

# Dijagnostika i liječenje abnormalnih uterinih krvarenja

---

Vilendečić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:768009>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Vilendečić**

**Dijagnostika i liječenje  
abnormalnih uterinih  
krvarenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Vilendečić**

**Dijagnostika i liječenje  
abnormalnih uterinih  
krvarenja**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc.Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

APTT	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AUB	nenormalno krvarenje iz maternice (engl. abnormal uterine bleeding)
BMI	indeks tjelesne mase
BTB	probojno krvarenje (engl. breakthrough bleeding)
FSH	folikulostimulirajući hormon
GnRH	hormon koji otpušta gonadotropine (engl.gonadotropin-releasing hormon)
HMB	obilna menstrualna krvarenja (engl. Heavy menstrual bleeding)
IGF-1	inzulinski faktor rasta 1 (engl. Insulin growth factor 1)
IMB	intermenstrualna krvarenja (engl.Intermenstrual bleeding)
KOK	kombinirana oralna hormonska kontracepcija
LGN-IUD	intrauterini sustav s levonorgestrelom
LH	luteotropni hormon
MMP	metaloproteinaze
NMK	nenormalna menstrualna krvarenja
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi
OHK	oralna hormonska kontracepcija
PBAC	(engl.picoral blood loss assesment)
PCOS	sindrom policističnih jajnika
PID	zdjelična upalna bolest (engl. Pelvis inflammatory disease)
PRL	prolaktin
PV	protombinsko vrijeme
TA	traneksemična kiselina (engl.Tranexemic acid)
TIBC	ukupni kapacitet vezanja željeza (engl.unsaturated iron-binding

capacity)

TIMPs tkivni inhibitori metaloproteinaza

TSH tiroidni stimulirajući hormon

UIBC nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl total iron-binding

capacity)

vWF von Willebrandov faktor

$\beta$ HCG beta humani korionski gonadotropin

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. NORMALNA I ABNORMALNA KRVARENJA IZ MATERNICE</b> .....	<b>2</b>
2.1    NORMALNA MENSTRUACIJA. ....	2
2.2    ABNORMALNA KRVARENJA IZ MATERNICE .....	3
2.3    KLASIFIKACIJA ABNORMALNIH KRVARENJA .....	4
<b>3. UZROCI ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA</b> .....	<b>4</b>
3.1    POLIPI. ....	4
3.3.    ADENOMIOZAA.....	5
2.4.    LEOMIOMI.....	5
2.5.    MALIGNOST I HIPERPLAZIJA .....	6
2.6.    KOAGULOPATIJE.....	6
2.7.    OVULACIJSKE DISFUNKCIJE .....	7
2.8.    ENDOMETRIJSKI POREMEĆAJI .....	7
2.9.    JATROGENI UZROCI .....	8
2.10.    NEKLASIFICIRANI UZROCI .....	8
<b>4. DIJAGNOSTIKA ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA</b> .....	<b>8</b>
4.1.    ANAMNEZA .....	12
4.2.    OPĆI I GINEKOLOŠKI PREGLED .....	14
4.3.    SLIKOVE PRETRAGE I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	15
<b>5. LIJEČENJE ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA</b> .....	<b>17</b>
5.1.    LIJEČENJE AKUTNIH ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA .....	17
5.2.    LIJEČENJE KRONIČNIH ABNORMLANIH UTERINIH KRVARENJA.....	18
5.2.1.    AUB-P.....	18
5.2.2.    AUB-A.....	19
5.2.3.    AUB-L.....	19
5.2.4.    AUB-M .....	20
5.2.5.    AUB-C .....	20
5.2.6.    AUB-O .....	20
5.2.7.    AUB-E.....	21
5.2.8.    AUB-I.....	21
5.2.9.    AUB-N .....	21

6. ZAKLJUČAK .....	22
7. ZAHVALA .....	23
8. LITERATURA .....	24
9. ŽIVOTOPIS .....	28



# SAŽETAK

Autor: Dora Vilendečić

Naslov rada: Dijagnostika i liječenje abnormalnih uterinih krvarenja

Abnormalno krvarenje iz maternice jedan je od najčešćih ginekoloških problema. Abnormalno uterino krvarenje pojavljuje se najčešće u adolescenciji i perimenopauzi te zahvaća 30% žena. Utječe negativno na kvalitetu života i predstavlja veliki financijski teret za zdravstveni sustav. Abnormalno uterino krvarenje može biti uzrokovano strukturnim ili nestrukturnim uzrocima. Svjetska udruga ginekologa i opstetričara uvela je novi klasifikacijski sustav, koji svrstava abnormalno uterino krvarenje po određenoj etiologiji: PALM-COEIN (polipi, adenomioza, leiomiom, malignost i hiperplazija, koagulopatija, ovulacijska disfunkcija, endometrijski poremećaji, jatrogeni i neklasificirani uzroci). Za dijagnozu abnormalnih uterinih krvarenja važno je uzeti dobru anamnezu gdje treba pitati o frekvenciji, volumenu, trajanju i pravilnosti krvarenja, učiniti ginekološki pregled te slikovne i laboratorijske pretrage. Ginekološki, laboratorijski i ultrazvučni pregled pomaže nam u definiranju uzroka abnormalnog krvarenja iz maternice, poput mioma, adenomioze, debljine endometrija i anomalija jajnika. Liječenje ovisi o uzroku abnormalnih uterinih krvarenja, reproduktivnim željama, kliničkoj stabilnosti pacijentica i kormobiditetima. Liječenje može biti konzervativno i kirurško. Za akutno abnormalno krvarenje iz maternice, prvi je izbor hormonalno liječenje. Na temelju klasifikacije PALM-COEIN (polipi, adenomioza, leiomiom, malignost i hiperplazija, koagulopatija, ovulacijska disfunkcija, endometrijski poremećaji, jatrogeni i neklasificirani uzroci) za etiologiju kroničnog abnormalnog uterino krvarenja, postoje posebne mogućnosti liječenja za svaku kategoriju te se kirurško liječenje uglavnom koristi za simptomatske strukturne uzroke krvarenja.

Ključne riječi: Abnormalna uterina krvarenja, PALM-COEIN, dijagnostika, liječenje

## SUMMARY

Author: Dora Vilendečić

Title: Diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding

Abnormal uterine bleeding is one of the most common gynecology problems. 30% of women will experience abnormal uterine bleeding, mostly during adolescence and perimenopause. It has a negative impact on the quality of life and represents financial burden for the health system. Abnormal uterine bleeding can be caused by structural or nonstructural causes. The International Federation of Gynecology and Obstetrics introduced a classification system which classifies abnormal uterine bleeding on the suspected etiology: PALM-COEIN (polyps, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia-coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial causes, iatrogenic and not yet classified). For diagnosis of abnormal uterine bleeding, it is important to take a good medical history where we need to ask about the frequency, volume, duration and regularity of bleeding, do a gynecological examination and imaging and laboratory tests. Gynecological, laboratory and ultrasound examination helps us define the causes of abnormal uterine bleeding such as fibroids, adenomyosis, endometrial thickness, and ovarian anomalies. Treatment depends on multiple factors such as the etiology of abnormal uterine bleeding, fertility desires, the clinical stability of the patient and other medical comorbidities. Treatment can be conservative medical therapy and surgical. For acute abnormal uterine bleeding, hormonal methods are the first-line in medical management. Based on the acronym PALM-COEIN (polyps, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia-coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial causes, iatrogenic and not yet classified) for etiologies of chronic abnormal uterine bleeding, there are specific treatment options for each category, though surgical treatment is mostly used for symptomatic structural causes of bleeding.

