

Dijagnostika i liječenje nenormalnih uterinih krvarenja u juvenilnom razdoblju

Vučković, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:280962>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ena Vučković

**Dijagnostika i liječenje nenormalnih uterinih
krvarenja u juvenilnom razdoblju**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ACOG - engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AUB - engl. *abnormal uterine bleeding*, nenormalno uterino krvarenje

BMI - engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase

BTB - engl. *breakthrough bleeding*

COC - engl. *combined oral contraceptives*, kombinirani oralni kontraceptivi

COX-2 - engl. *cyclooxygenase-2*, ciklooksigenaza-2

E+P - estrogensko-progestagenska terapija

FIGO - fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*

FSH - folikulostimulirajući hormon

GnRH - engl. *gonadotropin releasing hormone*, gonadotropin oslobađajući hormon

Hb - hemoglobin

HIF - engl. *hypoxia inducible factor*, hipoksijom inducirani čimbenik

HMB - engl. *heavy menstrual bleeding*, obilno menstrualno krvarenje

IL – interleukin

i.m. - intramuskularno

IMB - engl. *intermenstrual bleeding*, intermenstrualno krvarenje

INR - engl. *international normalized ratio*, internacionalni normalizirani omjer

ITP - idiopatska trombocitopenična purpura

iv. - intravenski

LARC - engl. *long-acting reversible contraception*, dugodjelujuća reverzibilna kontracepcija

LH - luteinizirajući hormon

LMWH - engl. *low molecular weight heparins*, niskomolekularni heparini

LNG-IUS - engl. *levonorgestrel-releasing intrauterine system*, intrauterini sustav s levonorgestrelom

MMP - matriks metaloproteinaze

MPA - medroksiprogesteronacetat

NAAT - engl. *nucleic acid amplification test*, test amplifikacije nukleinske kiseline

NETA - noretisteronacetat

NOAC - engl. *novel oral anticoagulants*, novi oralni antikoagulansi

NSAID - engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni lijekovi

PBAC - engl. *Pictorial Blood Loss Assessment Chart*, slikovni dijagram za procjenu gubitka krvi

PCOS - engl. *polycystic ovary syndrome*, sindrom policističnih jajnika

PG – prostaglandin

po. – peroralno

POP - engl. *progestogen-only pill*, isključivo progestagenska pilula

PV - protrombinsko vrijeme

QoL - engl. *Quality of Life*, kvaliteta života

sc. - supkutano

SLE - engl. *systemic lupus erythematosus*, sistemski eritemski lupus

SSRI - engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

STI - engl. *sexually transmitted infections*, spolno prenosive infekcije

TA - engl. *tranexamic acid*, traneksamična kiselina

TCA - triciklički antidepresivi

TV - trombinsko vrijeme

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

VWD - engl. *Von Willebrand disease*, von Willebrandova bolest

VWF - engl. Von Willebrand factor, von Willebrandov čimbenik

β-hCG - engl. *human chorionic gonadotropin*, humani korionski gonadotropin

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. KRVARENJA IZ MATERNICE	2
2.1. MENSTRUACIJA.....	2
2.2. OBILJEŽJA MENSTRUACIJE U JUVENILNOM RAZDOBLJU	3
2.3. NENORMALNA UTERINA KRVARENJA	5
2.4. UZROCI NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU ..	6
3. DIJAGNOSTIKA NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU	10
3.1. ANAMNEZA.....	10
3.2. FIZIKALNI PREGLED	11
3.3. LABORATORIJSKA OBRADA	12
3.4. SLIKOVNE METODE.....	14
4. LIJEČENJE NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU ..	16
4.1. HORMONSKO LIJEČENJE	16
4.1.1. ESTROGEN	16
4.1.2. PROGESTAGENI.....	17
4.1.3. KOMBINIRANI ORALNI KONTRACEPTIVI	18
4.2. DRUGI LIJEKOVI.....	19
4.2.1. NSAID	19
4.2.2. HEMOSTATICI	19
4.2.3. GnRH AGONISTI	20
4.2.4. DODATNA TERAPIJA.....	20
4.3. KIRURŠKO LIJEČENJE	21
4.4. LIJEČENJE AKUTNIH NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA.....	21
4.4.1. BLAGO KRVARENJE.....	21
4.4.2. UMJERENO TEŠKO KRVARENJE	22
4.4.3. TEŠKO KRVARENJE	23
4.5. LIJEČENJE KRONIČNIH NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA	26
ZAKLJUČAK	28
ZAHVALA.....	29
LITERATURA.....	30
ŽIVOTOPIS.....	34

SAŽETAK

Naslov: Dijagnostika i liječenje nenormalnih uterinih krvarenja u juvenilnom razdoblju

Autor: Ena Vučković

Svrha ovog rada je pregled trenutno dostupnih spoznaja vezanih uz dijagnostiku i liječenje nenormalnih uterinih krvarenja u juvenilnom razdoblju. Nenormalna uterina krvarenja jedan su od najčešćih ginekoloških problema koji pogađa žene svih dobnih skupina, a posebno su česta u ekstremima reproduktivne dobi. Juvenilno razdoblje, koje obuhvaća osjetljive periode djetinjstva i adolescencije, zanemareno je u službenim dijagnostičkim i terapijskim smjernicama svjetskih ginekoloških društava zbog fizioloških razlika u odnosu na odraslu dob te nedostatka istraživanja provedenih na djevojčicama i adolescenticama. Unatoč tome što je prevalencija nenormalnih uterinih krvarenja u adolescentica veća u odnosu na odrasle žene, trenutno korištene metode dijagnostike i liječenja oslanjaju se većinom na iskustva stečena na odrasloj populaciji. Razlika u učestalosti pojedinih uzroka ovih krvarenja u različitim starosnim skupinama utječe na algoritam njihovog zbrinjavanja. Premenarhalna krvarenja su rijetka i najčešće ih uzrokuju strana tijela, trauma te infekcije, a postmenarhalna krvarenja, u podlozi kojih su većinom nestrukturani uzroci, relativno su česta. Tako dijagnostika nenormalnih uterinih krvarenja u juvenilnom razdoblju najvećim dijelom počiva na detaljnoj anemnezi i laboratorijskoj obradi, dok će fizikalni pregled i slikovne metode pomoći u dijagnozi nekih manje čestih uzroka. Temelj liječenja i akutnih i kroničnih krvarenja predstavljaju hormonski preparati estrogena i progestagena, od kojih prvu liniju čine kombinirani oralni kontraceptivi. Uz hormonsko liječenje, od lijekova se koriste NSAID, hemostatici i GnRH agonisti, a kirurške metode krajnja su terapijska opcija za ove dobne skupine. Ciljevi liječenja uključuju zaustavljanje krvarenja, uspostavljanje pravilnih menstrualnih ciklusa, liječenje osnovne bolesti i saniranje posljedica krvarenja, u prvom redu anemije.

Ključne riječi: nenormalna uterina krvarenja, juvenilno razdoblje, dijagnostika, liječenje

SUMMARY

Title: Diagnostics and Treatment of Abnormal Uterine Bleeding in the Juvenile Period

Author: Ena Vučković

The purpose of this thesis is to review the current knowledge concerning diagnostics and treatment of abnormal uterine bleeding in the juvenile period. Abnormal uterine bleeding is one of the most common gynaecological concerns affecting women of all ages, particularly common at the extremes of reproductive age. Juvenile period, encompassing vulnerable ages of childhood and adolescence, is neglected in official diagnostic and therapeutic guidelines of international gynaecological organisations due to physiological differences compared to adulthood and a lack of studies involving girls and adolescents. Although the prevalence of abnormal uterine bleeding in adolescents surpasses that in adult women, methods of diagnostics and treatment currently in use rely heavily on experiences acquired with adults. The difference in frequency of particular causes of uterine bleeding in different age groups affects the management algorithm. Premenarcheal bleeding is rare, mostly caused by foreign bodies, trauma, and infections, while postmenarcheal bleeding, caused by non-structural entities, is relatively common. Therefore, the diagnosis of abnormal uterine bleeding in the juvenile period depends largely on detailed medical history and laboratory evaluation, while physical examination and imaging methods may help with the diagnosis of some of the less common causes. The basis of treatment of both acute and chronic bleeding is hormone therapy using estrogens and progestogens, with first-line option being combined oral contraceptives. In addition to hormonal treatment, medications used involve NSAIDs, haemostatics, and GnRH agonists, while surgical procedures mark the final therapeutic option in these age groups. The aims of treatment include cessation of bleeding, establishment of regular menstrual cycle, treatment of underlying disease, and management of consequences, namely anaemia.

Key words: abnormal uterine bleeding, juvenile period, diagnostics, treatment

1. UVOD

Nenormalna uterina krvarenja (engl. *abnormal uterine bleeding*, AUB) među najčešćim su razlozima zbog kojih žene traže pomoć ginekologa. Procijenjena prevalencija AUB-a u žena reproduktivne dobi iznosi čak 35 %, a u ekstremima reproduktivne dobi, adolescenciji i perimenopauzi, još je i viša. Smatra se da trećina žena tijekom svog života iskusi simptome AUB-a, a njihova težina može varirati od akutne opasnosti po život pacijentice do pridruženih kroničnih zdravstvenih rizika i utjecaja na kvalitetu života. (1)

Juvenilno razdoblje, koje obuhvaća djetinjstvo i adolescenciju, predstavlja posebno osjetljivo životno doba obilježeno jedinstvenim zdravstvenim potrebama i mogućnostima njihovog zbrinjavanja. Adolescencija označava period između početka puberteta i odrasle dobi, što prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije uključuje osobe 10-19 godina (2). Jedan od ključnih događaja u pubertetskom sazrijevanju djevojaka je i pojava menstruacije, međutim, neočekivana, produljena ili obilna krvarenja mogu imati ozbiljne posljedice na zdravlje, negativno utjecati na ostale aspekte života, ali i upućivati na postojanje drugih bolesti (3). Upravo AUB čine 50 % adolescentne ginekološke problematike i najčešći su ginekološki povod za hospitalizaciju u ovoj dobnoj skupini (4,5).

Prema istraživanju Schoep i suradnika, više od polovice žena u dobi od 15-45 godina subjektivno procjenjuje menstrualno krvarenje kao preobilno, a njih 38 % javlja kako zbog obilnog krvarenja i drugih simptoma vezanih uz menstruaciju nije u stanju obavljati uobičajene svakodnevne aktivnosti (6). Slična saznanja donose i istraživanja na adolescenticama koja ukazuju na negativan utjecaj preobilnih menstruacija na redovito pohađanje nastave te sudjelovanje u sportskim i društvenim aktivnostima (7,8). Weyand i suradnici primijetili su i povezanost preobilnih menstrualnih krvarenja s učestalijom dijagnozom depresije i anksioznosti u djevojaka u dobi 9-18 godina (9).

