice se žarišča pogosto nahajajo v genitalnem traktu, redkeje v urinarnem in gastro-intestinalnem traktu, pljučih, živcih in na okončinah (4). Na jajčnikih so najpogostejše spremembe v obliki čokoladnih cist oziroma endometriomov (2).

Bolnice z endometriozo imajo zelo različne klinične znake. Nekateri simptomi so odvisni od tega, na katerem mestu se bolezen pojavi. Najpogostejši simptomi so dismenoreja, disparevnija, kronična bolečina v predelu medenice (KPB) in neplodnost (4). Drugi simptomi, ki jih tudi lahko pripišemo endometriozi, a se pojavljajo redkeje, so: bolečina v času ovulacije, kronična utrujenost in bolečine pri odvajanju blata. Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko.

INCIDENCA IN PREVALNECA

Različni avtorji ocenjujejo, da je incidenca endometrioze pri splošni populaciji žensk v rodni dobi med 5 in 20 % (5, 6). Natančne incidence in prevalence endometrioze ne

moremo ugotoviti zaradi kompleksnosti kliničnih znakov, katerih intenzivnost ni vedno sorazmerna s stadijem bolezni (3).

TEORIJE NASTANKA

Sampsonova teorija zagovarja tezo, da je za nastanek endometrioze krivo retrogradno zatekanje menstruacije skozi jajcevode v trebušno votlino, s posledično ugnezditevjo ectopičnega endometrijskega tkiva na visceralno in parietalno trebušnično površino (5, 7, 8). Ta teorija patofiziologije endometrioze ne pojasni povsem, saj do retrogradnega toka menstruacije prihaja pri vsaj 80 % žensk v rodnem obdobju, medtem ko se ocene o prevalenci bolezni gibljejo neke med 10 in 20 % (9).

Drugačnó možnost nastanka opisuje t. i. hipoteza o metaplaziji celomskega epitelijskega tkiva, ki pravi, da endometriotične lezije izvirajo iz celomskega epitelijskega tkiva. Celomski epitelij, ki je v embrionalnem razvoju zasnovan za Müllerjeve vode, popljučnico in trebušno, naj bi se pod vplivom hormonov, raznih dejavnikov iz okolja ali nekaterih še nepoznatih kemičnih substanc dediferenciral v endometriotično lezijo (5, 10).

Tretja izmed teorij, ki deloma pojasnjuje nastanek oddaljenih zasevkov, je teorija žilnega in limfatičnega razvoja endometrioze, ki predpostavlja, da do oddaljenih lezij pride z razsojem endometričnih celic po krvnih žilah in mezo-peritonealnih s posledično embolizacijo (5, 10, 11).

Današnje prevladujoče mnenje o patogenezi temelji na predpostavki, da je endometrioza posledica spremenjenega imunskega odziva na prisotnost endometrijskih celic znotraj trebušnične votline. Endometriotične celice v njej predstavljajo avtologni tujek in naloga imunskega sistema je, da tak tujek odstrani, kar pa se pri ženskah z endometriozo ne zgodi. Značilnosti avtoimunske bolezni, ki jih najdemo pri endometriozi, so: pogostejše pojavljanje pri ženskah, vpletenost številnih organov, družinsko pojavljanje, genetska osnova, okoljski dejavniki, odziv na hormonsko terapijo, poškodba tkiva, aktivacija poliklonalnih limfocitov B, imunološke motnje v funkciji limfocitov T in B ter pridružena avtoimunska bolezen (4, 12).

DIAGNOSTIKA

Klinični pregled ni dovolj zanesljiva metoda za ugotavljanje bolezni. Blago obliko endometrioze težko ugotovimo pri ginekološkem pregledu. Pri napredovali bolezni na endometriozu pomislimo ob prisotnosti tipnih vozličev v predelu materničnokrižnične vezi, bolečih rezistencah priveskov ter če je maternica obrnjena navzd in pritrjena (3).