Key words: Abnormal uterine bleeding, PALM-COEIN, investigation, treatment

## 1.UVOD

Abnormalna krvarenja iz maternice česti su problem u ginekologiji te se odnose na krvarenja koja su nepravilna, nenormalnog volumena, frekvencije i trajanja.<sup>1</sup> Oko 30% žena će doživjeti nenormalna krvarenja iz maternice tijekom života. Abnormalna uterina krvarenja imaju negativan utjecaj na kvalitetu života žene zbog učestalog gubitka krvi, popratnih bolova, smanjene produktivnosti, a znatno opterećuju i korištenje zdravstvenih usluga što dovodi i do povećanja troškova u zdravstvu.<sup>2</sup> Dosadašnji termini koji su se koristili u opisivanju AUB-a (menoragija, menometroragija, metroragija, disfunkcionalna krvarenja, oligomenoreja, polimenoreja) su napušteni te je uvedena klasifikacija PALM-COEIN koja opisuje etiologiju i ozbiljnost AUB.<sup>3</sup> Akronim PALM-COEIN (polipi, adenomioza, leiomiom, malignost i hiperplazija, koagulopatija, ovulacijska disfunkcija, endometrijski poremećaji, jatrogeni i neklasificirani uzroci ) čine prva slova uzroka poremećaja. Prvu skupinu čine strukturni poremećaji koje možemo vizualizirati ili dokazati patohistološkom analizom, a drugu skupinu čine nestrukturni poremećaji među kojima dominiraju ovulacijski poremećaji. <sup>4</sup>

## 2. NORMALNA I ABNORMALNA KRVARENJA IZ MATERNICE

### 2.1. NORMALNA MENSTRUACIJA

Menstruacija je normalno krvarenje koje nastaje nakon endogenih cikličkih promjena hormona te normalni menstrualni ciklus traje  $28 \pm 7$  dana.<sup>5</sup> Menstruacija počinje krajem luteinske, odnosno početkom folikularne faze menstrualnog ciklusa. U 80 % žena menstruacija traje 3-6 dana, sa najjačim krvarenjem tijekom drugog dana te prosječnim gubitkom menstrualne krvi u iznosu od 33.3 ml.<sup>6</sup> Endometrij maternice građen je od funkcionalnog (2/3 debljine) i bazalnog sloja te se najveći dio funkcionalnog sloja izbaci u prva dva dana menstruacije ukoliko izostane trudnoća.<sup>5</sup>

Tijekom reproduktivnog života žene izmjenom proizvodnje estradiola i progesterona u jajnicima, utječe se na rast i sazrijevanje endometrija, te u normalnom ovulacijskom ciklusu postoji pravilnost odljuštenja endometrija maternice koji ograničava trajanje i obilnost krvarenja. Strukturna stabilnost endometrija, jednakomjernost njegovih promjena te sinkrona hemostaza koja slijedi nakon odljuštenja funkcionalnog sloja bitni su za normalno krvarenje.<sup>5</sup>

Progesteron je važan za održavanje integriteta lizosoma te njegovim padom dolazi do njihove razgradnje i aktivacije citokina i enzima u stromi endometrija koji će aktivirati vazomotorne promjene (ishemiju) i degenerativne promjene (apoptozu).<sup>5</sup> Dolazi do razaranja i krvnih žila te se krv i fragmenti izljuštenog funkcionalisa odbacuju.

Promjene u lučenju hormona imaju direktan utjecaj na otpuštanje i aktivnost metaloproteinaza (MMP) te njihovih tkivnih inhibitora (TIMPs). Metaloproteinaze su važne u održavanju hemostaze, angiogeneze i razvoju endometrija (diferencijacija stanica, reguliranje proliferacije i decidualne transformacije endometrija). Njihova maksimalna ekspresija izražena je uoči menstruacije, dok za vrijeme proliferacijske i sekrecijske faze ostaje niska.<sup>7-9</sup> Pad progesterona inducira oslobađanje matriksa metaloproteinaza koje zajedno sa citokinima i litičkim enzimima pridonose destrukciji stanica, odljuštenju funkcionalnog sloja endometrija te krvarenju (menstruaciji).<sup>5</sup>

## 2.2. ABNORMALNA KRVARENJA IZ MATERNICE

Abnormalna (nenormalna) uterina krvarenja-NMK (engl. *abnormal uterine bleeding*-AUB) obuhvaćaju preobilna menstruacijska krvarenja (engl. *Heavy menstrual bleeding*-HMB), intermenstruacijska krvarenja (engl. *Intramenstrual bleeding*-IMB), probojna krvarenja (engl. *Breakthrough bleeding*-BTB), akutna i kronična krvarenja.<sup>4</sup> Prema FIGO-u dogovoreno je da se termin disfunkcijskog krvarenja iz maternice napusti te da se umjesto termina menoragija koristi HMB.

Akutna AUB zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju da bi se spriječio daljnji gubitak krvi jer dovode do hemodinamske nestabilnosti. Kronična NMK ne zahtijevaju hitnu intervenciju te se radi o krvarenjima koja su bila često zastupljena u proteklih 6 mjeseci, a obilježava ih nepravilnost u volumenu, pojavljivanju i trajanju. Akutna krvarenja mogu se javljati u sklopu kroničnih AUB, ali i samostalno. Intermenstruacijsko krvarenje zamjenjuje termin metroragija i javlja se unutar točno definiranih menstruacijskih ciklusa.<sup>10</sup> Često su povezana s disfunkcijom ovulacije, upalama cerviksa i endometrijskim polipima.<sup>4</sup>

HMB čine 50-60 % svih strukturnih i nestrukturnih krvarenja.<sup>4</sup> Oko 18-38% žena reproduktivne dobi ima iskustvo sa HBM, a prevalencija se povećava dolaskom menopauze.<sup>11</sup> U opisu preobilnih menstruacijskih krvarenja uzima se u obzir mišljenje žena o povećanom volumenu krvarenja za vrijeme menstruacije pri čemu ono utječe na njihovu fizičku, emocionalnu i socijalnu kvaliteta života.<sup>3</sup> Preobilna krvarenja povećavaju sklonost nedostatku željeza. Oko 63% žena ima dijagnosticiranu anemiju. Smatraju se najčešćim problemima u ginekologiji te rezultiraju povećanim korištenjem zdravstvenih usluga uključujući visoki postotak kirurških intervencija među kojima histerotomija čini 60%.<sup>4,12</sup>

Probojna krvarenja nastaju zbog relativnog manjka hormona. Do estrogenskog probojnog krvarenja (krvarenja zbog relativnog manjka estrogena) dolazi kod anovulacija i dugotrajnog rasta folikula, a slične su promjene i kod egzogene primjene estrogena. Kod loše funkcije žutog tijela i progesteronske kontracepcije dolazi do progesteronskog probojnog krvarenja (krvarenja zbog relativnog manjka progesterona).<sup>5</sup> Probojna krvarenja postala su značajan problem uvođenjem

hormonske kontracepcije.<sup>4,13</sup> Mogu se pojaviti i kod malapsorpcija, bolesti jetre, spolno prenosivih bolesti i trudnoće.<sup>4</sup>

## 2.3. KLASIFIKACIJA ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA

Budući da se prijašnjim terminima koji su opisivali AUB nije mogla objediniti dijagnostika i liječenje te nisu bila ni usporediva znanstvena istraživanja stvorila se potreba za novom klasifikacijom koju je uvela Svjetska udruga ginekologa i opstetričara (FIGO). Prvi klasifikacijski sustav iz 2007. godine definira karakteristike normalne i nenormalne menstruacije (učestalost, regularnost, trajanje i volumen) te se njegovim uvođenjem napuštaju termini poput hipermenoreje, menoragije, metroragije, oligomenoreje.

Drugi klasifikacijski sustav objavljen je 2011. godine i govori o mogućim uzrocima AUB.

Od ukupno 9 kategorija FIGO klasifikacijskog sustava PALM COEIN, prva 4 predstavljaju strukturalna AUB te mogu biti dokazana metodama slikovnog prikaza i/ili potvrđena patohistološki (Polipi, Adenomioza, Leiomiom i Malignitet/hiperplazija), a druge 4 kategorije ( Koagulopatija, Ovulacijska disfunkcija, Endometrijski poremećaji, Jatrogeni uzorci i Neklasificirani uzroci ) predstavljaju nestrukturalna AUB koja ne mogu biti vizualizirana već se do njih dolazi kliničkom procjenom zasnovanom na detaljno uzetoj anamnezi i fizikalnom pregledu ponekad popraćenom laboratorijskim nalazima.<sup>1,4</sup> Dopuna FIGO klasifikacijskom sustavu za AUB predstavljena je 2018. godine u kojoj je dodano intermenstrualno krvarenje i definirano nepravilno krvarenje kao krvarenja izvan 95 centile. AUB uzrokovana antikoagulacijskim lijekovima su premještena iz kategorije AUB-C U AUB-I. U AUB-N ubačena su još upalna bolest zdjelice, kronična bolest jetre i cervicitis.<sup>14</sup>

## 3. UZROCI ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA

### 3.1. POLIPI

Polipi su dobroćudni tumori lokaliziranog žljezdanog i stromalnog rasta koji mogu biti endocervikalni

ili endometrijski. Veličine su obično od nekoliko milimetara do 3 cm te ih dijelimo na pojedinačne ili multiple, sa širokom bazom ili pedunkulirajuće, a s obzirom na histološku sliku na funkcionalne i hiperplastične.<sup>5,15</sup> Prevalencija polipa je do 20% u žena od 30-50 godina.<sup>4</sup> Polipi su najčešće promjene vrata maternice u višerotkinja od 40 do 50 godina te se pojavljuju triput više od polipa endometrija.<sup>5</sup> Smatra se da je mehanizman njihova nastanka multifaktorski te da na razvoj polipa utječe pretilost, kasna menopauza, te primjena tamoksifena (selektivnog modulatora estrogenskih receptora).<sup>15</sup> Mogu biti asimptomatski, a i dovesti do nepravilnih uterinih krvarenja, obilnih menstrualnih krvarenja te krvarenja u sredini ciklusa.<sup>5</sup> Većina polipa perzistira, ako se ne liječe. Većinom su benigni, dok 1-3% maligno alterira.<sup>15</sup>