Unatoč tome što je prevalencija AUB-a veća u juvenilnom razdoblju nego u odrasloj dobi, većina kliničkih smjernica ne odnosi se specifično na ovu dobnu skupinu, a trenutni protokoli uvelike se oslanjaju na iskustva stečena na odrasloj populaciji (10).

Rano prepoznavanje odstupanja od normalnog uzorka menstrualnih ciklusa može pomoći u prevenciji posljedica na zdravlje u odrasloj dobi (11).

2. KRVARENJA IZ MATERNICE

2.1. MENSTRUACIJA

Normalna menstruacija označava krvarenje iz maternice kojim započinje menstrualni ciklus. Tijekom folikularne faze ciklusa luči se estradiol čijim djelovanjem endometrij proliferira, a negativnom povratnom spregom suprimirani su luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH). Ovulacija se događa naglim porastom razine estradiola kojeg luči dominantni folikul jajnika, što zatim potiče i skok lučenja LH iz hipofize. *Corpus luteum* formiran na mjestu oslobođene jajne stanice tijekom luteinske faze nastavlja lučiti estradiol, ali i progesteron pod čijim se utjecajem nabujali endometrij sekretorne faze stabilizira i decidualizacijom priprema za implantaciju. Ako do oplodnje i implantacije ne dođe, *corpus luteum* regredira, a nagli pad koncentracije cirkulirajućeg progesterona i, u manjoj mjeri, estradiola, dovodi do ljuštenja funkcionalnog sloja endometrija, razaranja krvnih žila i prijelomnog krvarenja koje se naziva menstruacija. Kompleksni lokalni stanični i molekularni mehanizmi u podlozi ljuštenja endometrija uključuju razgradnju lizosoma s aktivacijom proteolitičkih matriks metaloproteinaza (MMP), pojačanu ekspresiju upalnih medijatora, ciklooksigenaze-2 (COX-2) i interleukina (IL), te sintezu prostaglandina (PG). Upravo pad progesterona uzrokuje aktivaciju signalnog puta NFkB i proizvodnju citokina, kemokina, potiče aktivnost MMP i priljev leukocita. Ova zbivanja objašnjavaju menstruaciju kao proces samolimitirajuće upale. Pravovremeno zaustavljanje upalnog odgovora, vazokonstrikcija, hemostaza te obnavljanje oštećenih krvnih žila i epitela ključni su za zaustavljanje krvarenja i cijeljenje endometrija bez ožiljka, a u njihovoj regulaciji sudjeluje niz molekula poput PGF2 α , hipoksijom induciranog čimbenika (HIF), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) te koagulacijska kaskada. (8,12–15)

Menstrualni ciklus pod kontrolom je pozitivne i negativne povratne sprege koje održava os hipotalamus-hipofiza-jajnik. Pulsatilno lučenje hipotalamičkog gonadotropin oslobađajućeg hormona (engl. *gonadotropin releasing hormone*, GnRH) potiče adenohipofizu na sintezu i lučenje FSH i LH, što za posljedicu ima i sintezu steroidnih hormona jajnika, estrogena i progesterona. Razine estrogena i progesterona povratno utječu na FSH i LH, odnosno GnRH. Upravo je pulsatilnost sekrecije GnRH glavni okidač za uspostavu menstrualnih ciklusa tijekom puberteta i regulator pravilnosti kasnijih ciklusa. (14,16)

2.2. OBILJEŽJA MENSTRUACIJE U JUVENILNOM RAZDOBLJU

Medijan nastupa menarhe za djevojčice u razvijenim zemljama je 12-13 godina, otprilike 2-3 godine nakon telarhe, odnosno kada razvoj dojki dosegne stupanj IV po Tanneru (10,11). U 90 % djevojčica menarha se javlja prije navršениh 14 godina (17). Zbog nepostojanja negativne povratne sprege estrogena, ona se smatra anovulacijskim krvarenjem, a u najvećeg broja djevojčica traje 2-7 dana (11,17). Prema nekim autorima u do 50 % naknadnih ciklusa tijekom adolescencije izostaje ovulacija, a starija dob prilikom menarhe dovodi se u vezu s duljim razdobljem anovulatornih ciklusa (10,18). Pravilni ovulatorni ciklusi uspostavljaju se tijekom 6 mjeseci do 3 godine, u prosjeku 20 mjeseci nakon menarhe (17,19).

Obilježja normalne menstruacije prema *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) usuglašena su za odrasle žene reproduktivne dobi, dok za perimenarhalno razdoblje ona nisu striktno definirana (3). Prema FIGO-u trajanje normalnog ciklusa može varirati do 9 dana u žena starih 18-25 godina ili 42-45 godina te 7 dana u žena starih 26-41 godinu (1). U sredini reproduktivne dobi obilježja menstruacije uključuju pojavljivanje svakih 24-38 dana, s trajanjem krvarenja ne duljim od 8 dana i gubitkom 30-60 ml krvi ili 16 mg željeza (13). Međutim, perimenarhalno razdoblje obilježeno je većom varijabilnošću koja je posljedica normalnog pubertetskog sazrijevanja pa *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) definira normalni menstrualni ciklus adolescentica u duljini 21-45 dana, s trajanjem menstrualnog krvarenja ne duljim od 7 dana i korištenjem 3-6 predložaka ili tampona po danu (11).

Sustavni pregled Gunn i suradnika o obilježjima menstrualnih ciklusa u djevojčica tijekom prve ginekološke godine zaključuje kako je trajanje menstruacije 4-5 dana s prosječnom duljinom ciklusa od 34.5 dana. Većina ciklusa tijekom prve godine u rasponu je 21-45 dana, a barem jedan od ciklusa dulji je od 45 dana u 50 % djevojaka, dok ih 20 % ima neredovite cikluse. Prvi ciklus je ujedno i najdulji, prosječnog trajanja 41-66 dana, a sa svakim naknadnim taj raspon se smanjuje. Ovulacija se u nekih događa već od prvog ciklusa, a nepravilni ili dugački ciklusi ne isključuju mogućnost ovulacije. (20)

Carlson i Shaw naglašavaju kako slijed promjena koji dovodi do uspostave pravilnih ovulatornih ciklusa nije linearan, već su moguće izmjene ovulacija i regresija na anovulaciju. Točan slijed promjena i eventualni vanjski utjecaji povezani s ovim procesom još nisu dovoljno poznati pa je potrebno detaljnije istražiti parametre menstrualnog ciklusa u postmenarhalnom razdoblju kako bi se na vrijeme moglo razlučiti fiziološke pojave od patoloških procesa koji sa sobom nose rizike u kasnijem životu. (21)

Sve navedeno razlozi su zašto djevojke adolescentne dobi i njihovi skrbnici često ne prepoznaju odstupanja od normale ili fiziološke varijacije smatraju zabrinjavajućima pa je uloga liječnika u njihovom razlikovanju ključna (11).

2.3. NENORMALNA UTERINA KRVARENJA

Nenormalna uterina krvarenja označavaju svako krvarenje iz tijela maternice koje odstupa od normalnog trajanja, volumena, učestalosti i/ili pravilnosti. Prema najnovijoj reviziji iz 2018. godine, FIGO definira i klasificira simptome i uzroke AUB koristeći dva sustava. FIGO AUB sustav 1 odnosi se na nomenklaturu simptoma normalnih i nenormalnih krvarenja iz maternice žena reproduktivne dobi koje nisu trudne, dok FIGO AUB sustav 2 donosi klasifikaciju uzroka nenormalnih krvarenja poznatu pod akronimom PALM-COEIN. (1)

Prethodno korišteno nazivlje koje je uključivalo pojmove poput menoragija, metroragija te disfunkcionalna krvarenja zamijenjeno je podjelom na akutna i kronična AUB, čija simptomatologija uključuje preobilnu menstruaciju (engl. *heavy menstrual bleeding*, HMB), intermenstrualno krvarenje (engl. *intermenstrual bleeding*, IMB) te probojna krvarenja (engl. *breakthrough bleeding*, BTB) (1,13).

Akutnim AUB-om smatra se epizoda obilnog krvarenja koje zbog svoje količine zahtijeva neposrednu medicinsku intervenciju s ciljem smanjenja ili prevencije dodatnog gubitka krvi, neovisno o tome postoji li istovremeno i kronično AUB. Kroničnim AUB-om smatraju se krvarenja prisutna tijekom duljeg razdoblja unutar posljednjih 6 mjeseci. (1)

HMB predstavlja preobilan gubitak krvi tijekom menstruacije koji utječe na fizičku, socijalnu, emocionalnu i/ili materijalnu kvalitetu života žene (1). Juvenilno razdoblje obilježeno je općenito višom prevalencijom AUB-a u odnosu na odraslu dob, a kao najčešća klinička prezentacija u ovoj starosnoj skupini javlja se upravo HMB s prevalencijom u adolescentica od 37 % (1,4,5). Smatra se kako je kronični gubitak više od 80 ml krvi po menstrualnom ciklusu povezan s pojavom anemije (11).

Oskudnija krvarenja mogu biti intermenstrualna ili probojna (13). IMB označava krvarenje koje se javlja unutar menstrualnog ciklusa, a može se pojavljivati ciklički ili nasumično (1). Ona su najčešće uzrokovana disfunkcijom ovulacije, upalama cerviksa i endometrijskim polipima, a čine 30 % svih AUB-a (13). BTB javljaju se zbog relativnog manjka estrogena ili progesterona. Estrogenska probojna krvarenja nastaju kod anovulacija ili terapijskog korištenja estrogena i posljedične hiperplazije endometrija. Progesteronska probojna krvarenja nastaju zbog disfunkcije *corpus luteum* ili korištenja progesteronske kontracepcije (14). BTB najčešće su uzrokovana ijtrogeno i čine 20-25 % svih AUB-a (13).

2.4. UZROCI NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU

Juvenilna AUB javljaju se u dječjoj i adolescentnoj dobi, a mogu se podijeliti na premenarhalna i postmenarhalna krvarenja (13).

Pojavljivanje krvarenja u premenarhalnom razdoblju je rijetko, a diferencijalnodijagnostički treba uzeti u obzir hormonske uzroke poput neonatalnih prijelomnih krvarenja, prijevremenog puberteta i hormonski aktivnih tumora, zatim botriodni sarkom, upalne, dermatološke i urološke uzroke te strana tijela i traume (13,22). Neonatalna prijelomna krvarenja iz maternice događaju se u otprilike 5 % ženske novorođenčadi zbog pada koncentracije progesterona, ne zahtijevaju liječenje, a njihova prisutnost ili odsutnost povezuje se endometriozom i problemima placentacije u odrasloj dobi (23). Botrioidni sarkomi često se prezentiraju vaginalnim krvarenjem, a zahvaćanje vagine češće je u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu, dok je maternica češće sijelo među adolescenticama (24). Najčešći uzroci krvarenja u dječjoj dobi ipak su strana tijela, trauma i infekcije (10).