Tumorski označevalci, ki so na voljo, niso dovolj specifični in občutljivi, da bi jih lahko uporabljali za presejalne teste (13, 14). Sum na endometriome na jajčnikih lahko potrdimo z ultrazvočno preiskavo. Transrektalni ultrazvok nam je lahko v pomoč pri odkrivanju globokih infiltrativnih lezij, predvsem v rektovaginalni pregradi (11). Občutljivost ultrazvočne preiskave pri odkrivanju drobnih endometriotičnih žarišč je zelo nizka. Zato danes velja, da je za diagnozo medenične endometrioze potrebna laparoskopija, ki je edina metoda, s katero lahko postavimo dokončno diagnozo (3, 4, 6, 10, 11, 15, 16). Laparoskopija omogoča neposreden prikaz endometriotičnih lezij, kadar je videz žarišč neznačilen, poleg tega pa omogoča tudi biopsijo lezij, ki jih nato histološko analiziramo. Laparoskopija ni le diagnostična metoda, ampak predstavlja tudi način kirurškega zdravljenja. Z njeno pomočjo lahko izrežemo ali koaguliramo žarišča, odstranimo endometriome in prirastline.

ZDRAVLJENJE

Kljub mnogim raziskavam, ki so bile opravljene na področju zdravljenja in raziskovanja vzroka endometrioze, vzročno zdravljenje trenutno še ni mogoče, zato je pristop zdravljenja odvisen od bolnice in njene klinične slike. Ta se lahko spreminja od občasnih blagih bolečin do neplodnosti. Mogoče je zdravljenje z zdravili ali kirurško zdravljenje. Izbira pristopa zdravljenja je odvisna predvsem od stopnje izraženih simptomov in znakov ter želje bolnice po zanositvi. Poleg zmanjšanja bolečine je cilj zdravljenja upočasnitev ali preprečitev napredovanja bolezni.

Zdravljenje z zdravili je primernejše za starejše bolnice z blažjimi simptomi, ki ne načrtujejo več nosečnosti. V uporabi so različni hormonski preparati, kot so danazol, progesta-

geni, gestrinon, kombinirani estrogensko-progestagenski preparati (oralni hormonski kontraceptivi) in analogi GnRH (gonadotropin sproščajočih hormonov). Vsi naštetih preparati zavrejo funkcijo jajčnikov in s tem zmanjšajo endometriotične lezije ter posledično bolečine. Po mnenju številnih avtorjev so zdravila prvega izbora oralni hormonski kontraceptivi, nato sledijo analogi GnRH, danazol in progestageni (17–19, 20). Treba je poudariti, da so vsi naštetih pristopi zdravljenja dolgotrajni in le omilijo simptome in znake, vzroka bolezni pa ne odpravijo. Hkrati obstaja velika možnost, da se bo po prekinitvi zdravljenja bolezen ponovila ne glede na izbiro zdravila.

Klinična slika bolezni je zelo raznovrstna, zato je za dokončno postavitev diagnoze še vedno potrebna laparoskopija. Nekateri avtorji se ob sumu, da gre za blago obliko bolezni, odločajo za izkustveno zdravljenje s protibolečinskimi sredstvi in oralnimi hormonskimi kontraceptivi, ker povzročajo manj neželenih stranskih učinkov in imajo na organizem manjši vpliv kot npr. danazol ali analogi GnRH (21, 22).

Protibolečinska terapija

Eden vodilnih simptomov endometrioze je bolečina. Bolnice najpogosteje navajajo dismenorejo, disparevnijo in kronične bolečine v medenici. Bolečino lajšamo z blagimi protibolečinskimi sredstvi, kot je paracetamol, in različnimi nesteroidnimi antirevmatikami, kot so aspirin, ibuprofen in naproksen (21). Če upoštevamo, da je bolečina tudi posledica vnetja, se zdijo nesteroidni antirevmatiki primerna izbira, a je njihova učinkovitost vprašljiva (17). Pri hujših bolečinah je mogoča uporaba blagih narkotikov, kot je kodein, vendar je to zelo redko.