### 3.2. ADENOMIOZA

Adenomioza označuje prisutnost endometralne strome i žlijezda u miometriju, a najveća prevalencija je kod žena u perimenopauzi. Često dovode do produljenih menstrualnih krvarenja praćenih bolovima, iako je preko 30% pacijentica asimptomatsko.<sup>5</sup> Prema prikupljenim podacima adenomioza se javlja u 20-60% žena te je povezana sa starijom dobi.<sup>10</sup> Etiologija adenomioze još uvijek nije posve jasna, ali se pretpostavlja da povećana izloženost estrogenu ima važnost u razvoju bolesti. Obično se pojavljuje kod višerotkinja, žena sa ranom menarhom ( $\leq 10$  godina), kratkim menstrualnim ciklusom ( $\leq 24$  dana), povećanim indeksom tjelesne mase (BMI), te kod žena koje uzimaju oralnu hormonska kontracepcija (OHK).<sup>16</sup>

### 3.3. LEIOMIOMI

Leiomiomi (miomi, fibroidi) su benigni tumori miometrija koji zahvaćaju do 80% žena u 50-im godinama, iako se pojavljuju nerijetko i u mlađih žena. Unatoč visokoj prevalenciji, samo 20-30% žena razvije simptome. Tipični ginekološki simptomi koje uzrokuju mogu biti neplodnost, AUB/HMB i IMB što može dovesti do anemije zbog nedostatka željeza, pritiska i boli u zdjelici, urinarne inkontinencije i dismenoreje. Rizični faktori koji dovode do leiomioma su porast godina, pretilost, žene koje nisu rađale, pozitivna obiteljska anamneza, rasa (žene crne rase su pod povećanim

rizikom za razvoj leiomioma u mlađim godina).<sup>17</sup> Dije se na submukozne (s) koji ulaze u šupljinu maternice i ostale (o) koji ne kompromitiraju šupljinu maternice (AUB-Lsm, AUB-Lo). Submukozni miomi češće uzrokuju IMBs.<sup>4</sup> Najčešće su multipli i asimetrični, rijetko se pojavljuju pojedinačno. Mogu uzrokovati neplodnost u 3% pacijentica.<sup>5</sup>

### 3.4. MALIGNOST I HIPERPLAZIJA

AUB-M označuje krvarenja zbog premalignih intraepitelnih promjena endometrija ili zbog malignih promjena endometrija.<sup>4</sup> Incidencija se premalignih i malignih promjena endometrija povećava sa porastom indeksa tjelesne mase i pojavom dijabetesa. Hiperplazija i karcinom endometrija nastaju zbog neograničenog izlaganja estrogenu ( kronične anovulacije i egzogena upotreba estrogena).<sup>3</sup> Rizik za nastanak hiperplazije postoji već nakon 3 do 6 mjeseci trajanja anovulacije.<sup>4</sup> Dugotrajno uzimanje endogenih estrogena te liječenje tamoksifenom također povećava rizik nastanak hiperplazije endometrija. S obzirom na strukturne i citološke promjene, hiperplazija endometrija se dijeli na jednostavne hiperplazije (hiperplazija simplex), složene hiperplazije (hiperplazija complex), jednostavne hiperplazija s atipijama i složene hiperplazije s atipijama. Razvoj karcinoma kod hiperplazije simplex iznosi 1%, kod hiperplazije complex bez atipije 3%, a kod jednostavnih i složenim hiperplazija sa atipijama 8% i 29%.<sup>5</sup>

### 3.5. KOAGULOPATIJE

Koagulopatije bilo da su urođene ili stečene mogu uzrokovati kronična HMB. Najčešći poremećaj hemostaze koji nalazimo u 13% pacijentica je von Willebrandova bolest.<sup>18</sup> Kod žena sa poremećajem koagulacije često su zabilježena pojava modrica, epistaksa, a nerijetko i anemija.<sup>3</sup> Von Willebrandova bolest čini do 20% juvenilnih HMB.<sup>4</sup> U žena koje imaju trombocitopeniju ili mijelosupresiju uzrokovanu kemoterapijom također se javljaju AUB.<sup>3</sup> Postoje tri tipa von Willebrandove bolesti. Tip 1 i 2 nasljeđuju se autosomno dominantno, a tip 3 autosomno recesivno. Obično uzrokuju blaga do umjerena krvarenja sa pojavom modrica i krvarenja na površini sluznica. Tip 1 je najčešći oblik i do njega dolazi zbog nedovoljnog stvaranja von Willebrandovog faktora.



Klinička slika je uglavnom blaga. Tip 2 nastaje zbog defekta u strukturi von Willebrandovog faktora te predstavlja srednje težak oblik bolesti. Tip 3 je najteži oblik i nastaje kod osoba koja nema ili ima vrlo malo von Willebrandovog faktora.<sup>19</sup>

### 3.6. OVULACIJSKE DISFUNKCIJE

Ovulacijske disfunkcije uzrok su (40-70%) abnormalnih uterinih krvarenja.<sup>4</sup> Obuhvaćaju neredovite ili rijetke ovulacije koje mogu dovesti do izostanka menstruacije, ali u većini slučajeva dovode do nepravilnih krvarenja. Na ovulacijsku disfunkciju ukazuju menstruacije nepredvidive u duljini, volumenu i trajanju tijekom 4 mjeseca u proteklih 6 mjeseci.<sup>3</sup> Anovulacije se najčešće javljaju u ranim reproduktivnim godinama i u perimenopauzi.<sup>20</sup> Oko 5 godina prije menopauze učestalost ovulacijskih ciklusa iznosi oko 50-60%, a 6 mjeseci prije menopauze postoji samo 5% ovulacijskih ciklusa.<sup>21</sup> Epizode krvarenja variraju od blagih i rijetkih krvarenja koja traju 2 i više mjeseci do epizoda HMB koja zahtijevaju intervenciju. Neredovite ovulacije dovode do kontinuiranog lučenja estrogena te izostaje oponirajuće djelovanje progesterona što dovodi do hipertrofije i hiperplazije endometrija te posljedično nepravilnih krvarenja. Iako ne postoji točno jasan uzrok, ovulacijska disfunkcija može se pojaviti kod sindroma policističnih jajnika, hipotireoze, hipreprolaktinemije, pretilosti, naglog gubitka na težini, stresa i anoreksije.<sup>20</sup>

### 3.7. ENDOMETRIJSKI POREMEĆAJI

Obuhvaćaju abnormalna uterina krvarenja do kojih vjerojatno dolazi zbog primarnog poremećaja endometrija, odnosno smanjene lokalne produkcije vazokonstriktora, pojačane lokalne produkcije vazodilatacijskih prostagladina, ubrzane lize endometrijskih ugrušaka te abnormalnosti u lokalnom inflamatornom odgovoru.<sup>1</sup> Endometrijski poremećaji su vrlo vjerojatno uzrok AUB u žena sa normalnim ovulacijskim ciklusima bez strukturnih promjena i dokaza o postojećoj koagulopatiji. Povećan inflamatorni odgovor ili neispravno obnavljanje tkiva endometrija može pridonijeti kroničnom HMB.<sup>3</sup> Poremećaji endometrija mogu dovesti i do intermenstrualnih krvarenja, produljenog trajanja i/ili povećanog volumena menstrualnog krvarenja.<sup>1</sup>

### 3.8. JATROGENI UZROCI

AUB mogu biti uzrokovana i jatrogenim uzrocima kao što su primjena intrauterinih uložaka i farmakoloških agensa koji imaju izravan učinak na endometrij, ometaju mehanizme zgrušavanja krvi te utječu na sustavnu kontrolu ovulacije.<sup>1</sup> Prema nadopunama FIGO klasifikacije iz 2018. godine antikoagulansi su premješteni iz AUB-C kategorije u AUB-I.<sup>14</sup> Najčešći uzrok AUB su hormonska terapija (OHK, intramuskularni, intrauterini i subdermalni kontraceptivi) koji mogu uzrokovati probojna krvarenja (BTB). Lijekovi poput tricikličkih antidepresiva mogu pridonijeti poremećajima ovulacije i uzrokovati AUB, djelujući putem metabolizma dopamina i povećavanja razine prolaktina. Antikoagulacijski lijekovi (varfarin, heparin, direktni oralni antikoagulacijski lijekovi) mogu uzrokovati HMB, produljena menstrualna krvarenja i postmenopauzalna krvarenja.<sup>20</sup> Većina krvarenja su probojna krvarenja koja nastaju kod terapijske egzogene primjene gonadalnih steroida te su ona česta u prvih 3-6 mjeseci primjene intrauterinog sustava s levonorgestrelom (LNG-IUS).<sup>1</sup>