Staro nazivlje koristilo je termine juvenilna metroragija i disfunkcijska krvarenja u adolescentica za AUB bez organske podloge u djevojaka od menarhe do dvadesete godine života (14). Nova FIGO definicija i klasifikacija simptoma i uzroka AUB-a primarno se odnosi na žene reproduktivne dobi koje nisu trudne pa se danas za postmenarhalna ili adolescentna AUB također koristi preporučeni PALM-COEIN akronim, uz napomenu kako se učestalost pojedinih uzroka uvelike razlikuje između adolescentske i odrasle populacije (1,13).

Prvi dio akronima, PALM, odnosi se na strukturne poremećaje čija je osobitost da se mogu dijagnosticirati pomoću slikovnih metoda i patohistološkom dijagnostikom. Prema početnim slovima oni obuhvaćaju polipe, adenomiozu, leiomiome te malignost ili atipičnu hiperplaziju endometrija. (1) Strukturni poremećaji nisu čest uzrok juvenilnih AUB-a, što potvrđuje istraživanje iz kanadske Hospital for Sick Children u kojem je samo 1.3 % AUB-a bilo strukturne etiologije (25). Polipi (AUB-P) i adenomioza (AUB-A) iznimno su rijetki u ovoj dobnoj skupini, a leiomiomi (AUB-L), koji su u odraslih žena najčešći benigni tumori maternice, do 2011. godine u pedijatrijskoj populaciji opisani su u svega 11 slučajeva (26–28). Maligne i premaligne promjene maternice (AUB-M) poput karcinoma endometrija, leiomiosarkoma i atipične hiperplazije endometrija također se u literaturi opisuju u iznimno malom broju slučajeva, međutim, i u adolescentica je potrebno obratiti pažnju na rizične čimbenike za razvoj karcinoma endometrija kao što su pretilost, dugotrajna razdoblja bez ovulacije i AUB refraktorna na liječenje (1,10,29). Tako istraživanje Helou i suradnika daje prednost indeksu tjelesne mase

(engl. *body mass index*, BMI) kao boljem prediktoru rizika za razvoj karcinoma endometrija i endometralne intraepitelne neoplazije u odnosu na starost pacijentica (30).

Drugi dio akronima, COEIN, opisuje nestrukturane poremećaje u podlozi AUB-a, koji prema početnim slovima obuhvaćaju koagulopatije, disfunkciju ovulacije, poremećaje endometrija, ijtrogene te neklasificirane uzroke (1,13). Ova skupina poremećaja daleko je učestaliji uzrok adolescentnih AUB-a u odnosu na strukturne poremećaje (3).

Koagulopatije (AUB-C), nasljedne ili stečene, čine drugi najčešći nestrukturni uzrok juvenilnih AUB-a, a posebno su značajne u perimenarhalnom razdoblju (10,31). One uzrokuju i do 36 % svih AUB-a u adolescentica, a kod adolescentica koje se prezentiraju s HMB-om njihova je učestalost 20 %, otprilike deseterostruko veća nego u općoj populaciji. Von Willebrandova bolest (engl. *Von Willebrand disease*, VWD), najčešća nasljedna koagulopatija u adolescenata, u žena s AUB-om nalazi se češće u odnosu na opću populaciju, a u populaciji adolescentica s AUB-om viša je i u odnosu na odrasle žene s AUB-om te iznosi 3-36 %. Osim VWD, i drugi poremećaji hemostaze poput disfunkcije trombocita, Glanzmannove trombastenije, idiopatske trombocitopenične purpure (ITP), trombocitopenije, nedostatka pojedinih faktora zgrušavanja i poremećaja fibrinolize poznati su kao uzroci AUB-a, a moguća su i kod nositeljica mutacija za hemofiliju i hemoragijske dijateze povezane s bolestima vezivnih tkiva poput generalizirane hiperomobilnosti zglobova, Ehlers-Danlosovog i Marfanovog sindroma. (3,10,32,33) ITP može biti povezana s imunodeficijencijama i drugim autoimunim bolestima, primjerice sistemskim eritemskim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) i Hashimotovom bolešću (3). Bolesti jetre, kronična bolest bubrega i *diabetes mellitus* također mogu izazvati probleme sa zgrušavanjem krvi (8). Važnost prepoznavanja koagulopatija kao mogućeg uzroka AUB-a leži u tome što se neke od njih mogu po prvi put prezentirati upravo kao AUB ili HMB (32) pa svijest o tome može olakšati put do postavljanja točne dijagnoze. Jednako je bitno da djevojčice s otprije poznatim koagulopatijama i prije menarhe budu pod kontrolom ginekologa kako bi ih se educiralo o odstupanjima od normalnog obrasca krvarenja te preveniralo njihovu pojavu (5).

Disfunkcija ovulacije (AUB-O) vodeći je uzrok AUB-a u juvenilnom razdoblju. Nezrelost osi hipotalamus-hipofiza-jajnik, koja se u prve 2-3 postmenarhalne godine smatra fiziološkom, u podlozi je AUB-a u 95 % inače zdravih adolescentica. (11,31) Nepravilna krvarenja javljaju se posljedično odgođenoj ili izostaloj ovulaciji kada manjak progesterona i dugotrajno neoponirano djelovanje estrogena na endometrij dovode do njegove proliferacije i hiperplazije (4,13). Neuravnoteženo otpuštanje vazokonstriktornog PGF_{2α} i vazodilatatornih PGE₂ i PGI₂, s disproporcionalnom porastom razine PGE₂ potaknutim steroidnim hormonima pridonosi pojavi AUB-a (34). Ovulatorna disfunkcija može se prezentirati kao HMB, nepravilna i

nepredvidiva krvarenja ili periodi amenoreje, a očekivano vrijeme potrebno za dozrijevanje osi i uspostavu pravilnih ciklusa je 6 mjeseci do 3 godine (17). Osim nezrelosti osi, anovulacije koje dovode do AUB-a mogu biti posljedica različitih endokrinoloških poremećaja kao što su sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS), poremećaji rada štitnjače i hiperprolaktinemija, zatim psihičkog stresa, poremećaja prehrane, promjena tjelesne težine, pretjerane fizičke aktivnosti i kroničnih sistemskih bolesti (11,17,18,29). Prema istraživanju Maslyanskaye i suradnika PCOS u određenim etničkim skupinama, moguće zbog raširenosti problema dječje pretilosti, čini i najčešći uzrok AUB-a u adolescentnoj populaciji (35).

Krvarenje kod primarnih poremećaja endometrija (AUB-E) karakterizirano je predvidivim cikličkim pojavljivanjem karakterističnim za ovulatorne cikluse. U podlozi su molekularni poremećaji lokalne hemostaze poput manjka vazokonstriktora i PGF2 α , viška aktivatora plazminogena ili vazodilatatora, PGE2 i prostaciklina, koji dovode do poremećene funkcije vazokonstrikcije ili fibrinolize (13,36). Osim HMB-a, kao posljedica upala i infekcija, poremećenog upalnog odgovora ili vaskulogeneze endometrija, mogu se javiti i IMB ili produljena krvarenja (36). Prema istraživanju Shannon i Klausnera svaka četvrta spolno aktivna adolescentica u Sjedinjenim Američkim Državama ima spolno prenosivu infekciju (engl. *sexually transmitted infection*, STI) (37) pa ih se s obzirom na tako visoku incidenciju ne smije zanemariti u kontekstu adolescentnih AUB, unatoč tome što ih uzrokuju manje od 10 %, odnosno znatno rjeđe od AUB-O i AUB-C (38). To posebice vrijedi za infekciju bakterijom *Chlamydia trachomatis*, inače najčešćom među adolescentima, i moguću povezanost subkliničke infekcije, kroničnog endometritisa i simptoma AUB (16,36,37).

Ijatrogena krvarenja (AUB-I) mogu prouzročiti razni lijekovi poput gonadalnih steroida (estrogena, progestagena i androgena) u obliku tableta, transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, injekcija te intrauterinih sustava, i glukokortikoida, ali i nesteroidnih lijekova kao što su lijekovi s utjecajem na metabolizam dopamina (TCA, fenotiazini) i serotonina (SSRI) te antikoagulansi (varfarin, heparin, LMWH, NOAC) (1,29,34,36). Prema Soni i suradnicima u barem 19 % adolescentica na antikoagulantnoj terapiji kao nuspojava se javlja HMB (39). GnRH agonisti i antagonisti te inhibitori aromataze s utjecajem na otpuštanje steroida jajnika, kao i spironolakton i tamoksifen također mogu izazvati AUB (5,8,15). Antipsihotici mogu utjecati na vrijednosti prolaktina s posljedičnom anovulacijom (29). U ovu kategoriju spadaju i BTB koja se javljaju pri cikličkoj terapiji gonadalnim steroidima, a na njihovu pojavu mogu utjecati drugi lijekovi poput antikonvulziva i nekih antibiotika (rifampicin i grizeofulvin) te pušenje, tako što smanjuju razinu cirkulirajućih steroida (36). U populaciji transrodnih adolescenata na hormonskoj terapiji testosteronom u trajanju od minimalno godinu dana, u

čak četvrtine ispitanika pojavila su se BTB (40). Zračenje i kemoterapija također mogu uzrokovati AUB (11), kao i neki biljni lijekovi poput ginsenga (5).

Kategorija neklasificiranih uzroka (AUB-N) obuhvaća trenutno nedovoljno istražena ili definirana stanja koja mogu dovesti do AUB-a, primjerice arterio-venske malformacije izazvane kirurškim postupcima, kronični endometritis, isthmocelu u ožiljku carskog reza, hipertrofiju miometrija te još neidentificirane poremećaje koji bi se u budućnosti mogli objasniti biokemijskim ili molekularnim metodama i posljedično preciznije klasificirati (1,13,36). Rijetki uzroci iz ove skupine poremećaja koje nalazimo u adolescenata mogu uključivati razvojne anomalije reproduktivnog trakta i bolesti vezivnog tkiva koje predisponiraju krvarenju (41).

Prema učestalosti među uzrocima postmenarhalnih AUB-a najčešće su anovulacije, zatim koagulopatije, infekcije, upotreba hormonskih kontraceptiva, a diferencijalnodijagnostički u obzir svakako treba uzeti i mogućnost trudnoće (10).

3. DIJAGNOSTIKA NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU

Prilikom postavljanja dijagnoze AUB-a potrebno je razlučiti akutno ugrožene pacijentice od onih s kroničnim zbivanjima te ciljanom anamnezom, fizikalnim i ginekološkim pregledom, laboratorijskom obradom i slikovnim metodama prema etiologiji poremećaja pristupiti zbrinjavanju krvarenja (10).