Kombinirani estrogensko-progestagenski preparati

Modernejša oblika sestavljenih estrogensko-progestagenskih preparatov so oralni hormonski kontraceptivi. Njihova uporaba privede do postopne atrofije endometrija, obenem pa preprečujejo ciklično izločanje gonadotropinov. Ni dokazov, da bi bili eni oralni hormonski kontraceptivi učinkovitejši od drugih (23). Njihova glavna prednost je, da imajo

blage stranske učinke in da čas jemanja ni omejen (18). Priporoča se jemanje dlje časa brez vmesnih premorov (24).

Analogi GnRH

Analogi GnRH so analogi naravnih GnRH z zamenjavo aminokislin na različnih mestih (25). Hipofizni gonadotropini postanejo neobčutljivi na spodbujanje, kar vodi v zaviranje izločanja gonadotropinov. Ker se zmanjša izločanje FSH (folikel stimulirajočega hormona) in LH (luteinizirajočega hormona), pride do hipogonadotropnega hipogonadizma. Hipoeestrogensko stanje vodi v atrofijo endometrija in amenorejo in torej ustvarja umetno povzročeno menopavzo. Čas jemanja je omejen na 6 mesecev zaradi nevarnega zmanjšanja kostne gostote in morebitnega razvoja osteoporoze (5, 22). Ker so oralno neučinkoviti, jih dajemo kot nosno pršilo, podkožno ali v mišico (3, 23).

Danazol

Danazol, poznan tudi kot 17- α -etiniltestosteron, je derivat sintetičnega steroida etisterona. Etisteron je derivat testosterona s šibko androgensko aktivnostjo. Preprečuje steroidogenezo v jajčniku. Učinkovitost zdravljenja je odvisna od stopnje diferenciacije ektopičnega endometrija: slabo diferencirane žleze se na zdravljenje odzovejo slabše kot dobro diferenciran endometrij, pri katerem je učinkovitost 80 % (3). Zmanjšuje koncentracijo SHBG (vezalnega globulina za spolne hormone), zato se poveča prosti testosteron, ker pa pride do kompetitivne blokade androgenskih, estrogenskih in progesteronskih receptorjev v jajčniku in endometriju, nastane atrofija endometrija (3, 26). Ker zmanjša vrh LH v sredini menstruacijskega ciklusa, povzroči anovulacijo in amenorejo (23). Je zelo učinkovit pri zdravljenju simptomov in znakov, vendar je zaradi motečih stranskih učinkov, kot so hirtutizem, akne in poglobljanje glasu, pri bolnicah nepriljubljen (18, 21).

Progestageni

Z uporabo progestagenov dosežemo hipoeestrogenizem in hiperprogesteronizem, kar povzroči decidualizacijo endometrija in atrofijo ter s tem zmanjšanje endometriotičnih

žarišč (23, 25). Proces odstranitve nekrotičnega decidualiziranega endometrija je odvisen od prisotnosti estrogena, zato je ta proces pri jemanju gestagenov moten (3, 23). Uporaba je kmalu začela izgubljati pomen, saj se je izkazalo, da dolgotrajno jemanje povzroča prekinitvene krvavitve, porast telesne teže, dolgotrajne izcedke in povečan apetit.

Gestrinon

Gestrinon je sintetični 19-norsteroid z blagim androgenim in antigonadotropnim delovanjem ter močnim antiprogesteronskim in antiestrogenskim učinkom. Bazalni koncentraciji FSH in LH se ne spremenita, zavrt je le vrh LH in FSH (3). Zmanjša se SHBG, zaradi česar se zniža koncentracija estradiola (E2) in testosterona, poveča pa se koncentracija prostega testosterona. Uporaba privede v atrofijo endometrija in amenorejo.