### 3.9. NEKLASIFICIRANI UZROCI

Pod neklasificirane uzroke pripadaju vrlo rijetki ili nedovoljno definirani entiteti kao što su venske malformacije, hipertrofija endometrija, kronični endometritis i isthmocela koja je često povezana sa porodima carskim rezom.<sup>1,14</sup>

## 4. DIJAGNOSTIKA ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA

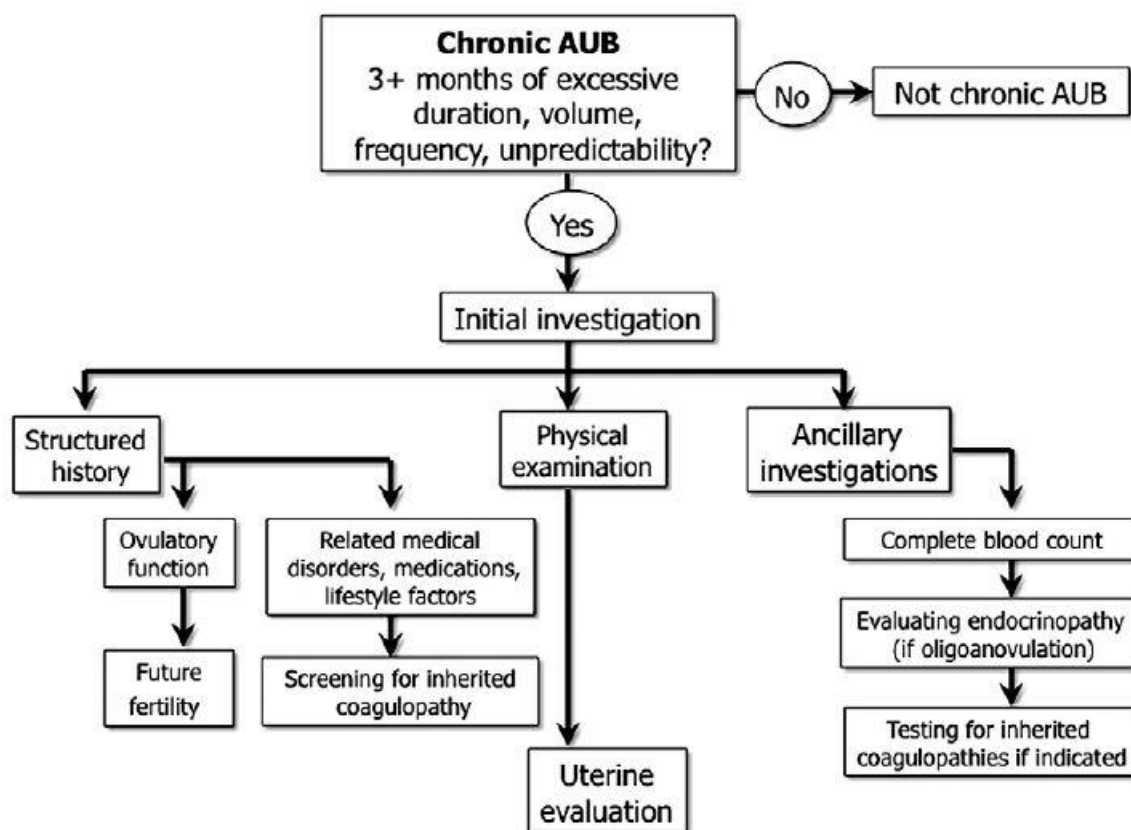
Žena koja se prezentira s abnormalnim uterinim krvarenjem može imati jedan ili više uzroka koji mogu pridonijeti nastanku simptoma. Prije svake dijagnostičke obrade žena u reproduktivnoj dobi, bilo da se ona prezentira akutnim ili kroničnim krvarenjem, bitno je isključiti trudnoću. Važno je razlučiti da žena krvari iz cervikalnog kanala, a ne iz drugog mjesta kao što su rodnica, vulva, perineum ili perianalna regija. Trudnoća se potvrđuje testiranjem urina ili seruma na prisutnost hormona trudnoće-  $\beta$ HCG. Dijagnostički postupci ovise o hemodinamskoj stabilnosti žena, odnosno postojanju akutnog ili kroničnog krvarenja.<sup>1</sup>

Za određivanje obilnosti krvarenja služimo se subjektivnom i objektivnom procjenom. Subjektivna prosudba obuhvaća broj dnevno korištenih sanitarnih uložaka (više ili manje od 8) i procjeni količine ugrušaka u sekretu.<sup>21</sup> Broj dana trajanja krvarenja može se povezati sa ukupnom obilnosti krvarenja.<sup>22</sup> U objektivna/polubijektivna mjerenja uključujemo: utvrđivanje anemije (određivanje hemoglobina, hematokrita, Fe, feritina i dr.), metodu određivanja hematina i vaganja uložaka, picorial blood loss assesment-PBAC (100 bodova = 80ml) i uvid u menstrualni kalendar.<sup>4</sup> Za HMB (menoragiju) važan je gubitak krvi veći od 80ml, te razina hemoglobina niža od 80g/L. Normalna razina hemoglobina ne isključuje menoragiju, a za dijagnostiku bitan je i uvid u broj trombocita.<sup>4</sup>

Općenito postupak procjene pacijenata sa akutnim AUB sastoji se od brzog utvrđivanja kliničke slike pacijentice radi određivanja težine bolesti, utvrđivanja najvjerojatnije etiologije krvarenja i odabira najprikladnijeg načina liječenja. Na početku bitno je prepoznati znakove hemodinamske nestabilnosti i hipovolemije. Ukoliko je pacijentica hemodinamski nestabilna potrebno je postaviti venski put i nadoknaditi tekućinu i faktore zgrušavanja krvi. Nakon stabilizacije pacijentice sljedeći korak je utvrđivanje etiologije samog krvarenja kako bismo mogli dati najbolju terapiju, a to postizemo uzimanjem anamneze, ginekološkim pregledom te po potrebi laboratorijskim i slikovnim pretragama.<sup>23</sup>

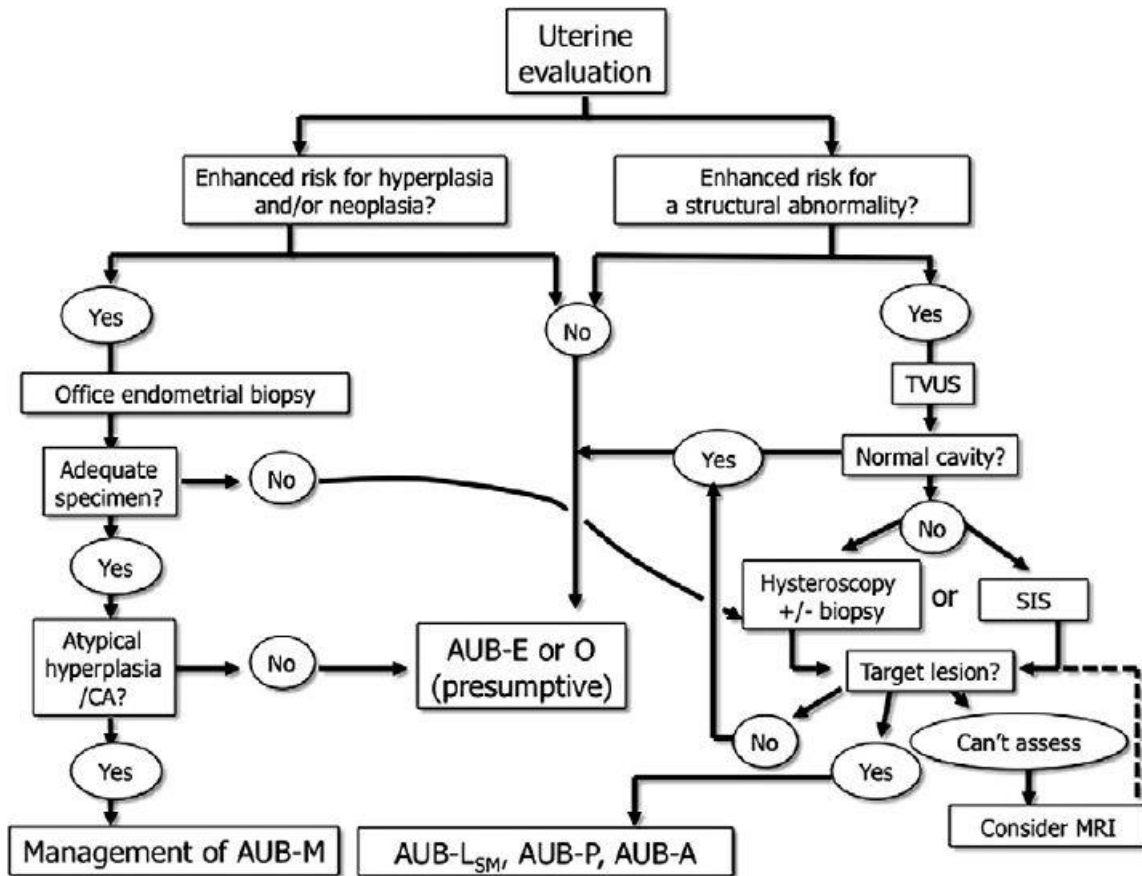
Početna obrada pacijentice sa kroničnim AUB slična je obradi pacijentice sa akutnim AUB te obuhvaća anamnezu, ginekološki pregled i laboratorijske testove (test urina na trudnoću, kompletnu krvnu sliku i određivanje hormona štitnjače).<sup>24</sup> Dokazi koji upućuju na poremećaje ovulacije zahtijevaju endokrinološke pretrage, a pozitivan screening na koagulopatije ukazuje na potrebu za odgovarajućom hematološkom obradom. Kompletna krvna slika bi se trebala napraviti svim ženama sa obilnim menstrualnim krvarenjem. Ukoliko početna procjena upućuje na niski rizik od koagulopatija, strukurnih i malignih/premalignih promjena može se pretpostaviti da pacijentice imaju ABU-E ili ABU-O te im se može ponuditi odgovarajuća terapija. Ukoliko postoji povećan rizik za hiperplaziju/malignost endometrija treba se napraviti histeroskopija i biopsija endometrija. Kod