3.1. ANAMNEZA

Prvi korak prema dijagnozi AUB-a predstavlja detaljna anamneza koja uključuje podatke o menarhi, naknadnim menstruacijama, ostalim bolestima, eventualnoj upotrebi lijekova, spolnoj aktivnosti te obiteljskoj anamnezi (3,10).

Potrebno je saznati je li i u kojoj dobi je nastupila menarha, koliko je dugo trajalo prvo menstrualno krvarenje i koliko je bilo obilno. Trajanje, obilnost i pravilnost pojavljivanja naknadnih menstruacija, prisutnost dismenoreje i simptoma premenstrualnog sindroma te podaci o duljini menstrualnih ciklusa i datum početka zadnje menstruacije također su bitni. (8,18) Iako sama pravilnost ciklusa ne garantira stvarnu pojavu ovulacija u adolescentica (21), smatra se da su uz prisutne premenstrualne simptome poput razdražljivosti, napetosti dojki, abdominalnih grčeva i nadutosti ciklusi ovulatorni, dok su nepravilni ciklusi bez navedenih simptoma sugestivni za anovulacije različitih uzroka (8,33).

Anamnestički dobiveni podaci o obilnosti menstrualnog krvarenja često su neprecizni i subjektivni pa se za njihovo objektiviziranje mogu koristiti vizualne i numeričke skale kao Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC), Menstrual Pictogram i Phillips Bleeding Assessment Tool, a uputno je procijeniti i utjecaj na kvalitetu života koristeći se QoL upitnicima (engl. *Quality of Life*, kvaliteta života) (3,8,41). PBAC zbroj veći od 100 upućuje na HMB i u adolescentica, iako je prema nekim pokazateljima osjetljivost navedenih skala najniža upravo u dobnoj skupini 13-19 godina (33). Bitno je naglasiti kako je prema novoj kliničkoj definiciji HMB-a iskustvo pacijentice i utjecaj na kvalitetu života ono što karakterizira krvarenja kao preobilna pa točna procjena izgubljenog volumena krvi nije niti potrebna (3). Preobilne menstruacije mogu potvrditi i pojava obilnih krvarenja od menarhe, menstruacije dulje od 8 dana, ciklusi kraći od 24 dana, učestalo prljanje odjeće ili posteljine obilnim krvarenjem, osjećaj krvarenja poput šikljanja, prisutnost ugrušaka većih od 2 cm, potreba za promjenom menstrualnih proizvoda svakih 2 sata ili tijekom noći te prethodna teška anemija manjka

željeza s potrebom za transfuzijom (3,8,17,33). Na mogućnost podležee koagulopatije mogu upućivati i pridruženi simptomi poremećaja hemostaze, primjerice učestale epistakse, krvarenja iz desni ili površinskih ozljeda kože u trajanju duljem od 10 minuta, preobilna ili neočekivana krvarenja nakon operativnih i stomatoloških zahvata, krvarenja u mišiće ili zglobove, postpartalno krvarenje te potreba za transfuzijom (3,33).

U sadašnjoj anamnezi potrebno je ispitati postojanje simptoma koji bi upućivali na etiologiju poremećaja poput galaktoreje ili iscjedka iz dojki, glavobolja te poremećaja vida zbog kojih se može posumnjati na hiperprolaktinemiju, simptoma hiperandrogenizma poput akne, hirzutizma, *acanthosis nigricans* te pretilosti povezanih s PCOS-om, zatim promjena u tjelesnoj težini, nepodnošenja hladnoće ili vrućine, palpitacija, umora te promjena na kosi, koži i noktima koji upućuju na poremećaje štitnjače (18,29). Vrlo je važno ispitati prisutnost simptoma anemije poput dispneje, palpitacija, omaglica, glavobolja i umora (5,10,29). Pridruženi simptomi poput povišene temperature i zimica, povećanje opsega abdomena, boli ili pritiska u zdjelici, inkontinencije mokraće ili stolice i vaginalnog iscjedka mogu usmjeriti dijagnostiku (5).

Od dosadašnjih bolesti i stanja potrebno je pitati za autoimune bolesti, bolesti štitnjače, sindrome hiperaktivnosti, *diabetes mellitus*, jetrene, bubrežne i kardiovaskularne bolesti (5,8,18). Detaljno je potrebno saznati moguće kontraindikacije za primjenu hormonske terapije (10).

Obiteljsku anamnezu potrebno je ispitati za rođake u prvom koljenu, s posebnim naglaskom na menstrualnu anamnezu, nasljedne koagulopatije, autoimune, endokrine i maligne bolesti (3,18). S obzirom na to da većina pacijentica mlade dobi neće imati opterećenu osobnu anamnezu, iz obiteljske anamneze mogu se saznati indikativni podaci o postoperativnim i postpartalnim krvarenjima, transfuzijama krvi i histerektomijama. Pozitivna obiteljska anamneza na arterijske i venske tromboze može značiti kontraindikaciju primjene hormonske terapije u liječenju AUB-a ili upotrebe hormonskih kontraceptiva (3,10).

Izuzetno je bitno mladim pacijenticama objasniti povjerljivost u odnosu s liječnikom i saznati podatke o spolnoj aktivnosti, mogućem zlostavljanju, upotrebi kontracepcije i rizicima za STI (8,18).

3.2. FIZIKALNI PREGLED

Fizikalni pregleda pacijentice s AUB-om treba započeti procjenom hemodinamske stabilnosti mjerenjem arterijskog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, pulsa i distalne perfuzije (17–19).

Uz vitalne parametre dobro je zabilježiti i tjelesnu visinu, težinu, BMI te tip distribucije masnog tkiva (16,18).

Znakove anemije poput ortostatske hipotenzije, tahikardije, bljedoće kože i sluznica te čujnog šuma pri auskultaciji srca bitno je uočiti, ali oni nisu nužno prisutni u mlađih pacijentica unatoč teškoj anemiji (8,17). Postojanje hematoma i petehija na koži može uputiti na poremećaj zgrušavanja, a mogućnost pridruženog sindroma hipermobilnosti može se ocijeniti Beighton skorom (3,17). Inspekcijom se može ocijeniti i stupanj spolnog razvoja prema Tannerovoj ljestvici ili prisutnost znakova hiperandrogenizama (8,18). Uvećanje ili prisutnost čvorova u štitnjači može se utvrditi palpacijom (8). Palpacija abdomena radi se s ciljem prepoznavanja distenzije, hepatosplenomegalije i patoloških masa, a palpabilani fundus maternice ukazuje na trudnoću (8,41).

Ginekološki pregled vanjskog spolovila mora se učiniti u svih pacijentica, neovisno o spolnoj aktivnosti, a potrebno je isključiti ekstrauterini izvor krvarenja, postojanje virilizacije i traumu (8,10). Ukoliko postoji indikacija za unutarnjim pregledom kod spolno neaktivne pacijentice, primjerice radi sumnje na strano tijelo u vagini, on se može izvesti jednim prstom, bez upotrebe spekula. Transrektalni pregled može pomoći upotpuniti nalaz. U slučaju masivnog krvarenja, stranog tijela ili ozljeda vagine, ginekološki pregled može se učiniti pod općom anestezijom. (18)

U spolno aktivnih djevojaka preporučeno je kompletni ginekološki pregled vanjskog spolovila, pregled u spekulima i bimanulana palpacija, temeljem kojih se mogu potvrditi znakovi cervicitisa ili upalne bolesti zdjelice, strano tijelo i trauma (8,18). Uredan nalaz ne isključuje postojanje kroničnog endometritisa, a zbog visoke incidencije spolno prenosivih infekcija uputno je uzeti briseve za bakteriološke kulture i test amplifikacije nukleinske kiseline (engl. *nucleic acid amplification test*, NAAT) radi potvrde infekcije bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* ili *Chlamydia trachomatis* (10,17,18,35). Kada je indiciran pregled u spekulima kod mlađih adolescentica, koristi se uski Huffmanov spekulum ravne lopatice (16).

3.3. LABORATORIJSKA OBRADA

Laboratorijska obrada pacijentica koje se prezentiraju s AUB-om mora obuhvatiti test na trudnoću, evaluaciju anemije i manjka željeza, poremećaje koagulacije i bolesti štitnjače (17).

Humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*, β -hCG) mora se odrediti u svih spolno aktivnih pacijentica ili ako postoje klinički znakovi trudnoće, a mogu se koristiti uzorci urina ili seruma (8,10).

Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, brojem retikulocita i trombocita te vrijednosti feritina početne su pretrage za procjenu anemije, manjka željeza i isključenje trombocitopenije (8,10), a može se koristiti i periferni razmaz krvi (3). Upala može uzrokovati lažno povišene vrijednosti feritina pa normalan ili povišen feritin ne znači uvijek da ne postoji manjak željeza (41).

Sumnja li se na poremećaj koagulacije primarna obrada mora uključivati protrombinsko vrijeme (PV), trombinsko vrijeme (TV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), internacionalni normalizirani omjer (INR) i fibrinogen (8,10,13,19). Izolirano produljen PV ukazuje na poremećaj faktora VII, produljen APTV povezan je s manjkom faktora VIII, IX, XI ili XII, a oba mjerenja produljena su u poremećajima koji obuhvaćaju faktore II, V, X i fibrinogen ili više faktora istovremeno (19). Probir na von Willebrandovu bolest sastoji od vrijednosti antigena von Willebrandova faktora (VWF), aktivnosti ristocetin kofaktora, vrijednosti faktora VIII i analize multimera (8,10,19). Estradiol i egzogeni estrogeni mogu utjecati na pojavu lažno viših vrijednosti VWF-a pa je probir najbolje učiniti tijekom prva 3 dana menstruacije ili 7 dana od prestanka terapije, odnosno krajem placebo razdoblja kod uzimanja kombiniranih oralnih kontraceptiva (8,10). Lažno negativan test mogu uzrokovati i druga stanja poput stresa, upale i drugih bolesti (33).

Krvnu grupu potrebno je odmah odrediti kod hemodinamski nestabilnih pacijentica, a korisna je i za točniju interpretaciju vrijednosti VWF-a jer su u osoba krvne grupe 0 njegove referentne vrijednosti niže (8,10).

Konzultacija s hematologom indicirana je otkrije li se koagulopatija, a u slučaju da nalazi ne upućuju na preciznu dijagnozu moguće je proširiti hematološku obradu, primjerice testovima funkcije i agregacije trombocita (10,19).

Funkcija štitnjače inicijalno se procjenjuje vrijednostima tireostimulirajućeg hormona (TSH), a obrada se može proširiti i na vrijednosti trijodtironina (fT3) i tiroksina (fT4) (18,29,34). Iako se bolesti štitnjače, posebice hipotireoza, često naglašavaju među uzrocima AUB-a, neka istraživanja odbacuju nužnost uključivanja ovih testova u primarnu obradu adolescentica s AUB-om zbog niske incidencije u ovoj populaciji, posebno u slučajevima kada su odsutni klinički znakovi bolesti (42).