Kirurško zdravljenje

Za kirurško zdravljenje se navadno odločamo pri bolnicah, ki želijo ohraniti rodno sposobnost, ter pri tistih z močnejše izraženimi znaki in simptomi bolezni. Endometriotične lezije s tvorbo zarastlin med jajčniki, jajcevodi in okoliškimi strukturami znotraj medenice poslabšujejo in onemogočajo prehod jajčne celice skozi jajcevode, kar vodi v zmanjšano možnost oploditve po naravni poti (27). Zdravljenje z zdravili zmanjša število in obseg lezij, a poruši normalen ovulacijski cikel in spremeni strukturo endometrija, kar posledično onemogoči oploditev in ugnezdenje jajčne celice. Kirurško zdravljenje se zato pri bolnicah z željo po zanositvi zdi bolj smiselno.

Do male medenice in abdomna lahko dostopamo z laparotomijo ali pogosteje z laparoskopijo. Prednost zadnje je predvsem v manjši invazivnosti operativnega posega in posledično krajšem času, ki ga mora bolnica po operaciji preživeti v bolnišnici (3, 24, 28). Laparoskopska mikrokirurgija in uporaba laserja sta po letu 1960 močno razširila možnosti kirurškega zdravljenja endometrioze (3).

Laparoskopija je dokončen diagnostični in hkrati tudi kirurški poseg (29). Cilj konservativne operacije je odstranitev endometrioze in vzpostavitev pravih anatomskih odnosov med reprodukcijskimi organi v mali

medenici, saj jo po navadi opravimo pri bolnicah, ki so neplodne, in pri tistih, ki še načrtujejo nosečnost. Najbolj uveljavljen način odstranjevanja endometriotičnih potrebušničnih lezij je s pomočjo bipolarne koagulacije. Koagulacija poteka le med obema krakoma prijemalke. Poseg je varen, vendar je potrebna previdnost, ker toplota deluje tudi na sosednje strukture. Lasersko uparjanje je bila sprva zelo uporabljena metoda, danes pa prevladujejo viri energije, ki so enostavnejši in dostopnejši. Prednost laserja je, da izredno natančno upari nenormalno tkivo, sloj za slojem, dokler v celoti ne odstranimo bolezenskih žarišč. Enostavna, a žal premalo uporabljena metoda je izrez endometriotičnih žarišč. Potrebušnična žarišča lahko predstavljajo le vrh globoke infiltrativne endometriozе (30). Endometriome, manjše od 1 cm, zdravimo z zdravili, če pa so večji od 1 cm, je verjetnost, da počijo, večja. Posledica je lahko nastanek vnetja potrebušnice.

Prvi izbor kirurške tehnike pri zdravljenju endometriomov je enukleacija endometrioma. Obstaja možnost izluščenja celotnega endometrioma ali pa najprej posrkamo vsebino, jajčnik izperemo in šele nato izluščimo ovojnico. Nevarnost prekomerne koagulacije baze jajčnika je, da poleg tega odstranimo tudi jajčne folikle, s tem povzročimo neplodnost in prezgodnjo menopavzo. Endometriomi se lahko ponovijo pri 5 do 12 % bolnic (31).

Endometriotične lezije lahko prizadenejo tudi črevesje, najpogosteje sigmoidni kolon in danko. Zajamejo lahko samo povrhnjo vezivno mrežo in del mišične plasti ali celotno steno črevesja in s tem povzročijo zožitev svetline. Za njihovo odstranitev so na voljo naslednje kirurške metode: izrez lezije, izrez stene danke in odstranitev dela črevesja z anastomozo. Če se lezije nahajajo na površini črevesja, jih lahko odstranimo s škarjami, skalpelom ali laserjem in pri tem črevesja ne odpiramo (32).

Nasprotno pri definitivni operaciji ne odstranimo samo endometriozе, ampak tudi jajčnike in maternico (23), kar vodi v umetno povzročeno menopavzo. Pri ženskah, ki nosečnosti ne načrtujejo več, lahko odstranimo le maternico in ne povzročimo menopavze, vendar s tem vzdržujemo predhodno

hormonsko stanje, ki je lahko vzrok za ponovitve bolezni (33).