strukturnih abnormalnosti potrebno je učiniti transvaginalni ultrazvuk, a može se napraviti i histeroskopija i sonohisterografija.<sup>14</sup> Kod žena sa akutnim i kroničnim krvarenjem trebali bi se napraviti i laboratorijski testovi za otkrivanje nedostatka željeza, serumski feritin te izmjeriti serumske razine hemoglobina i hematokrita.<sup>14</sup>



Slika 1. Algoritam dijagnostičkih postupaka za kronično AUB

(prema: Munro M i sur. Int J Gynaecol Obstet. 2018 143(3):393–408)<sup>14</sup>, uz dopuštenje (International Journal of Gynecology & Obstetrics)



Slika 2. Algoritam za dijagnostičku procjenu maternice

(prema: Munro M i sur. Int J Gynaecol Obstet. 2018 143(3):393–408)<sup>14</sup>, uz dopuštenje (International Journal of Gynecology & Obstetrics)

#### 4.1. ANAMNEZA

Anamnezom saznajemo informacije o frekvenciji, regularnosti, trajanju i volumenu menstrualnog krvarenja. Normalna menstrualna krvarenja ciklički se ponavljaju svakih 24 do 38 dana, u trajanju do 8 dana. U opisivanju frekvencije menstrualnih krvarenja koristimo se terminima kao što su amenoreja, često i rijetko krvarenje. Ako izostane menstruacija radi se o amenoreji. Česta menstrualna krvarenja pojavljuju se u vremenu kraćem od 24 dana, a rijetka u vremenu duljem od 38 dana. Ako krvarenja traju dulje od 8 dana govorimo o produljenim menstrualnim krvarenjima. Volumen krvarenja je teže izmjeriti, a menstruacije mogu biti obilne, normalne i oskudne. Obilna menstrualna krvarenja su definirana kao prekomjeran gubitak krvi koji utječe na kvalitetu života pacijentice, te nam je pritom njen subjektivan doživljaj krvarenja važan prilikom uzimanja anamneze. Intermenstrucijska krvarenja pojavljuju se između predvidljivih menstruacijskih ciklusa. Probojna krvarenja su neplanirana krvarenja koja se javljaju kod hormonske neravnoteže, a osobito su povezana sa uzimanjem hormonske kontracepcije.<sup>20</sup>

Anamnestički je važno saznati ukoliko je pacijentica bila izložena psihičkim i fizičkim stresovima, naglim promjenama na težini, poremećaju prehrane te da li od prije boluje od dijabetesa, bolesti jetre i štitnjače. Važno je dobiti informacije i o uzimanju hormonskih preparata, antikoagulansa, psihofarmaka i uterinih kontracepcijskih uložaka. Žene koje su dulje liječene estrogenima i tamoksifenom pod većim su rizikom za nastanak hiperplazija endometrija.<sup>5</sup>

Također bitno je utvrditi da li je krvarenje anovulacijsko ili je krvarenju prethodila ovulacija. Ovulacijska krvarenja su najčešće redovita uz predovulacijsku bol i premenstrualne tegobe. Anovulacijska krvarenja su nepravilna krvarenja gdje izostaju klinički znakovi ovulacije i redovitost pojavljivanja menstruacije.<sup>21</sup>

U obzir bi se trebale uzeti i kongenitalne i stečene koagulopatije. Najčešća među njima je von Willebrandova bolest, a česte su i trombocitopenije.

U probiru na koagulopatije važne su nam informacije o:

- obilnijim krvarenjima (postrauma, postoperativno, nakon poroda)
- pojavi anemije zbog nedostatka željeza
- primanju transfuzija
- korištenju lijekova koji predisponiraju nedostatak vitamina K
- poremećajima štitnjače, bolesti bubrega i jetre
- krvarenjima iz sluznica (epistaksa i krvarenje iz gingiva)
- prisutnosti petehija i ekhimoza
- preobilna krvarenja i intermenstrualna krvarenja <sup>10</sup>

Kod žena starijih od 45 godina, pretilih pacijentica i žena koje boluju od sindroma policističnih jajnika potrebno je isključiti hiperplaziju i karcinom endometrija.<sup>25</sup>

## 4.2. OPĆI I GIKEOLOŠKI PREGLED

Klinički opći status obuhvaća mjerenje tjelesne visine i težine, krvnog tlaka, izračun indeksa tjelesne mase (BMI).<sup>21</sup> Pretilost, akne, hirsutizam i akantozna nigricans mogu biti znakovi sindroma policističnih jajnika (PCOS) i dijabetesa melitusa. PCOS je povezan sa povišenom razinom estrogena i androgena te dovodi do anovulacija.<sup>26</sup> Štitnjaču je potrebno palpirati te utvrditi ukoliko postoji uvećanje štitnjače ili noduli.<sup>27</sup> Hipertireoza dovodi do nepravilnih ciklusa te amenoreje i oskudnog i dugog krvarenja. Hipotireoza u 23.4% slučajeva dovodi do oligomenoreje i produženog krvarenja. Sa anovulacijom često se povezuje povećan indeks tjelesne mase ili nagli gubitak na težini. Potrebno je obratiti pozornost na prisutnost galaktoreje, ekhimoza, petehija i hematoma.<sup>21</sup> Galaktoreja je povezana sa povišenim razinama prolaktina i može uzrokovati amenoreju.<sup>26</sup> Pojavljivanje hematoma i petehija ukazuje na koagulopatije.<sup>1</sup> Ginekološki pregled sastoji se od pregleda u spekulima i bimanualnog pregleda.