Šira hormonska obrada može otkriti druge endokrinološke poremećaje poput primarne ovarijske insuficijencije, PCOS-a te disfunkcije ili tumora hipofize i nadbubrežne žlijezde (8,11). Funkciju hipofize i jajnika najbolje odražavaju vrijednosti LH i FSH, a može se odrediti i estradiol (13,18,29). Povišeni ukupni i slobodni testosteron govore u prilog PCOS-a, međutim, kriteriji za postavljanje dijagnoze ovog sindroma u adolescentica nisu usuglašeni zbog određenog preklapanja simptoma s fiziološkim promjenama u perimenarhalnom razdoblju

(3,21). Uz hiperandrogneziju, vrijednosti glukoze u krvi, inzulina natašte, inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *insulin-like growth factor*, IGF) i indeksa inzulinske rezistencije mogu pomoći razlučiti ova stanja (13,16). Stupanj hiperprolaktinemije može uputiti na podležeću etiologiju pa tako vrijednosti veće od 100 ng/ml sugeriraju postojanje adenoma hipofize (18,29). Kada su prisutni klinički znakovi hiperandrogenizama, uz testosteron je u obradu uputno uključiti i druge androgene i njihove prekursore poput dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS), androstendiona i jutarnje vrijednosti 17-hidroksiprogesterona što može otkriti patologiju nadbubrežne žlijezde, primjerice kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju ili tumore koji luče androgene (3,11).

Osim bakterioloških kultura iz uzorka briseva, STI se mogu potvrditi NAAT-om iz uzorka urina (8,17,18).

Jetrena disfunkcija, na koju se može posumnjati zbog produljenog PV, ili kronične jetrene bolesti može se ocijeniti vrijednostima alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina (10,16).

Biopsija endometrija u pacijentica mlađih od 20 godina indicirana je isključivo u slučajevima kada medikamentno liječenje nije uspješno tijekom 2-3 godine, pozitivna je obiteljska anamneza na nasljedne karcinome, period anovulacija je dugotrajan ili je BMI u kategoriji morbidne pretilnosti (16,19,29).

3.4. SLIKOVNE METODE

Za razliku od dijagnostičkih smjernica za odrasle žene, zbog relativno rijetke pojave strukturnih uzroka AUB-a u juvenilnoj dobi, rutinska upotreba slikovnih metoda nije nužno potrebna, ali je u slučaju visoke sumnje na strukturnu patologiju ili nedokazane nestrukturne etiologije upotreba ultrazvuka ili magnetske rezonancije opravdana (10,17,25,43,44).

Indikacije za ultrazvučni pregled uključuju krvarenja refraktorna na liječenje, fokalnu abdominalnu bol ili dismenoreju koju ne ublažavaju nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) ili kombinirani oralni kontraceptivi (engl. *combined oral contraceptives*, COC) te fizikalnim pregledom utvrđenu zdjeličnu tvorbu ili anomaliju reproduktivnih organa, a potrebno je isključiti mogućnost ektopične trudnoće i tumora (3,8). Patološke tvorbe i anatomske anomalije moguće je vizualizirati pomoću transabdominalnog ili transrektalnog ultrazvučnog pregleda koji se preferira u spolno neaktivnih pacijentica, dok se zbog bolje osjetljivosti u prikazu, posebice malih cisti jajnika, u spolno aktivnih pacijentica pregled obavlja transvaginalno (3,10).

Magnetska rezonancija korisna je u slučajevima kada ni ultrazvučni pregled ne razjasni etiologiju krvarenja ili kod spolno neaktivnih pacijentica kod kojih nije moguća obrada transvaginalnim ultrazvukom, kontrastnom sonohisterografijom ili histeroskopijom (1,10).

4. LIJEČENJE NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA U JUVENILNOM RAZDOBLJU

Način zbrinjavanja juvenilnih krvarenja uvelike ovisi o njihovom uzroku. Tako će u premenarhalnih krvarenja to najčešće uključivati odstranjivanje stranog tijela iz vagine, saniranje ozljeda i liječenje infekcija te ponekad kirurško odstranjenje tumora. (22) Neonatalna prijelomna krvarenja iz maternice ne treba liječiti, već je dovoljno skrbnicima objasniti prolaznost ove pojave (23). Razgovor sa skrbnicima kako sama rana pojava menarhe ne ugrožava pacijenticu može biti dovoljan u slučajevima preuranjenog puberteta, a moguće je razmotriti i izazivanje menstrualne supresije (45).

Nenormalna krvarenja iz maternice se u postmenarhalnih djevojaka najčešće prezentiraju kao HMB. Cilj liječenja je održavanje hemodinamske stabilnosti, zaustavljanje krvarenja, prevencija ili korekcija anemije, regulacija ciklusa i povećanje kvalitete života. Medikamentna terapija dovoljna je u 90 % slučajeva. (8) Otkrije li se podležeći uzrok krvarenja, daljnje liječenje bi trebalo biti kauzalno (10).

Ostatak prikaza liječenja odnosi se primarno na zbrinjavanje adolescentnih krvarenja, uzimajući u obzir njihove najučestalije uzroke.

4.1. HORMONSKO LIJEČENJE

Hormonsko liječenje prva je linija liječenja AUB-a u adolescentica, uključuje upotrebu estrogena, progestagena i kombiniranih oralnih kontraceptiva u različitim formulacijama i terapijskim režimima, a trenutna saznanja ne ukazuju na prednost nekog određenog protokola u populaciji adolescenata (3,10). Cilj je estrogenom zaustaviti krvarenje, potaknuti proliferaciju endometrija, a zatim progestagenom stabilizirati endometriju i regulirati ciklus (18). Prilikom liječenja adolescentica nema bojazni da će primjena hormonskih preparata prijevremeno zaustaviti rast u visinu jer je on do menarhe većim dijelom završen (46).

4.1.1. ESTROGEN

Estrogen se koristi u inicijalnoj terapiji krvarenja prouzročenog nestabilnošću tankog endometrija (10). Visoke doze estrogena, u obliku intravenskog konjugiranog estrogena, intramuskularnog estradiolvalerata ili tableta estrogena, dovode do vazospazma i hemostaze povisujući razine koagulacijskih faktora i potičući agregaciju trombocita pa se koriste u

zbrinjavanju akutnog HMB-a, brzog gubitka krvi i teške anemije (3,10,18,31). Intravenska i intramuskularna primjena preferira se kod teških krvarenja, ako pacijentica ne tolerira peroralne pripravke ili nema odgovora na liječenje unatoč maksimalnoj peroralnoj dozi (8). Kontraindikacije estrogenske terapije uključuju anamnezu venske ili arterijske tromboembolije, trombofilija, karcinom dojke, trudnoću, a u pretilih i pušača ga je potrebno primijenjivati s oprezom (5,31). Kao nuspojave javljaju se mučnine i povraćanje, točkasta i BTB, glavobolje, bol u dojka, venske tromboembolije i moždani udar (5). Mučnine i povraćanje mogu se kontrolirati primjenom antiemetika, primjerice ondanzetrona ili prometazina, barem dva sata prije doze estrogena (10,18). Za stabilizaciju endometrija nakonadno se tijekom 10-14 dana uvode peroralni progestageni (10).

4.1.2. PROGESTAGENI

Progestageni, progesteron i progestini se u kontroli akutnih i kroničnih AUB-a mogu primijenjivati samostalno; peroralno, intramuskularnim ili supkutanim injekcijama te putem intrauterinim sustava. Definitivni su izbor u slučaju kontraindikacija na estrogensku terapiju, a akutno se najčešće koriste peroralni pripravci (engl. *progestogen-only pill*, POP) (3,10). Didrogesteron i mikronizirani progesteron koriste se kao dodatak terapiji estrogenom tijekom 10-14 dana radi stabilizacije endometrija (13,18). Medroksiprogesteronacetat (MPA), noretisteronacetat (NETA), linestrenol i didrogesteron mogu se koristiti i samostalno, ali je upitna njihova učinkovitost kod teških AUB-a (18). Akutno se liječenje može započeti i Depo-MPA primijenjenim intramuskularno ili supkutano, uz dodatnu terapiju antifibrinolitikima ili peroralnim progestagenima, što je posebno korisno kod pacijentica s poremećenom crijevnom apsorpcijom (18,29). Supkutana primjena preferira se u pacijentica s poznatim poremećajima zgrušavanja krvi kako bi se spriječio nastanak hematoma (5). Injekcije MPA smanjuju krvarenje i u 50 % žena izazivaju amenoreju pa se u kroničnoj terapiji daju s razmakom od 12 tjedana, a inicijalno se radi spječavanja BTB-a mogu davati i češće (10,17). Kronična terapija peroralnim progestagenima može se provoditi ciklički ili kontinuirano, ako zbog anemije postoji potreba za menstrualnom supresijom, a niskodozne formulacije učestalo izazivaju BTB pa nisu indicirane u ovoj situaciji (3). Kontraindikacije progestagena uključuju karcinom dojke, disfunkciju i bolesti jetre te trudnoću, a od nuspojava uzrokuju nepravilna krvarenja i amenoreju (5). Mirkonizirani progesteron uzrokuje manje nuspojave od sintetskih progestina, ali može izazvati alergijske reakcije jer sadržava ulje kikirikija (4). Depo-MPA je kontraindiciran i u slučaju višestrukih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i arterijske hipertenzije, a može uzrokovati i smanjenje mineralne gustoće kostiju, porast tjelesne težine, bol u dojka i retenciju tekućine (5).

Najučinkovitija progestagenska metoda u kontroli krvarenja je intrauterini sustav s levonorgestrelom (engl. *levonorgestrel-releasing intrauterine system*, LNG-IUS) koji nakon 3 mjeseca smanjuje gubitak krvi za 86 %, a nakon godine dana za čak 97 %, što ga čini otprilike jednako učinkovitim kao i kirurške metode poput ablacije endometrija i histerektomije, s dodatnom prednošću jer je njegovo kontraceptivno djelovanje reverzibilno (5,10). LNG-IUS može se postaviti i u nulipara, američka pedijatrijska i ginekološka društva preporučuju upotrebu i u adolescentica, bez donje dobne granice, a posebno je prikladan za pacijentice s poremećajima koagulacije (3,5,10). Za postavljenje je potreban pregled u spekulima i cervikouterina instrumentacija, ali uz adekvatnu pripremu na zahvat, većina pacijentica, čak i onih koje nisu imale spolne odnose, može tolerirati inserciju bez sedacije i anestezije (3). Postoji li potreba za liječenjem boli nakon postavljanja IUS-a u pacijentica s poremećajima koagulacije, umjesto NSAID-a mogu se koristiti paracetamol i toplina (3). Nakon postavljanja, LNG-IUS učinkovit je u razdoblju od 5 godina, često izazva amenoreju, a BTB koji se mogu javljati u prvih 6 mjeseci moguće je kontrolirati dodatnom terapijom noretisteronom (3,17,33). Prema istraživanju Keenahan i suradnika, spontano izbacivanje IUS-a češće je u adolescentnoj nego u odrasloj dobi, a upravo anamneza AUB-a, anemije i poremećaja koagulacije te viši BMI predstavljaju rizične čimbenike za ovaj neželjeni događaj (47). Huguelet i suradnici zaključuju kako je rizik spontanog izacivanja veći samo unutar prvih 30 dana od postavljanja IUS-a, a većina adolescentica dugoročno nastavlja s ovom vrstom liječenja (48). Kao i druge progestagenske metode, LNG-IUS kontraindiciran je kod karcinoma dojke, disfunkcije ili bolesti jetre i trudnoće, a ne smije se postavljati unutar 3 mjeseca od dijagnoze STI, postoji li zdjelična upalna bolest, neliječeni karcinom cerviksa ili maternice, neobjašnjeno AUB ili kada je maternična šupljina povećana ili deformirana (5). Kao nuspojave javljaju se nepravilna i točkasta krvarenja, grčevi, bol u dojkama, akne i mučnine (5).