Pomembna je pravilna izbira metode pristopa, instrumentov in zdravljenja lezij. Uspešnost prepoznavanja in odstranitve lezij je v veliki meri odvisna od usposobljenosti in spretnosti operaterja. Vsaj 10 % endometriotičnih lezij je nepopolno odstranjenih in to predstavlja pomembno težavo pri kirurškem pristopu zdravljenja (24, 34). Abbott v svoji raziskavi navaja, da se na kirurško zdravljenje ni odzvalo le 20 % bolnic, kar nakazuje visoko pomembnost kirurškega načina zdravljenja (35).

Zdravljenje z imunomodulatorji

Podatki kažejo, da hormonsko in kirurško zdravljenje na endometriozo vplivata le začasno in bolezni ne pozdravita (12). V zadnjih letih se je uveljavila teorija o spremembah celične in humoralne imunosti kot vzroku za nastanek endometriozе, v prid katere govori dejstvo, da so imunske spremembe prisotne že pri blagi obliki bolezni. Mnogo zdravil, ki so v uporabi za različne avtoimunske bolezni, tako obeta nove načine zdravljenja endometriozе (12). Zdravljenje temelji na imunomodulaciji. Opravljenih je bilo že nekaj raziskav na živalih in ljudeh, ki podpirajo zdravljenje z imunomodulatorji (12, 13). Ker pri endometriozī pride do vnetnih reakcij na mestih ektopičnih lezij, bi v terapiji morala biti učinkovita tudi protivnetna zdravila (11). Steinleitner je s sodelavci objavil raziskavo, v kateri so na živalskih modelih dokazali, da pentoksifilin prepreči neplodnost zaradi endometriozе (5, 36, 37). Kasneje je Balasch s sodelavci objavil raziskavo o uporabi pentoksifilina pri zdravljenju neplodnosti zaradi endometriozе pri ljudeh. Rezultati so pokazali večje število nosečnosti pri bolnicah, zdravljenih s pentoksifilinom, vendar pa je bila v raziskavo zajeta premajhna populacija, zato razlika ni bila statistično pomembna (38). Raziskave na živalih in tudi na ljudeh so pokazale, da je pentoksifilin lahko učinkovit pri zdravljenju endometriozе (5). Deluje kot zaviralec fosfodiesteraze, kar povzroči regresijo ektopičnega endometrija, in ne povzroča hipoeestrogenskega stanja (5). Pentoksifilin zmanjša nastanek in delovanje citokinov, kot je npr. TNF- α . Povzroči zvišanje

znotrajceličnega cikličnega adenozinmonofosfata (cAMP), s tem posledično zmanjša nastajanje citokinov in njihovo delovanje (5).

Priporočila za zdravljenje

Po priporočilih Kraljevega združenja ginekologov in porodničarjev Velike Britanije o diagnostiki in zdravljenju endometrioze iz leta 2006 moramo pri načrtovanju zdravljenja endometrioze upoštevati naslednje dejavnike: starost bolnice, klinično sliko in željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. Na podlagi naštetega se nato odločimo za najprimernejši pristop.

Večina avtorjev kot metodo izbora pri ženskah brez definitivne diagnoze endometrioze in brez želje po takojšnji zanositvi priporoča izbiro različnih oralnih hormonskih kontraceptivov in ustrezno simptomatsko protibolečinsko zdravljenje (21, 24). Če je bil sum na endometriozo postavljen v sklopu zdravljenja neplodnosti, je metoda izbora še vedno kirurški pristop, ki je lahko konservativen ali dokončen (18). Pri bolnicah, ki ne želijo več zanositi, se lahko odločimo za hormonsko medikamentozno zdravljenje s progesterageni, agonisti GnRH ali danazolom in za konservativno ali dokončno operacijo. Izbira hormonskega preparata je težavna, saj so si rezultati različnih raziskav o uspešnosti posameznih prepa-

ratov nasprotujoči. Raziskav, ki bi natančno ocenile učinek progestagenov, agonistov GnRH ali danazola na klinične znake, je premalo (18, 19, 22, 39). Skupna težava vsem navedenim možnostim hormonskega zdravljenja so njihovi neželeni stranski učinki, zaradi česar so manj primerni za dolgotrajnejše zdravljenje. Med njimi se za tovrstno zdravljenje še vedno najbolj priporoča oralne hormonske kontraceptive (18, 24). Mnenja avtorjev o hkratnem konservativnem in kirurškem zdravljenju so si bila v preteklosti prav tako nasprotujoča, a sodeč po novejših raziskavah skupno delovanje vseeno daje nekoliko boljše rezultate (24, 39).