Ginekološkim pregledom potrebno je obuhvatiti pregled:

- Perieuma (svježe laceracije, ostale promjene)
- Vanjskog spolnog sustava
- Vestibuluma (vanjsko ušće mokraćne cijevi, stanje himena i himenalnog otvora)
- Rodnice (iscjedak, boja, tonus i izgled stijenke, prisutnost oštećenja)
- Cerviksa (oštećenja, konzistencija, mobilnost, oblik)
- Maternice (položaj, pokretljivost, veličina, površina, konzistencija)
- Napraviti rektovaginalni i digitorektalni pregled (pojava okultnog krvarenja).<sup>5</sup>

Postoje spekulumi u različitim veličinama, ali je najbolje uzeti najveći koji ne izaziva nelagodu i bol, jer se njime postiže bolja preglednost rodnice i vrata maternice. Može se uočiti količina, boja i konzistencija sluzi. Od 7. dana folikularne faze dolazi do stvaranja sve jače cervikalne sluzi pod utjecajem porasta estradiola. Sluz postaje obilna, prozirna i elastična od 3. do 4. dana prije ovulacije.<sup>5,28</sup>



Potrebno je uočiti boju rodnice, ukoliko postoje oštećenja te otkriti svaku tvorbu koja se tu može nalaziti. Cerviks mora biti dobro vidljiv te se treba opisati njegov izgled i uočiti ako postoje laceracije ili suspektna područja. Nakon pregleda u spekulima započinje se bimanualnim pregledom te se trebaju ispalpirati sve strukture dok se ne pronađe vrat maternice. Potrebno je utvrditi veličinu, površinu i pokretljivost maternice. Nakon toga treba ispalpirati i adneксе te uočiti svaku promjenu na njima, veličinu eventualno tumora, njegovu površinu i konzistenciju.<sup>5</sup> U daljnoj obradi može se napraviti screening na spolno prenosive bolesti (gonoreja i klamidija), te kolposkopijom i PAPA testom isključiti patologiju vrata maternice. Displazija vrata maternice rijetko uzrokuje AUB, ali može biti povezana sa postkoitalnim krvarenjem.<sup>26</sup>

#### 4.3. SLIKOVNE PRETRAGE I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Danas se ultrazvuk (UZV) smatra prvim izborom u diferencijalnoj dijagnostici i evaluaciji abnormalnih uterinih krvarenja.<sup>4</sup> Obojeni i pulsirajući dopler dodan konvencionalnom ultrazvuku omogućuje prikaz prokrvljenosti organa male zdjelice što pridonosi dijagnostici patoloških tvorbi. Ultrazvuk se pokazao koristan u dijagnostici: anovulacijskih krvarenja i poremećaja ciklusa, poremećaja endometrija, polipa, adenomioza i mioma.<sup>4</sup> Transvaginalnim ultrazvukom najlakše se prikazuje maternica koja je oštro ograničena od ostalih struktura. Miometrij se na ultrazvuku prikazuje kao homogen slab do umjereno jak odjek, a endometrij kao jak odjek te njegova ehogenost i debljina ovise o fazi menstrualnog ciklusa. Ukoliko je moguće, mjerenje endometrija treba obaviti neposredno nakon menstrualnog krvarenja ili nakon primjene progesterona u perimenopauzalnih žena.<sup>5</sup> U folikularnoj fazi endometrij je debljine od 3 do 11 mm, hipoehogen je te poprima tzv. trolinijski oblik. U sekrecijskoj fazi debljina endometrija iznosi od 10 do 14 mm te ga karakterizira ravnomjerna ehogenost, a u menstrualnoj fazi izgled je promjenjiv i ovisi o količini koaguluma i krvi unutar kavuma uterusa, a listovi su prikazani kao tanke hiperehogene linije.<sup>4,5</sup> U slučaju debljine veće od 6 mm u postmenopauzalnih žena bez krvarenja, potrebna je daljnja analiza transvaginalnim obojenim doplerom, te patohistološka analiza. Većina se polipa može uočiti transvaginalnim ultrazvukom te se prikazuju kao žarišne ili difuzne nepravilnosti endometrija.<sup>5,29</sup> Definitivna dijagnostika adenomioze može se postaviti samo nakon patohistološke analize, iako na adenomiozu nas može navoditi i ranije učinjen pregled ultrazvukom i magnetnom rezonancom.<sup>20</sup> Difuzno uvećana maternica sa nepravilnim

hipoehogenim zonama unutar miometrija sugerira na adenomiozu.<sup>5</sup> Karakterističan ultrazvučni nalaz koji upućuje na adenomiozu obuhvaća: asimetrično zadebljanje miometrija, ciste unutar miometrija, hiperehogeni otoci, akustične sjene u obliku lepeze, naglašena vaskulatura unutar hipertrofičnog miometrija i nepravilna i prekinuta zona spajanja.<sup>14</sup> Za primarnu kategorizaciju leiomioma koristi se transvaginalni i abdominalni ultrazvuk kojim utvrđujemo njihovu prisutnost i broj. U sekundarnoj klasifikaciji važno je utvrditi kompromitira li se šupljina maternice ili ne, te se prema tome miomi dijele na submukozne i ostale. Za sekundarnu klasifikaciju leiomioma bitno je izvođenje neke kombinacije transvaginalnog ultrazvuka, sonohisterografije, histreoskopije i magnetne rezonance. Ako su identificirani tipovi leiomioma 0,1,2 i 3 tada oni upućuju na Lsm, a ako su pronađeni tipovi 4,5,6,7 i/ili 8 govorimo u ostalim (Lo) leiomiomima.<sup>14</sup> Obojeni i pulsirajući dopler uz transvaginalnu ultrazvučnu pretragu bitan je u dijagnostici malignih promjena te pokazuje visoku osjetljivost. Transvaginalni ultrazvuk često je prvi izbor u dijagnostici karcinoma endometrija zbog svoje dostupnosti, isplativosti i visoke osjetljivosti.<sup>30</sup> Ako se na ultrazvuku utvrdi endometrij debljine veće od 7 do 10 mm, hiperehogene strukture, nejasnih granice s miometrijem ili prisutnost veće količine tekućeg sadržaja potrebno je napraviti fraktioniranu kiretažu.<sup>5</sup> Kod dijagnoze hiperplazija endometrija potrebno je uz anamnezu i ginekološki pregled učiniti i histeroskopiju s ciljanom biopsijom i fraktioniranu kiretažu.<sup>5</sup> U žena koje su teže od 90 kg, a prezentiraju se abnormalnim uterinim krvarenjem potrebno je napraviti biopsiju endometrija (histeroskopija, kiretaža i sonobiopsija).<sup>4</sup> Budući da je starija dob rizični faktor za razvoj karcinoma endometrija, ženama starijima od 45 godina radi se biopsija endometrija. Mladim ženama radi se biopsija endometrija ako su bile dugotrajno izložene estrogenu, ukoliko liječenje nije uspjelo te ako krvarenja perzistiraju.<sup>25</sup>

Hormonska dijagnostika važna nam je prilikom dijagnostike sindroma PCOS, dokazivanja ovulacije, utvrđivanja funkcije štitnjače i žutog tijela te dokaza hiperprolaktinemije. Mogu se ordinirati serumske pretrage beta-HCG-a, progesterona u fazi žutog tijela, estradiola, estrona, FSH, LH, androgena, IGF-1, inzulinske rezistencija, PRL-a, fT4, TSH.<sup>4</sup> Kod svake žene sa abnormalnim uterinim krvarenjem potrebno je napraviti KKS te odrediti serumsku razinu željeza i nezasićenog i ukupnog kapaciteta vezanja željeza (UIBC i TIBC), kako bi mogli utvrditi postojanje anemije. U dijagnostici AUB-C bitno je uz inicijalni anamnestički screening, provesti i inicijalni laboratorijski screening koji obuhvaća

mjerenje broja trombocita, protombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTT) i fibrinogen. U dijagnostici von Willebrandove bolesti mjeri se ristocetin-kofaktorska aktivnost.<sup>14</sup> Ukoliko se sumnja na cervicitis i zdjeličnu upalnu bolest (PID) potrebno je napraviti kulturu uzročnika.<sup>26</sup>

## **5. LIJEČENJE ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA**

Liječenje abnormalnih uterinih krvarenja ovisi o uzrocima i jačini krvarenja, hitnosti, dobi, reproduktivnoj želji, kormobiditetima, nuspojavama i cijeni.<sup>29</sup> Liječenje se uglavnom sastoji od medikamentnog, kirurškog liječenja i općih mjera.<sup>4</sup> U opće mjere ulazi postizanje optimalne tjelesne težine (mršavljenje, debljanje), korekcija poremećaja hranjenja, prekid pušenja, izbjegavanje stresa i izbjegavanje prekomjerne tjeleovježbe.