4.1.3. KOMBINIRANI ORALNI KONTRACEPTIVI

Kombinirani oralni kontraceptivi (engl. *combined oral contraceptives*, COC) smatraju se prvom linijom liječenja AUB-a u adolescentica, koriste se kao akutna i kronična terapija, a uz povoljan učinak na endometrij imaju i kontraceptivni učinak (10). Dugoročno smanjuju nepravilnosti menstrualnog ciklusa i dismenoreju, a korisni su i u liječenju akne (33). U liječenju AUB-a mogu se koristiti u raznim formulacijama, a najčešće su to monofazične kombinacije etinilestradiola u dozi 30, 35 ili 50 µg s progestinima noretisteronom, norgestrelom i levonorgestrelom (3,5,8,18). Niže doze estradiola se ne preporučuju zbog izazivanja BTB-a, a od drugih progestagenskih komponenti koriste se dezogestrel, norgestimat, didrogesteron i dienogest (3,18). Jedina formulacija odobrena specifično za liječenje preobilnog menstrualnog krvarenja

kombinacija je estradiolvalerata i dienogesta (3,5). Produžena primjena tijekom razdoblja od 3 mjeseca ili kontinuirana primjena COC-a s ciljem izazivanja amenoreje korisne su u pacijentica s anemijom (10). Kontraindikacije za uzimanje COC-a su arterijske i venske tromboembolije, trombofilije, nekontrolirana hipertenzija, kardiovaskularni rizični čimbenici, moždani udar, migrene s aurom, SLE, antifosfolipidni sindrom, nefritis, disfunkcija ili bolesti jetre, produljena imobilizacija, karcinom dojke i trudnoća (5,10). Od nuspojava izazivaju mučnine i povraćanje, točkasta i BTB, glavobolje, bol u dojčkama, venske tromboembolije i moždani udar (5).

4.2. DRUGI LIJEKOVI

4.2.1. NSAID

Kao nehormonska opcija u zbrinjavanju blagih krvarenja mogu se koristiti NSAID poput ibuprofena, naproksena, diklofenaka, indometacina i mefenamske kiseline (8,10). Inhibicijom ciklooksigenaze i posljedičnim smanjenjem razine PG oni mogu dovesti do smanjenja krvarenja, međutim, zbog utjecaja na agregaciju trombocita te faktore zgrušavanja, nije ih uputno koristiti dok se ne isključi mogućnost koagulopatije jer tada pogoršavaju krvarenje (8,10,17). Kontraindicirani su i u slučaju gastrointestinalnog krvarenja, upalnih bolesti crijeva, teške astme, kronične brubrežne i kardiovaskularnih bolesti te srčanog zatajivanja i u trudnoći (5). Nuspojave uključuju krvarenja, ulceracije i perforacije u gastrointestinalnom traktu, pogoršanje astme i disfunkciju trombocita (5).

4.2.2. HEMOSTATICI

Antifibrinolitici, poput traneksamične (engl. *tranexamic acid*, TA) i aminokaproične kiseline, mogu se koristiti kao dodatna terapija kada nema odgovora na liječenje hormonima, ali i kao monoterapija, a posebno su prigodni kod poremećaja zgrušavanja krvi (3,10). Djeluju blokirajući konverziju plazminogena u plazmin i tako sprječavaju razgradnju fibrina, a primjenjuju se peroralno ili intravenski (3,17). Kontraindikacije za antifibrinolitike uključuju anamnezu tromboembolija, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, makroskopsku hematuriju, stečene poremećaje kolornog vida i trudnoću, a u teoriji postoji povišen rizik od tromboze kada se primjenjuju istovremeno s COC, iako taj rizik nije opažen u praksi (5,10). Glavobolja, mučnina i povraćanje, proljev, bol u mišićima i dismenoreja pojavljuju se kao nuspojave (5). Aminokaproična kiselina manje je djelotvorna od TA i uzrokuje više nuspojava, a niti jedan od ovih pripravaka ne koristi se u Hrvatskoj (13,17).

Dezmopresin je sintetski analog antidiuretskog hormona ili vazopresina, a djeluje otpuštajući endotelne zalihe VWF i faktora VIII pa se koristi kod pacijentica s von Willebrandovom bolešću i hemofilijom (3,10,33). Primjenjuje se u obliku nazalnog spreja i supkutanih injekcija, a kako ovisi o prethodno sintetiziranim zaliham faktora, prečestim doziranjem može se izazvati tahifilaksija (3,17,33). Pažljivim doziranjem dezmopresina u danima najobilnijeg krvarenja može se spriječiti nastanak brze tolerancije, a primjena u večernjim satima prije spavanja može smanjiti pojavu nuspojava poput retencije vode i hiponatremije (3,33).

4.2.3. GnRH AGONISTI

GnRH agonisti, poput leuprorelinacetata, koriste se kod teških krvarenja ili kao dodatna terapija kod koagulopatija i u onkoloških pacijentica (3,10). Primjenjuju se intramuskularno jednom mjesečno ili jednom u 3 mjeseca, ali zbog profila nuspojava u adolescentica nisu pogodni za terapiju dulju od 6 mjeseci (3,5,18). One uključuju valunge, pojačano znojenje, promjene raspoloženja, vaginalnu suhoću i gubitak mineralne gustoće kostiju, a kontrolirati ih se može dodatkom noretisterona (3,5). Kontraindicirani su u trudnoći (5).

4.2.4. DODATNA TERAPIJA

Nadoknada željeza nužna je kada su vrijednosti feritina snižene i uvijek kada je pacijentica primala transfuziju eritrocita. Intravenska nadoknada indicirana je uz izražene simptome umora, glavobolje i nepodnošenja napora, a u dugoročnoj terapiji peroralni pripravci željeza primjenjuju se u dozi 60-130 mg ovisno o težini anemije (33). Važno je osigurati redovito uzimanje terapije kroz 3-6 mjeseci pa se pacijenticama savjetuje uzimati terapiju jednom dnevno uz obrok, najbolje u večernjim satima, kako bi se smanjila mogućnost gastrointestinalnih nuspojava (17,33).

Uz željezo, preporučuju se folna kiselina i vitamini (18).

Antibiotici su indicirani u slučaju da je krvarenje trajalo dulje od 10 dana, maternica je bolna na palpaciju, postoje simptomi infekcije ili je korištena tamponada maternice Foley kateterom (10,18).

4.3. KIRURŠKO LIJEČENJE

Kirurške metode zbrinjavanja AUB-a u adolescentica nastoje se izbjeći zbog posljedica na buduću reproduktivnu sposobnost pa se upotrebljavaju samo iznimno, u slučaju životne ugroženosti, kada nije došlo do odgovora na medikamentnu terapiju ni nakon 24-36 sati (10).

Jako rijetko radi se terapijska kiretaža, čija je prednost što osigurava uzorak tkiva endometrija za patohistološku dijagnostiku, međutim, u saniranju krvarenja nije uspješna niti u starijih žena pa se ne preporuča ni kod adolescentica (5,10,19). Kako rekanalizacija uterine arterije nakon embolizacije ne garantira očuvanu plodnost, a trudnoća nakon ablacije endometrija povezana je s brojnim komplikacijama štetnima za trudnicu i plod, ove dvije metode koriste se samo kako bi se izbjegla histerektomija, koja predstavlja apsolutno zadnju liniju liječenja u ovoj dobnoj skupini (19,29).

Alternativno se može pokušati tamponada maternice 30 ml Foley kateterom. Nakon procjene veličine maternice, insercija se provodi pod kontrolom ultrazvuka, kateter se ispunjava fiziološkom otopinom, ostavlja se *in situ* tijekom 24 sata, nakon čega se postupno prazni i uklanja (10,17,29). Uz tamponadu nastavlja se medikamentna terapija, a zbog rizika od infekcije profilaktički je potrebno dati antibiotik. Osim infekcije postoji mogućnost perforacije maternice i oštećenja endometrija. (17)

4.4. LIJEČENJE AKUTNIH NENORMALNIH UTERINIH KRVARENJA

Akutno zbrinjavanje AUB-a ovisi o težini krvarenja i vrijednostima hemoglobina (Hb) (10,18). Hormonska terapija predstavlja prvu liniju liječenja. Inicijalne doze lijekova potrebne za zaustavljanje krvarenja prikazane su u tablicama, a tijekom nastavka liječenja u trajanju od prosječno 21 dan doze se postupno smanjuju nakon čega se, ovisno o uzroku poremećaja, može nastaviti s kontinuiranom ili cikličkom primjenom hormoskih pripravaka kao kroničnom terapijom. (10)

4.4.1. BLAGO KRVARENJE

Blago krvarenje bez prisutne anemije nije nužno liječiti medikamentno. Pacijenticu treba savjetovati o pravilnoj prehrani s naglaskom na unos željeza, fizičkoj aktivnosti i praćenju ciklusa u kojem od velike pomoći mogu biti mobilne aplikacije, a u cilju sprječavanja anemije mogu se koristiti vitamini i željezo. NSAID i antifibrinolitici mogu pomoći smanjiti obujam krvarenja (10,17,18). Tablica 1. prikazuje liječenje blagog akutnog krvarenja, pri čemu su

korišteni podaci iz članka Moon i suradnika (5), Ramalho i suradnika (10) te Drosdzol-Cop i suradnika (18).