ZAKLJUČEK

Avtorji smo mnenja, da bomo v prihodnosti priča večjim spremembam na področju zdravljenja endometrioze, kajti bolezen za zdaj ostaja neraziskana in njen vzrok kljub številnim raziskavam ostaja neznan. V tem trenutku smo z zdravljenjem omejeni predvsem na lajšanje bolečine in omogočanje zanositve. Kljub temu so naša prizadevanja včasih tudi neuspešna, kajti večina bolnic po prenehanju zdravljenja ponovno razvije znake in simptome bolezni. Precej upov za prihodnost polagamo prav v zdravljenje z imunomodulatorji.

LITERATURA

1. Hornung D, Dohrn K, Sotlar K, et al. Localization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (7): 2604–8.
2. Feroze RM. Endometriosis. *Postgrad Med J* 1956; 32 (373): 532–6.
3. Meden - Vrtovec H, Šinkovec J. Endometrioza. *Med Razgl* 1993; 32: 253–69.
4. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 1–10.
5. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76 (2): 223–31.
6. Barbieri RL, Missmer S. Endometriosis and infertility: A cause – effect relationship? *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 23–33.
7. Treloar S, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide Linkage Study in 1,176 Affected Sister Pair Families Identifies a Significant Susceptibility Locus for Endometriosis on Chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77 (3): 365–76.
8. Robins SL, Kumar V, Cotran R. Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders; 2003.
9. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9 (5): 232–8.
10. Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47 (2): 84–8.
11. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 193–208.
12. Gleicher N. Immune dysfunction – a potential target for treatment in endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102 Suppl 12: S4–7.
13. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68 (4): 585–96.
14. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, et al. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68 (5): 941–2.

15. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48 (2): 135–9.
16. Gajbhiye R, Suryawanshi A, Khan S, et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2008; 16 (6): 817–24.
17. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Non-steroidal targets in the diagnosis and treatment of endometriosis. *Curr Med Chem* 2008; 15 (10): 1006–17.
18. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, et al. Management of the pain associated with endometriosis: An update on the painful problems. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210 (3): 175–88.
19. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J* 2008; 31 (5): 431–40.
20. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 275–306.
21. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (2): 243–55.
22. Winkler CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (2): 397–408.
23. Thomas EJ. Endometriosis, 1995 – confusion or sense? *Int J Gynecol Obstet* 1995; 48 (2): 149–55.
24. Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod* 2006; 12 (2): 179–89.
25. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 266–275.
26. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56 (1): 45–51.
27. Bukulmez O, Yerali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (6): 102–7.
28. Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 223–34.
29. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Šinkovec J. Globoka infiltrativna endometrioza. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 179–88.
30. Ribič - Pucelj M, Vogler A, Tomažević T. Peritonealna endometrioza. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 168–72.
31. Ribič - Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Endometrioza jajčnika. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 173–8.
32. Jelenc F, Ribič - Pucelj M, Šinkovec J. Endometrioza črevesa. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 189–97.
33. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64 (5): 898–902.
34. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82 (6): 1633–7.
35. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878–84.
36. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75 (1): 1–10.
37. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, et al. Immunomodulation in the treatment of endometriosis – associated subfertility: use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgically induced endometriosis in a rodent model. *Fertil Steril* 1991; 56 (5): 975–9.
38. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12 (9): 2046–50.
39. Rice VM. Conventional Medical Therapies for Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343–52.