### **5.1. LIJEČENJE AKUTNIH ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA**

Kod akutnih AUB glavni je cilj uspostaviti kontrolu nad trenutnom epizodom preobilnog krvarenja (postaviti venski put, hemodinamski stabilizirati pacijenticu) te smanjiti gubitak menstrualne krvi u sljedećim epizodama menstrualnog krvarenja. Hormonsko medikamentno liječenje smatra se prvim izborom kod akutnih AUB ukoliko pacijentica ne boluje od koagulopatija. Mogućnosti liječenja uključuju visoke doze estrogena, kombiniranu oralnu hormonsku kontracepciju, analoge GnRH, selektivne modulatore progesteronskih receptora, oralne progestagene ili hormonske intrauterine uloške.<sup>4,23</sup> Estrogene koristimo u visokim dozama per os ili parenteralno te su oni prvi izbor u dugotrajnim i obilnim AUB. Utječu na brzu stabilizaciju endometrija, stabiliziraju lizosome te imaju djelovanje i na lokalne čimbenike koagulacije.<sup>5</sup> U slučaju neuspjeha medikamentne terapije primjenjuje se kirurško liječenje.<sup>31</sup> Akutna krvarenja trebala bi biti zaustavljena u roku od dva dana te se treba nastaviti medikamentnom terapijom kroz više tjedana.<sup>4</sup> Estrogenima se u pravilu krvarenja zaustave u prva 24 sata, a ukoliko njihov učinak izostane, povisujemo dozu. Zatim se estrogeni daju u sniženoj dozi 7-14 dana te se nastavlja gestagenima ili kombinacijom estrogena i gestagena do 4 tjedna.<sup>5</sup> Od mogućih kirurških postupaka služimo se intrakavitarnom tamponadom pomoću Foleyevog katetera, embolizacijom uterine arterije, dilatacijom i kiretažom sa histeroskopom te

histerotomijom. Postupci poput embolizacije uterine arterije i ablacije endometrija mogu uzrokovati subfertilnost žena.<sup>10</sup> Dezmopresin primijenjen intravenski, potkožno ili intranazalno koristi se kod akutnih AUB uzrokovanih prije svega von Willebrandovom bolesti (tip 1 i tip 2), a može se koristiti i kod nasljednih poremećaja trombocita, hemofilije A i disfunkcije trombocita u uremičnih bolesnika.<sup>32</sup> Intravenski estrogene korisni su u terapiji akutnih AUB kod adolescentica sa koagulopatijama. Visoke doze estrogena (npr. IV Premarin 25-40 mg svakih 4 sata do 48 sati) potiču regeneraciju endometrija, povećavaju razinu koagulacijskih faktora i adheziju trombocita.<sup>18</sup>

## 5.2. LIJEČENJE KRONIČNIH ABNORMALNIH UTERINIH KRVARENJA

Kod kroničnih krvarenja imamo dovoljno vremena za postavljanje dijagnoze te prema utvrđenom uzroku određujemo učinkovitu i dugotrajnu terapiju.<sup>5</sup>

Prije odluke o terapiji za kronična AUB bitno je uzeti u obzir želje pacijentice za reprodukcijom ili kontracepcijom. Mogućnosti dugotrajnog liječenja uključuju primjenu progestagena ciklički od 12 do 14 dana/per os, kombiniranih pilula, progestagena kontinuirano 21 dan, intrauterinog sustava s levonorgestrelom (LGN-IUS) i nesteroidne protupalne lijekove (NSAID).<sup>4</sup> Gestageni imaju povoljan učinak na endometriju i AUB ako su ranije bili primijenjeni estrogene. Nakon prestanka uzimanja gestagena dolazi do prijelomnog krvarenja. Gestageni su snažniji od prirodnog progesterona te oponašaju sve njegove učinke na endometriju.<sup>5</sup> Kod odabira gestagena trebamo uzeti u obzir nuspojave, štetne metaboličke učinke i androgene efekte kao što su porast tjelesne mase te pojačano lučenje lojnih žlijezdi što rezultira stvaranjem akni.<sup>5,33</sup> S obzirom na nuspojave najbolje je koristiti prirodne progestagene poput didrogesterona i mikroniziranog progesterona.<sup>4</sup> Progestageni mogu dovesti i do probojnih krvarenja budući da dovode do fragilnosti žila i atrofije endometrija.<sup>4,34</sup>

Na temelju klasifikacije PALM-COEIN za etiologiju kroničnih krvarenja dolje su navedene mogućnosti liječenja za svaku kategoriju :

### 5.2.1. AUB-P

Polipi se liječe ambulantno te se provodi polipektomija. Cilj kirurškog uklanjanja polipa je liječenje pridruženih simptoma poput AUB i subfertilnosti, a omogućuje nam i slanje tkiva na histološku

analizu. Histeroskopska polipektomija se pokazala uspješnom u poboljšanju simptoma AUB u čak 75% slučajeva kod žena u perimenopauzi i postmenopauzi.<sup>35</sup> Iako se hormonalna terapija koristi u liječenju menstrualnih tegoba povezanih sa polipima, nedostaje dokaza koji bi podupirali njihovo medikamentozno liječenje.<sup>15</sup>

### 5.2.2. AUB-A

Adenomioza se liječi kirurški, a histerektomija je metoda izbora ukoliko žena više ne želi rađati. Uterini uložak koji oslobađa gestagene (LNG-IUD MIRENA) povoljno djeluje u liječenju adenomioze. Od ostalog medikamentnog liječenja koristimo kombiniranu hormonsku kontracepciju (KOK), analoge GnRh i gestagene. Hormonalna terapija pomaže kod dismenoreje i smanjuje volumen menstrualnog krvarenja. Kirurško liječenje osim histerektomije uključuje: laparoskopsku elektrokoagulaciju, eksciziju zahvaćenog miometrija, embolizaciju uterine arterije te fokusirani ultrazvuk visokog inteziteta.<sup>10</sup> Kirurške intervencije kombinirane sa postoperativnim medikamentoznim liječenjem pokazale su se uspješnijim od samog kirurškog liječenja.<sup>36</sup>

### 5.2.3. AUB-L

Leiomiomi (miomi, fibromi) liječe se medikamentno i kirurški. Oko 30% pacijentica zahtijeva liječenje zbog simptoma pridruženih miomima uključujući i AUB.<sup>37</sup> KOK i egzogeni progestini mogu ublažiti simptome HMB, ali nisu dovoljno učinkoviti u dugotrajnoj terapiji mioma. LNG-IUD se pokazao učinkovitim u smanjivanju volumena krvarenja. Analozni GnRH imaju dobro djelovanje u liječenju leiomioma jer dovode do amenoreje te znatno olakšavaju simptome leiomioma, ali dugotrajna primjena analoga GnRH se ne preporuča budući da dovode do smanjenja gustoće kostiju, mialgija, atalgija i simptoma menopauze.<sup>10</sup> U slučaju neuspjelog medikamentnog liječenja, nastavlja se sa kirurškim intervencijama. Kirurški pristup ovisit će o broju i veličini leiomioma i reproduktivnim željama pacijentice.<sup>37</sup> Za submukozne miome najbolja terapijska mogućnost je histeroskopska miomektomija.<sup>20</sup> Embolizacija uterine arterije dovodi do smanjenja veličine mioma uzrokujući avaskularnu nekrozu. Oko 90% žena ima poboljšanje AUB do 3 mjeseca od kirurškog zahvata. Miomektomija je dobar kirurški izbor za žene koje žele očuvati reproduktivnu sposobnost.<sup>24</sup>

#### 5.2.4. AUB-M

Malignost i hiperplazija mogu se liječiti kirurški sa ili bez adjuvantne terapije te progestagenima. Endometrijska hiperplazija liječi se ovisno o dobi pacijentice te stupnju hiperplazije. U žena do 40 godina liječenje je najčešće konzervativno, te se primjenjuju progestageni.<sup>5</sup> Sistemska i lokalna primjena progestagena pokazala je u 75-90% slučajeva regresiju hiperplazije endometrija bez atipija.<sup>38</sup> U liječenju koristimo i frakcioniranu kiretažu te kod hiperplazija bez stanične atipije nije nužno daljnje liječenje. Ukoliko nakon frakcionirane kiretaže dođe do ponovnog abnormalnog krvarenja može se nastaviti sa liječenjem medroksiprogesteronom acetatom (Provera) tijekom 10 dana u drugoj polovici ciklusa ili primijeniti oralna kontracepcijska sredstva najmanje 6 mjeseci. Složene hiperplazije sa atipijom mogu se liječiti visokim dozama progesterona kod mladih žena koje žele sačuvati fertilitet. Kod žena u peri- i postmenopauzi s složenom hiperplazijom i staničnom atipijom izbor liječenja je abdominalna histerektomija. Dokazani karcinomi endometrija liječe se kirurški uz adjuvantnu terapiju, te se izvodi laparotomija kako bi se moglo što točnije odrediti stadij bolesti i proširenost.<sup>5</sup>

#### 5.2.5. AUB-C

Koagulopatije mogu se liječiti traneksamičnom kiselinom (TA) i dezmozopresinom (DDAVP). TA je dobar terapijski izbor kod AUB osobito u adolescentnoj dobi. DDAVP je V2 analog vazopresina (antidiuretskog hormona). Povišuje koncentraciju von Willebrandovog faktora (vWF) u plazmi te povećava adheziju trombocita i još nepoznatim mehanizmom skraćuju trajanje i volumen krvarenja. Često se koristi kod adolescentica koje boluju od tip 1 von Willebrandove bolesti i hemofilije kao i kod disfunkcije trombocita. Od hormonalne terapije koristimo intravenske estrogene, KOK i LNG-IUD. Kirurške intervencije ovise o hemodinamskoj stabilnosti pacijentice, volumenu krvarenja i uspjehu medikamentnog liječenja. Ablacija endometrija se pokazala uspješnom u smanjenju menstrualnog krvarenja kod pacijentica sa von Willebrandovom bolesti i nedostatka koagulacijskog faktora VII, ali bi se trebala izbjegavati kod mlađih žena koje žele očuvati sposobnost reprodukcije.<sup>18</sup>