Tablica 1. Liječenje blagog akutnog krvarenja

	Hb, g/l	HORMONSKO LIJEČENJE	NEHORMONSKO LIJEČENJE	
BLAGI AUB	>120	nije potrebno	NSAID	ibuprofen 600-1200 mg 1x/dan
				naproksen 250-500 mg 2-4x/dan
			antifibrinolitici	traneksamična kiselina 1300 mg 3x/dan kroz 5 dana
			željezo	
			vitamini	

4.4.2. UMJERENO TEŠKO KRVARENJE

Umjereno teško krvarenje s blagom anemijom može biti povezano s atrofijom endometrija pa je liječenje uputno započeti preparatima koji sadrže estrogene, posebno ako je endometrij ultrazvučno tanji od 5 mm (18). Najčešće se koriste COC s kombinacijom etinilestradiola i norgestrelom ili levonorgestrelom, a nakon zaustavljanja krvarenja, liječenje se nastavlja jednom dozom dnevno tijekom minimalno 21 dan (10,17,18). Ukoliko dođe do recidiva krvarenja učestalost doziranja se povisuje na dva puta dnevno do kraja terapijskog razdoblja (10). Postoji li kontraindikacija za primjenu estrogenskih preparata, mogu se koristiti sami progestageni, a terapija održavanja tada se nastavlja tijekom 21 dan (8,10,18). Ako je u inicijalnom zbrinjavanju korišten sam estrogen, od desetog dana liječenja potrebno je uvesti didrogesteron ili mikronizirani progesteron s ciljem stabilizacije endometrija (18). Kao dodatna terapija mogu koristiti NSAID, antiemetici, preporučuje se nadoknada željeza te po potrebi antibiotici (10,17,18). Tablica 2. prikazuje liječenje umjereno teškog akutnog krvarenja s dozama lijekova korištenima pri inicijalnom zaustavljanju krvarenja, prema podacima iz članka Bennet i Gray (8), Ramalho i suradnika (10), Yaşa i Güngör Uğurlucan (17) te Drosdzol-Cop i suradnika (18). Oznaka E+P predstavlja terapiju estrogenom i progestagenima u odvojenim preparatima.

Tablica 2. Liječenje umjereno teškog akutnog krvarenja

	Hb, g/l	HORMONSKO LIJEČENJE			Inicijalno doziranje (do zaustavljanja krvarenja)	DODATNO LIJEČENJE
UMJERENO TEŠKI AUB	100-120 (blaga anemija)	COC	etinilestradiol 30-35 µg +	norgestrel 0.3 mg levonorgestrel 0.15 mg	2-3x/dan	antiemetici NSAID željezo 60 mg/dan
				*kao progestagenska komponenta u obzir dolaze i dezogestrel, norgestimat, didrogesteron ili dienogest		
			estradiolvalerat +	dienogest		
		POP	didrogesteron 10-20 mg	1x/dan	antibiotici	
			MPA 10-20 mg			
			linestrenol 5-10 mg			
			NETA 5-10 mg/day			
		E+P	estrogen 2 mg	2x/dan tijekom 20 dana		
			+			
			didrogesteron 20 mg ili mikronizirani progesteron 100-150 mg	*1x/dan kroz 10-14 dana od 10. dana liječenja		

4.4.3. TEŠKO KRVARENJE

Prezentira li se pacijentica teškom ili umjereno teškom anemijom, profuznim aktivnim krvarenjem, simptomima i znakovima hipovolemije ili anemije te ako ima otprije poznate ozbiljne bolesti ili stanja, indicirana je hospitalizacija (10,17).

Kod hemodinamske nestabilnosti započinje se intravenskom nadoknadom tekućine kristaloidnim otopinama, a s obzirom na to da adolescenti u pravilu bolje podnose anemiju od odraslih, transfuzija koncentrata eritrocita indicirana je tek kod vrijednosti Hb ispod 60-70 g/l (10,17). Nadoknada trombocita potrebna je u slučajevima teške trombocitopenije ispod 50 000 ili poremećaja trombocita, a u slučaju dokazanih deficijencija faktora zgrušavanja oni se mogu nadoknaditi plazmatskim koncentratima ili rekombinantnim faktorima (5,10). Prije administracije krvnih pripravaka uputno je učiniti laboratorijsku obradu (41).

Kod teškog krvarenja s umjerenom anemijom, od hormonskih pripravaka također se najčešće koriste COC u kombinaciji etinilestradiola i norgestrela ili levonorgestrela, a nakon

zaustavljanja krvarenja početnim visokim dozama, doziranje se postupno smanjuje svaka dva dana do postizanja jednodnevnog doziranja koje se može kontinuirano nastaviti do vrijednosti Hb preko 110 g/l (8,10). Doziranje samih progestagena se nakon zaustavljanja teškog krvarenja smanjuje na tjednoj bazi, a zatim se nastavlja s jednom tabletom dnevno do iste ciljne vrijednosti Hb (8,10). Kada je za inicijalno zaustavljanje krvarenja korišten samo estrogen, njegova se doza smanjuje na 2 mg dva puta dnevno i nastavlja se primjenjivati tijekom 20 dana liječenja, a od desetog dana uvodi se didrogesteron ili mikronizirani progesteron (18).

Za teško krvarenje popraćeno teškom anemijom uputno je konzultirati se s hematologom oko moguće potrebe za transfuzijom (10,18). Ukoliko visoke doze COC-a ili peroralnog estrogena ne zaustave krvarenje tijekom 24-36 sati ili je krvarenje izrazito masivno, preporučeno je koristiti intravenske ili intramuskularne preparate estrogena (10,17,18). Zbog nuspojava visokih doza estrogena uputno je ordinirati i antiemetike prije svake primjenjene doze, a estrogensku terapiju i ovdje je nužno upotpuniti dodatkom progestagena (10,18). Iako se u slučaju kontraindikacija za upotrebu estrogena koriste isključivo progestagenske opcije, u slučaju masivnog krvarenja njihova je učinkovitost upitna (18). Ako je inicijalna kontrola krvarenja ipak uspješna, doziranje progestagena postupno se smanjuje tako da se NETA ili linestrenol u iduća 3 dana primjenjuju po 3 puta dnevno, a zatim tijekom još dva tjedna 2 puta dnevno, dok se MPA nakon prvih tjedan dana primjenjuje 2 puta dnevno kroz sedam dana i jednom dnevno u zadnjih tjedan dana dvadesetjednodnevnog liječenja (10,18). Nastavi li se krvarenje, zadnja farmakološka opcija su GnRH agonisti, a kirurško liječenje indicirano je ako se sve prethodno navedene metode ne pokažu uspješnima (10). Tablica 3. prikazuje liječenje teškog akutnog krvarenja s dozama lijekova korištenima za inicijalno zaustavljanje krvarenja, prema podacima iz članaka Moon i suradnika (5), Bennet i Gray (8), Ramalho i suradnika (10), Yaşa i Güngör Uğurlucan (17) te Drosdzol-Cop i suradnika (18). Oznake iv., i.m., po. i sc. označavaju redom intravensku, intramuskularnu, peroralnu i supkutanu primjenu lijeka.

Tablica 3. Liječenje teškog akutnog krvarenja

	Hb, g/l	HORMONSKO LIJEČENJE			Inicijalno doziranje (do zaustavljanja krvarenja)	DODATNO LIJEČENJE			
TEŠKI AUB	80-100 (umjereno teška anemija)	COC	etinilestradiol 30-35 µg +	norgestrel 0.3 mg	2-4x/dan	kristaloidne otopine iv. transfuzija željezo iv./po. antiemetici hemostatici GnRH agonisti kirurško liječenje			
				levonorgestrel 0.15 mg					
		POP	progestagen		2-3x/dan				
							E+P	estrogen 2-4 mg	4x/dan
								+	
			didrogesteron 20 mg ili mikronizirani progesteron 100-150 mg	*1x/dan kroz 10-14 dana od 10. dana liječenja					
	≤70 (teška anemija)	COC	etinilestradiol 30-35 µg +	norgestrel 0.3 mg	4-6x/dan kroz 24-36h				
				levonorgestrel 0.15 mg					
		POP		NETA 5-10 mg	4x/dan tijekom 4 dana				
				MPA 10-20 mg	3-4x/dan tijekom 7 dana				
				linestrenol 5-10 mg	4x/dan tijekom 4 dana				
		E+P		konjugirani estrogen 25 mg iv.	4-6x/dan				
estradiolvalerat 10-20 mg i.m.	jednokratno; uz dodatak progestagena u idućih 24-48 sati								
estrogen 4 mg	4x/dan								
	+	didrogesteron 20 mg ili mikronizirani progesteron 100-150 mg	*1x/dan kroz 10-14 dana od 10. dana liječenja						

4.5. LIJEČENJE KRONIČNIH NENORMALNIH UTERINIHKRVARENJA

Dugoročni cilj liječenja AUB-a je sanirati anemiju i uspostaviti pravilne cikluse s normalnim krvarenjima, prevenirati ponavljanje epizoda krvarenja i povećati kvalitetu života. Liječenje kroničnih i praćenje nakon akutne epizode krvarenja temelje se na istim terapijskim principima. (10)

Pacijentice koje su se prezentirale akutnim AUB-om nakon početnog saniranja krvarenja potrebno je dugotrajnije pratiti. Kontrola nakon 6 mjeseci dovoljna je u slučaju blagih krvarenja, a uz razvijenu anemiju preporučena je nakon 3 mjeseca. U slučaju teških krvarenja bez indikacije za hospitalizaciju pacijenticu je potrebno pratiti jednom mjesečno do uspostave pravilnih ciklusa i oporavka vrijednosti Hb, dok se prva kontrola nakon hospitalizacije preporučuje dva tjedna od otpusta, s daljnjim kontrolama na mjesečnoj bazi. (10)

Odabir pravilne terapije mora uzeti u obzir podležeće uzroke krvarenja, postojanje kontraindikacija za određenu terapiju i želju za kontracepcijom, a duljina liječenja preporuča se u trajanju od minimalno 3 do 6 mjeseci (10,16). Multidisciplinarni pristup liječenju potreban je kod endokrinoloških poremećaja i koagulopatija (3,5,18).

COC se mogu primjenjivati u standardom režimu tijekom 3 tjedna s tjednom pauze tijekom kojeg se javlja prijelomno krvarenje. Postoji li zbog anemije potreba za odgađanjem krvarenja, mogu se dozirati i u produljenom režimu tijekom 3 mjeseca ili u kontinuiranoj primjeni s ciljem izazivanja amenoreje. (10)

Peroralni progestageni mogu se primjenjivati u pacijentica kojima nije potrebna kontracepcija, ciklički tijekom lutealne faze ciklusa ili produljeno tijekom 21 dan, a produljena primjena učinkovitija je u smanjenju krvarenja (10,41).

Dugotrajnost metoda dugodjelujuće reverzibilne kontracepcije (engl. *long-acting reversible contraception*, LARC), točnije primjena Depo-MPA svaka 3 mjeseca i mogućnost korištenja LNG-IUS-a tijekom 5 godina od postavljanja, bitna je prednost ovih metoda jer smanjuju mogućnost neadekvatnog pridržavanja liječenja (10).

Tablica 4. prikazuje liječenje kroničnih krvarenja prema podacima iz članaka Moon i suradnika (5) te Ramalho i suradnika (10).

Tablica 4. Liječenje kroničnih krvarenja

HORMONSKO LIJEČENJE			DODATNO LIJEČENJE	
			Doziranje	
KRONIČNI AUB	COC	*odabir najbolje terapijske opcije ovisi o etiologiji krvarenja i pridruženim stanjima ili bolestima	21 dan + 7 dana pauze ili produljeno tijekom 3 mjeseca ili kontinuirano	željezo liječenje osnovne bolesti
	POP	NETA 5 mg	10 dana tijekom lutealne faze ili produljeno tijekom 21 dan	
		didrogesteron 10 mg		
		mikronizirani progesteron 200 mg	12 dana tijekom lutealne faze ili produljeno tijekom 21 dan	
	LARC	Depo-MPA 150 mg i.m.	svakih 12 tjedana	
		Depo-MPA 104 mg sc.		
	LNG-IUS 52 mg	*učinkovit tijekom 5 godina; otpušta 20 µg/dan levonorgestrela		

ZAKLJUČAK

Nenormalna uterina krvarenja čest su ginekološki problem s dalekosežnim posljedicama na zdravlje i kvalitetu života pogođenih žena. Javljaju se u svim starosnim skupinama, a njihovi uzroci su raznovrsni. Posebno ranjivu populaciju u kontekstu nenormalnih uterinih krvarenja čine adolescentice zbog izrazito velike prevalencije ovih krvarenja i specifičnih nestrukturnih uzroka u njihovoj podlozi. Trenutno dostupne dijagnostičke i terapijske smjernice uvelike zanemaruju ovu dobnu skupinu, što je posljedica manjka istraživanja fizioloških varijacija menstrualnog ciklusa u odnosu na odraslu dob te učinkovitosti terapijskih opcija dosad dokazanih na odraslima. Provođenje takvih istraživanja u budućnosti olakšalo bi donošenje konsenzusa i konkretnih algoritama postupanja prilikom postavljanja dijagnoze i liječenja AUB-a u adolescentica po uzoru na one za odrasle žene. Time bi se mogao smanjiti broj nepotrebnih pretraga, olakšao put do ispravne dijagnoze i odabir optimalnog terapijskog protokola. Klinička empirijska iskustva u liječenju adolescentica govore u prilog sigurne primjene hormonskih preparata, NSAID, hemostatika i GnRH agonista u zbrinjavanju krvarenja, a kao kronična terapija uz COC posebno je perspektivna upotreba LNG-IUS-a. U dugotrajnom praćenju pacijentica s AUB-om u obzir treba uzeti podležeće uzroke, primjerice endokrinološke poremećaje i poremećaje zgrušavanja krvi, za čije je sveobuhvatno liječenje potreban multidisciplinarni pristup. Navedena saznanja svakako su dobar temelj za daljnja istraživanja ove problematike, s ciljem da se u budućnosti dodatno unaprijedi skrb za ovu osjetljivu mladu populaciju.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, dr. med. na ukazanom povjerenju, pristupačnosti i savjetima koje mi je dala tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala i mojim dragim roditeljima i prijateljima koji su me svih ovih godina podržavali, ohrabrivali i uveseljavali.

LITERATURA

1. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, the 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 Gynecol Obstet* [Internet]. prosinac 2018. [citirano 13. svibanj 2022.];143(3):393–408. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12666>
2. Curtis AC. Defining adolescence. *J Adolesc Fam Health* [Internet]. 2015.;7(2):40. Dostupno na: <https://scholar.utc.edu/jafh/vol7/iss2/2>
3. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 01. veljača 2020.;174(2):186–94.
4. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding In Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 31. srpanj 2018. [citirano 13. svibanj 2022.];10(3):191–7. Dostupno na: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16723/JCRPE-10-191-En.pdf
5. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. listopad 2017.;29(5):328–36.
6. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. lipanj 2019. [citirano 13. svibanj 2022.];220(6):569.e1-569.e7. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937819304272>
7. Pawar A, Krishnan R, Davis K, Bosma K, Kulkarni R. Perceptions about quality of life in a school-based population of adolescents with menorrhagia: implications for adolescents with bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. svibanj 2008.;14(3):579–83.
8. 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* [Internet]. kolovoz 2014. [citirano 13. svibanj 2022.];26(4):413–9. Dostupno na: <https://journals.lww.com/00008480-201408000-00004>
9. Weyand AC, Fitzgerald KD, McGrath M, Gupta V, Braun TM, Quint EH, i ostali. Depression in Female Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr* [Internet]. siječanj 2022. [citirano 13. svibanj 2022.];240:171–6. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347621008805>
10. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port*. 31. ožujak 2021.;34(4):291–7.
11. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. prosinac 2015.;126(6):e143–6.
12. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 01. srpanj 2020.;100(3):1149–79.
13. Šimunić V, Pavičić Baldani D, Barišić D. Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje [Internet]. 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>

14. Šimunić V, i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
15. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding†. *Biol Reprod.* 24. prosinac 2019.;101(6):1155–66.
16. Strickland JL, Wall JW. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. lipanj 2003. [citirano 13. svibanj 2022.];30(2):321–35. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854503000299>
17. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 01. siječanj 2020. [citirano 13. svibanj 2022.];12(1):1–6. Dostupno na: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_35758/JCRPE-12-1-En.pdf
18. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Hinrle L, Fuchs A, Czech IJ, Jarzabek-Bielecka G. Recommendations of the Group of Experts of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding abnormal uterine bleeding in adolescents. *Ginekol Pol.* 2020.;91(8):6.
19. Mullins TLK, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *Pediatr Ann* [Internet]. rujun 2015. [citirano 13. svibanj 2022.];44(9). Dostupno na: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/00904481-20150910-09>
20. Gunn HM, Tsai MC, McRae A, Steinbeck KS. Menstrual Patterns in the First Gynecological Year: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* prosinac 2018.;31(6):557-565.e6.
21. Carlson LJ, Shaw ND. Development of Ovulatory Menstrual Cycles in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* lipanj 2019.;32(3):249–53.
22. Ng SM, Apperley LJ, Upradrasta S, Natarajan A. Vaginal Bleeding in Pre-pubertal Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. kolovoz 2020. [citirano 13. svibanj 2022.];33(4):339–42. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318820301534>
23. Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo SW, Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* lipanj 2017.;30(12):1434–6.
24. Ramaswamy R, Ali E, Ghalib SS, Mukattash G. Hemoperitoneum Due to Ruptured Botryoid Sarcoma of the Uterus in Young Girl. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* kolovoz 2021.;26(4):262–4.
25. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* travanj 2017.;30(2):239–42.
26. [Prevalence and characteristics of endometrial polyps in patients with abnormal uterine bleeding]. *Vojnosanit Pregl.* svibanj 2008.;65(5):349–52.
27. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod Biomed Online.* ožujak 2015.;30(3):220–32.

29. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* [Internet]. ožujak 2020. [citirano 13. svibanj 2022.];135(3):615–21. Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000003693>
30. Helou CM, Zhao Z, Ding T, Anderson TL, Harvey LFB. Should body mass index replace age to drive the decision for endometrial sampling in premenopausal women with abnormal uterine bleeding? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. svibanj 2022.;38(5):432–7.
31. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. travanj 2018. [citirano 13. svibanj 2022.];48:51–61. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693417301475>
32. Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of Hemostatic Disorders in Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. listopad 2013. [citirano 13. svibanj 2022.];26(5):285–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318813001885>
33. O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 30. studeni 2018.;2018(1):390–8.
34. Deligeoroglou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. siječanj 2013. [citirano 13. svibanj 2022.];29(1):74–8. Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2012.705384>
35. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. lipanj 2017. [citirano 13. svibanj 2022.];30(3):349–55. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318816302844>
36. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. travanj 2011.;113(1):3–13.
37. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr*. veljača 2018.;30(1):137–43.
38. Deligeoroglou E, Creatsas G. Menstrual disorders. *Endocr Dev*. 2012.;22:160–70.
39. Soni H, Kurkowski J, Guffey D, Dietrich JE, Srivaths LV. Gynecologic Bleeding Complications in Postmenarcheal Female Adolescents Receiving Antithrombotic Medications. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. lipanj 2018. [citirano 13. svibanj 2022.];31(3):242–6. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318817305387>
40. Grimstad F, Kremen J, Shim J, Charlton BM, Boskey ER. Breakthrough Bleeding in Transgender and Gender Diverse Adolescents and Young Adults on Long-Term Testosterone. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. listopad 2021.;34(5):706–16.

41. Oleka C, Dietrich JE. HMB in the Adolescent: A Review of the Modern Approach to Diagnosis and Management. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. rujana 2020. [citirano 13. svibanj 2022.];63(3):553–60. Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1097/GRF.0000000000000523>
42. Weyand AC, Quint EH, Freed GL. Incidence of Thyroid Disease in Adolescent Females Presenting with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr* [Internet]. rujana 2019. [citirano 13. svibanj 2022.];212:232–4. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347619305347>
43. Lazanyi M, Grover SR. Reducing unnecessary investigations in adolescent gynaecology: The utility of pelvic ultrasonography for adolescents presenting with heavy menstrual bleeding. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 01. siječanj 2020. [citirano 13. svibanj 2022.];49(1):70–2. Dostupno na: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/january-february/unnecessary-investigations-in-adolescent-gynaecology>
44. Close AG, Sequeira GM, Montano GT, Alessi LJ, McCormick MC, Cooper JD, i ostali. Improving the Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding in Female Adolescents Presenting for Emergency Care. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. travanj 2019. [citirano 13. svibanj 2022.];32(2):128–34. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108331881830353X>
45. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. listopad 2019.;32(5):455–9.
46. Venkateswaran L, Dietrich JE. Gynecologic Concerns in Pubertal Females with Blood Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. travanj 2013. [citirano 13. svibanj 2022.];26(2):80–5. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318812001386>
47. Keenahan L, Bercaw-Pratt JL, Adeyemi O, Hakim J, Sangi-Haghpeykar H, Dietrich JE. Rates of Intrauterine Device Expulsion Among Adolescents and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. lipanj 2021. [citirano 13. svibanj 2022.];34(3):362–5. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083318820303569>
48. Huguelet PS, Laurin JL, Thornhill D, Moyer G. Use of the Levonorgestrel Intrauterine System to Treat Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents and Young Adults with Inherited Bleeding Disorders and Ehlers-Danlos Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. travanj 2022.;35(2):147-152.e1.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. svibnja 1996. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Osnovnoj školi Trnsko, a srednjoškolsko u sklopu dvojezičnog programa na engleskom jeziku XVI. gimnazije u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom fakulteta bila sam aktivna članica Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC), u sklopu koje sam obnašala dužnost asistenta i lokalnog dužnosnika u Odboru za znanstvene razmjene te 2021. godine sudjelovala u međunarodnoj razmjeni studenata medicine u Lisabonu u Portugalu.