#### 5.2.6. AUB-O

Kod ovulacijski poremećaja prvi je izbor medikamentna terapija, a u slučaju neuspjeha medikamentne terapije nastavlja se sa kirurškim liječenjem. Od hormonalne terapije može se koristiti

KOK, gestageni, LNG-IUD, medroksiprogesteron acetat i NSAID. Od kirurških intervencija može se koristiti endometrijska ablacija. Dugotrajne komplikacije endometrijske ablacije uključuju stvaranje sinehija i stenozu vrata maternice. Iako se endometrijska ablacija koristi u liječenju AUB, treba biti oprezan kod pacijentica sa čimbenicima rizika za razvoj malignosti endometrija jer ablacija endometrija povećava rizik za kasniju dijagnozu karcinoma endometrija.<sup>10</sup>

#### 5.2.7. AUB-E

U liječenju endometrijskih poremećaja koristimo se NSAID, traneksamičnom kiselinom, KOK, LNG-IUD i endometrijskom ablacijom.<sup>3</sup> Za HMB primjenjuju se najčešće KOK, NSAID, gestagene i traneksamična kiselina u kombinaciji sa kirurškim intervencijama kao što su endometrijska ablacija i histerektomija. Chlamydia trachomatis ili infekcije ureaplazmom mogu imati ulogu u nastanku endometritisa tako da je bitno nakon provedenih staničnih kultura, započeti sa odgovarajućim antibiotskim liječenjem.<sup>20</sup>

#### 5.2.8. AUB-I

Liječenje jatrogenih uzroka abnormalnih uterinih krvarenja trebalo bi biti usmjereno na temelju lijekova koji su doveli do krvarenja. AUB-I obično nestane nakon prestanka uzimanja lijekova koji su ga uzrokovali.<sup>3</sup> Ako se sumnja da je određena metoda kontracepcije pridonijela nastanku AUB, liječenje se usmjerava na alternativne metode kontracepcije poput upotrebe LNG-IUD, KOK ( u mjesečnim ili produljenim ciklusima) ili korištenjem sistemskih progestina. Terapija se treba prilagoditi reproduktivnim željama pacijentice i komorbiditetima.

#### 5.2.9. AUB-N

Kod neklasificiranih uzroka liječenje usmjeravamo prema određenom uzroku. Za liječenje endometritisa koristimo se antibiotcima, a kod atriovenskih malformacija primjenjuje se embolizacija.

## 6. ZAKLJUČAK

Abnormalna uterina krvarenja su čest problem u ginekologiji koja znatno smanjuju kvalitetu života žene. Budući da se prijašnjim terminima nije mogla objediniti dijagnostika i liječenje stvoren je klasifikacijski sustav PALM-COEIN (polip, adenomioza, leiomiom, malignost i hiperplazija, koagulopatija, ovulacijski i endometrijski poremećaji, iatrogeni uzroci i neklasificirani uzroci) koji je zasnovan na uzrocima abnormalnih uterinih krvarenja.

Dobro provedena dijagnostička obrada, kojom se može ustanoviti pravi uzrok abnormalnih uterinih krvarenja, otvara put uspješnom liječenju pacijentica. Nakon procjene hemodinamske stabilnosti žene, anamnestički je važno saznati o frekvenciji, regularnosti, trajanju i volumenu krvarenja te pomoću daljnjeg dijagnostičkog postupaka (opći i ginekološki pregled, slikovne i laboratorijske pretrage) klasificirati uzroke abnormalnog uterinog krvarenja. Prednost pri zbrinjavanju nestrukturnih abnormalnih krvarenja daje se medikamentnom liječenju, dok se kirurške intervencije češće koriste kod strukturalnih abnormalnih krvarenja. U slučaju neadekvatnog odgovora na medikamentno liječenje nestrukturalnih abnormalnih krvarenja, nastavlja se sa kirurškim intervencijama.



## **7. ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc.Marini Šprem Goldštajn na njezinoj pristupačnosti i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tokom cijelog studija.

## 8. LITERATURA

1. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3–13.
2. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012.
3. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Womens Health.* 2016 ;61(3):376-9. doi: 10.1111/jmwh.12440.
4. Šimunić V, Barišić D, Pavičić Baldani D. Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, Hrvatski liječnički zbor, HDGO, HDGEHR, MEF Zagreb - Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Zagreb, 2014. dostupno na <http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf>.
5. Šimunić V.i suradnici Ginekologija, Naklada Ljevak, Zagreb,2001.
6. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011;124(3–4):229–36.
7. Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression. *Front Biosci.* 2003 1;8:d78-86. doi: 10.2741/938.
8. Grzechocińska B, Dąbrowski F, Cyganek A, Panek G, Wielgoś M. The role of metalloproteinases in endometrial remodelling during menstrual cycle. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):337-342. doi: 10.5603/GP.a2017.0063.
9. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update.* 2002 ;8(1):60-7. doi: 10.1093/humupd/8.1.60.
10. Bacon JL. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):179–93.
11. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual

- Bleeding. *Adv Ther* . 2021;38(1):201–25.
12. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res* . 2017;151:S70–7.
  13. Hickey M, Fraser IS. Iatrogenic unscheduled (breakthrough) endometrial bleeding. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 ,13(4):301-8. doi: 10.1007/s11154-012-9227-3..
  14. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 ;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
  15. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:89–104.
  16. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):164–85.
  17. Terrence D. Lewis, Minnie Malik, Joy Britten, Angelo Macapagal San Pablo, William H. Catherino, "A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma", *BioMed Research Internation* 2018.;pp:1-11.
  18. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:51–61.
  19. Sherif N, Goubran H, Hassan A, Burnouf T, El-Ekiaby M. An approach to outreach patients with von Willebrand disease in Egypt by targeting women with heavy menstrual bleeding and/or bleeding symptoms. *Haemophilia*. 2014;20(2):238-43. doi: 10.1111/hae.12335.
  20. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):326–35
  21. Kasum M. Disfunkcijsko krvarenje iz maternice. *Gynaecologia et perinatologia*. 2002;11(3):113-118.
  22. Quinn SD, Higham J. Outcome measures for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(1):21-6. doi: 10.2217/whe.15.85.

23. Practice C on G. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):891–6.
24. Jordahl-Iafrato MA, Reed H, Hadley SK, Kolman KB. A systematic approach to chronic abnormal uterine bleeding. *J Fam Pract.* 2019;68(2):82–92.
25. Wouk N, Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435–43.
26. Albers, JR, Hull , SK , Wesley R. Abnormal Uterine Bleeding. *Am Fam Physician.* 2004;69(8):1915–26.
27. Bennett AR, Gray SH. What to do when she's bleeding through: The recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(4):413–9.
28. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med.* 2017 16;2(3):238-246. doi: 10.1002/btm2.10058.
29. Dueholm M, Hjorth IMD. Structured imaging technique in the gynecologic office for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:23–43.
30. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 15;93(6):468-74.
31. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785. *Obstet Gynecol.* 2019 ;134(3):e71-e83. doi: 10.1097/AOG.0000000000003411.
32. Ozgönel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J.* 2007 ;83(977):159-63. doi: 10.1136/pgmj.2006.052118.
33. Woodhams EJ, Gilliam M. Contraception. *Ann Intern Med.* 2019 5;170(3):ITC18-ITC32. doi: 10.7326/AITC201902050.
34. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget.* 2018;9(77):34628–38.
35. Gynecologic Laparoscopists American Association of Laparoscopists. AAGL practice report: Practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive*

Gynecol 2012;19(1):3–10.

36. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, Cheng MH, Chao HT. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril*. 2009;92(3):876–85.
37. Benetti-Pinto CL, De Sá Rosa-E-Silva ACJ, Yela DA, Júnior JMS. Sangramento uterino anormal. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2017;39(7):358–68.
38. Palmer JE, Perunovic B TJ. Review Endometrial hyperplasia Learning objectives : Ethical issues : *Obstet Gynaecol* 2008;10 211–216.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.01.1996. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Dobriše Cesarića u od 2002. do 2010.godine te II.opću gimnaziju u Zagrebu od 2010.do 2014.godine. Upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2015.godine.

Služim se engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom.