

# Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi

---

Pernat, Nuša

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:885135>

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**

**Nuša Pernat**

**Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

AAK- akutno abnormalno krvarenje

ACOG - Američka udruga opstetričara i ginekologa

AMH - Anti-Müllerov hormon

APTT- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AUB - nenormalno krvarenje iz maternice (engl. abnormal uterine bleeding)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

E2 - estradiol

EMA - embolizacija materničnih arterija

FIGO - Međunarodna federacija za ginekologiju i opstetriciju

FSH - folikulostimulirajući hormon

GnRH - hormon koji otpušta gonadotropine (engl. gonadotropin-releasing hormone)

hCG - humani korionski gonadotropin

HIFU - fokusiran ultrazvuk visokog intenziteta (engl. high intensity ultrasound)

IMK - intermenstrualno krvarenje

INR - internacionalni normalizirani omjer

KAK - kronično abnormalno krvarenje

LH - luteinizirajući hormon

LNG-IUS - intrauterini sustav koji otpušta levonorgestrel

MRI - magnetska rezonancija

OMK - obilno menstrualno krvarenje

PMK - probojno menstrualno krvarenje

SERM - selektivni modulator estrogenskih receptora

SIS - sonohisterografija s infuzijom fiziološke otopine

SPRM - selektivni modulator progesteronskih modulatora

TVU - transvaginalni ultrazvuk

UZ - ultrazvuk

# Sadržaj

Uvod	1
Perimenopauza	2
Definicija	2
Hormonske promjene u perimenopauzi	2
Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi	4
Definicija i klasifikacija nenormalnih krvarenja iz maternice	4
Fiziologija normalnog i patofiziologija nenormalnih krvarenja iz maternice	5
Uzroci nenormalnih krvarenja prema akronimu PALM-COEIN	6
Polipi	6
Adenomioza	6
Leiomiomi	7
Hiperplazija endometrija i karcinom endometrija	7
Koagulopatije	8
Ovulacijske disfunkcije	9
Endometrijske disfunkcije	10
Iatrogeni uzroci	10
Neklasificirani uzroci	10
Dijagnostika nenormalnih perimenopauzalnih krvarenja iz maternice	11
Anamneza i fizikalni pregled	11
Diferencijalna dijagnoza	13
Laboratorijska dijagnostika	13
Slikovna dijagnostika	14
Transvaginalni ultrazvuk	14
Sonohisterografija	14
Histeroskopija	15
Biopsija endometrija	15

Terapijske mogućnosti	16
Liječenje akutnog nenormalnog krvarenja iz maternice	16
Farmakološka terapija	17
Farmakološko liječenje polipa	17
Farmakološko liječenje adenomioze	18
Farmakološko liječenje leiomioma	18
Hormonalna terapija hiperplazije i karcinoma endometrija	18
Farmakološko liječenje koagulopatija	19
Farmakološko liječenje ovarijske disfunkcije	19
Farmakološko liječenje endometrijske disfunkcije	20
Farmakološko liječenje jatrogenih uzroka	20
Nefarmakološke metode terapije	21
Polipektomija	21
Liječenje adenomioze	21
Liječenje leiomioma	22
Liječenje hiperplazije i maligniteta	23
Kirurško liječenje ovulacijske disfunkcije	23
Kirurško liječenje endometrijskih poremećaja	24
Zaključak	25
Zahvala	26
Popis literature	27
Životopis	31

# Sažetak

Autor: Nuša Pernat

Naslov rada: Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi

Perimenopauza je prijelazno razdoblje prije potpunog prestanka menstruacije koje je karakterizirano fluktuacijama hormona i fiziološkim promjenama koje mogu rezultirati nepravilnim, obilnim ili produljenim krvarenjem iz maternice.

Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi predstavljaju čest i značajan zdravstveni problem koji može značajno utjecati na kvalitetu života žena u ovom razdoblju.

Cilj ovog diplomskog rada je pružiti sveobuhvatan pregled literature o nenormalnim krvarenjima iz maternice u perimenopauzi te analizirati dijagnostičke postupke i terapijske mogućnosti za navedeno stanje.

Nenormalno krvarenje iz maternice u perimenopauzi može imati različite uzroke. Prema akronimu PALM-COEIN (polipi, adenomioza, leiomioza, hiperplazija i malignitet, koagulopatije, ovulatorne disfunkcije, endometrijski poremećaji, ijetrogeni uzroci i neklasificirani uzroci), koji je predložila Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara, mogu se identificirati različiti faktori koji uzrokuju nenormalna krvarenja iz maternice.

Dijagnostički postupak za nenormalna krvarenja iz maternice uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled te primjenu ultrazvuka i drugih dijagnostičkih metoda. Transvaginalni ultrazvuk može pružiti informacije o strukturi maternice i prisutnosti lezija. Endometrijska biopsija se često koristi za uzimanje uzorka tkiva endometrija. Histeroskopija, koja omogućuje vizualizaciju unutarnjeg sloja maternice, također se može koristiti u dijagnostičke svrhe. Laboratorijski testovi, uključujući hormonalnu analizu, mogu pružiti dodatne informacije o hormonskom statusu pacijentice. Ostale dijagnostičke metode, također često korištene kod razmatranja uzroka nenormalnih krvarenja iz maternice, su sonohisterografija i magnetska rezonancija.

Terapija nenormalnih krvarenja iz maternice u perimenopauzi ovisi o uzroku i simptomima pacijentice te ih možemo podijeliti na farmakološke i nefarmakološke, odnosno kirurške načine liječenja. Hormonska terapija, kao što su oralni kontraceptivi



ili intrauterini sustavi koji sadrže levonorgestrel, gestagen treće generacije, mogu se koristiti za regulaciju menstruacijskog ciklusa i smanjenje obilnih krvarenja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi i traneksamična kiselina mogu se primijeniti za smanjenje krvarenja. Ako farmakološka terapija ne donosi željene rezultate ili ako se radi o suspektnim lezijama maternice, odnosno prisutnosti strukturnih poremećaja maternice, u obzir dolaze kirurški zahvati poput endometrijske ablacije ili histerektomije.

Individualizirani pristup je ključan u upravljanju nenormalnim krvarenjima iz maternice u perimenopauzi. Važno je uzeti u obzir želje pacijentice, njezinu reproduktivnu anamnezu, simptome i rezultate dijagnostičkih testova kako bi se odabrala optimalna terapijska strategija.

Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi predstavljaju složen zdravstveni problem koji zahtijeva multidisciplinarni pristup. Pravovremena dijagnoza i adekvatna terapija mogu značajno poboljšati kvalitetu života žena u ovom razdoblju. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli uzroci i optimalne terapijske strategije za ovo stanje.

Ključne riječi: perimenopauza, nenormalno krvarenje iz maternice, PALM-COEIN

# Summary

Author: Nuša Pernat

Title: Abnormal uterine bleeding in perimenopause

Perimenopause is a transitional period before the complete cessation of menstruation, characterized by hormonal fluctuations and physiological changes that can result in irregular, heavy, or prolonged uterine bleeding.

Abnormal uterine bleeding during perimenopause represents a common and significant health issue that can significantly impact the quality of life for women in this phase. The aim of this thesis is to provide a comprehensive literature review on abnormal uterine bleeding in perimenopause and analyze diagnostic procedures and therapeutic options for this condition.

Abnormal uterine bleeding in perimenopause can have various causes. According to the PALM-COEIN acronym (polyps, adenomyosis, leiomyoma, malignancy, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial disorders, iatrogenic causes, and not yet classified causes) proposed by the International Federation of Gynecology and Obstetrics, different factors causing abnormal uterine bleeding can be identified.

The diagnostic process for abnormal uterine bleeding includes a detailed medical history, physical examination, and the use of ultrasound and other diagnostic methods. Transvaginal ultrasound can provide information about the uterine structure and the presence of lesions. Endometrial biopsy is often used to obtain a tissue sample from the endometrium. Hysteroscopy, which allows visualization of the inner layer of the uterus, can also be used for diagnostic purposes. Laboratory tests, including hormonal analysis, can provide additional information about the patient's hormonal status. Other diagnostic methods frequently used to evaluate the causes of abnormal uterine bleeding are sonohysterography and magnetic resonance imaging.

The therapy for abnormal uterine bleeding in perimenopause depends on the cause and the patient's symptoms, and it can be divided into pharmacological and non-pharmacological or surgical treatments. Hormonal therapy, such as oral contraceptives or intrauterine systems containing levonorgestrel (a third-generation progestin), can be used to regulate the menstrual cycle and reduce heavy bleeding. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tranexamic acid can be applied to reduce

bleeding. If pharmacological therapy does not yield desired results or if there are suspected uterine lesions or structural uterine disorders, surgical procedures like endometrial ablation or hysterectomy may be considered.

An individualized approach is crucial in managing abnormal uterine bleeding in perimenopause. It is important to consider the patient's desires, reproductive history, symptoms, and diagnostic test results to select the optimal therapeutic strategy.

Abnormal uterine bleeding in perimenopause represents a complex health issue that requires a multidisciplinary approach. Timely diagnosis and adequate therapy can significantly improve the quality of life for women in this phase. Further research is needed to better understand the causes and optimal therapeutic strategies for this condition.

Key words: perimenopause, abnormal uterine bleeding, PALM-COEIN

## Uvod

Perimenopauza označava razdoblje prije menopauze koje karakterizira postupno smanjenje funkcije jajnika, varijacija u razini estradiola i progesterona te neredoviti menstruacijski ciklusi. Međutim, definicije perimenopauze su različite, što otežava razlikovanje između nenormalnog krvarenja iz maternice u premenopauzi, perimenopauzi i postmenopauzi. Istraživanja su identificirala različite pragove za perimenopauzu, ali precizno odrediti trenutak njenog početka je izazovno zbog različitih individualnih faktora.

Hormonske promjene koje su karakteristične za perimenopauzu uključuju fluktuacije u razini estradiola i progesterona, kao i povećanje koncentracije folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH). Postupan gubitak funkcije jajnih stanica rezultira smanjenjem negativne povratne sprege između estradiola i progesterona na hipofizu.

Tijekom perimenopauze javljaju se promjene u menstrualnom ciklusu, s varijacijama u redovitosti, trajanju i volumenu.

Psihološki simptomi kao što su promjene raspoloženja, poremećaji spavanja, glavobolje, depresija, nesanicu ili migrene mogu biti povezani s fluktuacijama hormona, posebno estrogena i progesterona te imaju značajan učinak na kvalitetu života perimenopauzalnih žena.

# Perimenopauza

## Definicija

Prema definiciji, perimenopauza prethodi menopauzi te predstavlja razdoblje koje dolazi između prvih simptoma smanjene funkcije jajnika do zadnjeg menstrualnog ciklusa (1). Ovo razdoblje obilježeno je postupnim gubitkom oocita (2), promijenjenim povratnim odgovorom na gonadalne steroidne hormone, širokim fluktuacijama hormona estradiola (E2) i progesterona (P4) te iregularnim menstrualnim ciklusima (3).

Različite definicije perimenopauze i nedosljednosti u njima otežavaju jasno razlikovanje između "premenopauzalnog", "perimenopauzalnog" i "postmenopauzalnog" nepravilnog krvarenja iz maternice. Godine 1996., Svjetska zdravstvena organizacija definirala je perimenopauzu kao razdoblje neposredno prije menopauze, kada počinju endokrinološke, biološke i kliničke značajke menopauze do jedne godine nakon menopauze (1).

Ipak, istraživanja proizvoljno određuju donje i gornje granice perimenopauze, na primjer, između 40 i 54 (4) ili 42 i 52 (5) godine života ili od četiri godine prije do 12 mjeseci nakon zadnjeg menstrualnog ciklusa (6).

Točan trenutak početka perimenopauze teško je odrediti jer je prijelaz u perimenopauzu individualiziran te nije striktno određen samo godinama nego i brojnim intrinzičnim i ekstrinzičnim faktorima.

## Hormonske promjene u perimenopauzi

Za razliku od menopauze, u kojoj su razine estradiola i progesterona niske, značajka perimenopauze su iznimno promjenljive razine spomenutih hormona s iznenadnim porastom i padom razine, što za posljedicu ima značajne promjene, kako na fiziološkoj razini tako i na psihološkoj razini zdravlja žena (7). Od redovitih menstrualnih ciklusa do potpunog izostanka menstruacije dolazi zbog postupnog smanjenja funkcije jajnika, što je posebno povezano s smanjenjem gonadalnih steroidnih hormona, estradiola (E2) i progesterona (P4). Kao rezultat toga, smanjuje se negativna povratna sprega između E2 i P4 prema hipofizi te se značajno povećavaju koncentracije FSH-a i LH-a. Iako općenito opadaju, razine E2 mogu značajno varirati iz dana u dan. Takve fluktuacije povezane su s izraženom dnevnom varijabilnošću FSH-a. Zbog porasta broja menstrualnih ciklusa bez folikula,

sazrijevanje žutog tijela postaje manje učestalo, što dovodi do smanjenja razine P4(8).

Anti-Müllerov hormon (AMH), proizvod vrlo malih, ali rastućih folikula, koji najtočnije odražava dostupan preostali broj folikula, opada tijekom reproduktivnog života. Pad AMH-a može izravno osloboditi jajnike od inhibicije, omogućujući manje osjetljivim folikulima u jajniku da se aktiviraju i održe ovulacijsku sposobnost menstrualnog ciklusa usprkos sve manjem broju gameta (9).

Inhibin B koji se proizvodi u kasnijim fazama rastućih folikula, također opada reproduktivnim starenjem, odražava smanjeni broj folikula tijekom vremena. Kao posljedica ovih promjena u jajnicima, FSH se povećava, posebno u ranoj folikularnoj fazi(9).

Povećanje FSH-a čini se nužnim za održavanje normalne folikulogeneze jer preostali folikuli imaju veći prag za aktivaciju i stimulaciju (9).

Proces gubitka folikula na početku je nadoknađen nižim AMH-om i inhibinom B te povremenim porastom FSH-a, a zatim postaje povremeno nenadoknađen, sve dok iscrpljenost folikula nije potpuna u menopauzi (9).

U početnim fazama perimenopauze događa se jedan od dvaju događaja:

(a) menstrualni ciklusi postaju primjetno nepravilni ili

(b) preskače jedan menstrualni ciklus,

a zatim se vraća na prethodni obrazac. Ovom događaju prethodi određeno vrijeme povišenih vrijednosti FSH-a i smanjenih vrijednosti inhibina B i AMH-a, ali ove hormonalne prilagodbe su klinički neprimjetne, odražavaju kompenzacijske mehanizme koji se aktiviraju radi održavanja redovitih menstrualnih ciklusa i potencijalne plodnosti usprkos gubitku folikula. Zbog navedenih promjena, folikuli rastu ranije u menstrualnom ciklusu i brže, a njihov promjer u trenutku ovulacije manji je u usporedbi s folikulima žena u srednjoj reproduktivnoj dobi (9).

Povećana aromatazna aktivnost folikula rezultira održavanjem proizvodnje E2 u srednjim ili čak višim vrijednostima za reproduktivnu dob (9).

Kada žene uđu u kasnije faze perimenopauze, podložne su dužim periodima amenoreje (više od 60 dana). Ta razdoblja mogu imati različite obrasce proizvodnje

hormona, ali sve više prema kraju perimenopauzalnog razdoblja karakteristične su niske razine E2, smanjenja povišenja P4 u ovulatornim ciklusima i visoke razine gonadotropina(9).

Zaključno, ulaskom u početne faze perimenopauze menstrualni ciklusi postaju sve više neregularni da bi na kraju kasne faze perimenopauze došlo do posljednjeg menstrualnog perioda te nastupa menopauze (10) .

## Nenormalna krvarenja iz maternice u perimenopauzi

### Definicija i klasifikacija nenormalnih krvarenja iz maternice

Nenormalna krvarenja iz maternice (AUB) nisu dijagnoza, nego simptom (11) te čine otprilike jednu trećinu svih posjeta ginekologu, pri čemu je najveća prevalencija uočena baš tijekom perimenopauze (12). Procjenjuje se da više od 90 % žena doživljava barem jednu epizodu AUB-a, a 78 % njih ima najmanje tri epizode AUB-a tijekom prijelaza u menopauzu(1).

Međunarodna federacija za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) razvila je Sustave 1 i 2 kako bi uspostavila standardiziranu terminologiju i nazivlje za točnu dijagnozu i učinkovite pristupe liječenju AUB-a diljem svijeta. Godine 2007., FIGO je uveo Sustav 1 koji je pružio jasne definicije i sažetu terminologiju za AUB kod žena koje nisu trudne. Izrazi poput menoreje, metroragije i oligomenoreje zamijenjeni su nazivima obilno menstrualno krvarenje (OMK), intermenstrualno krvarenje (IMK) i probojno menstrualno krvarenje (PMK) koje se pojavljuje uz upotrebu hormonskih lijekova (13).

Sustav 2, poznat pod akronimom PALM-COEIN, sustavno definira najčešće uzroke AUB-a, kako strukturne (PALM) tako i nestrukturne (COEIN) (14). To uključuje polipe, adenomiozu, miome, zloćudnost, koagulopatije, poremećaje ovulacije, poremećaje endometrija, ijtrogenične uzroke te uzroke koji još nisu klasificirani (13).

Važno je napomenuti da se FIGO klasifikacija AUB-a odnosi samo na žene reproduktivne dobi koje nisu trudne (14). Evaluacija uključuje utvrđivanje trudnoće i razmatranje je li žena prije ili poslije menarhe te je li u premenopauzi (14). Krvarenje prije menarhe, nakon menopauze ili za vrijeme trudnoće zahtijeva drukčiju procjenu i nije obuhvaćeno ovim pregledom. Također, temeljit medicinski pregled pomaže

razlikovati ginekološke uzroke krvarenja od onih koji potječu iz mokraćnog ili probavnog sustava (13).

Sustav 1 FIGO-a opisuje četiri parametra menstrualnog krvarenja: redovitost, frekvenciju, trajanje i volumen. Normalno menstrualno krvarenje definirano je kao ciklus koji se javlja svakih 24 do 38 dana, s trajanjem krvarenja od dva do sedam dana (15). Redovitost menstrualnog krvarenja trebala bi imati varijaciju od devet dana ili manje između ciklusa, iako to može varirati ovisno o dobi žene. Što se tiče frekvencije, amenoreja označava izostanak menstruacije, česta menstrualna krvarenja javljaju se kada su ciklusi kraći od 24 dana, a rijetka menstruacija javlja se kada su ciklusi dulji od 38 dana. Krvarenje dulje od osam dana smatra se produljenom menstruacijom. Utvrđivanje volumena menstrualnog krvarenja subjektivno je, budući da ga žene doživljavaju kao obilno, normalno ili slabo (13). No normalnim volumenom izgubljene krvi smatra se od 5 do 80 mililitara krvi (16). OMK je definiran kao prekomjerni gubitak krvi koji utječe na fizički, društveni, emocionalni ili materijalni kvalitet života žene i može se javiti samostalno ili u kombinaciji s drugim simptomima. IMK se odnosi na krvarenje između spontanih i predvidljivih menstruacijskih ciklusa i može se javljati nasumično ili ciklično tijekom ranog, srednjeg ili kasnog dijela ciklusa. PK može se pojaviti kod upotrebe hormonskih lijekova, poput pilula, flastera, prstenova ili kontraceptiva s progesteronom (13).

AUB se može također podijeliti na akutno i kronično (14). Akutno abnormalno krvarenje (AAK) je obilno krvarenje koje zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju kako bi se spriječio daljnji gubitak krvi. AAK se može javiti samostalno ili nadovezati na kronično abnormalno krvarenje (KAK), što se odnosi na nepravilnosti u menstrualnom krvarenju tijekom prethodnih 6 mjeseci (16).

### Fiziologija normalnog i patofiziologija nenormalnih krvarenja iz maternice

Opskrba krvi maternici osigurava se putem materničnih i jajničnih arterija. Ove arterije pretvaraju se u arkuatne arterije, koje zatim šalju radijalne grane koje opskrbljuju krvlju dva sloja endometrija - funkcionalni sloj i bazalni sloj. Prema kraju menstrualnog ciklusa, razine P4 padaju, što rezultira enzimatskom razgradnjom funkcionalnog sloja endometrija. Ta razgradnja dovodi do gubitka krvi i odbacivanja spomenutog sloja, što čini menstruaciju (17). Gubitak krvi tijekom menstruacije kontroliraju pravilno djelujući trombociti, trombin i vazokonstrikcija arterija koje



opskrbljuju endometriju. Bilo kakve nepravilnosti u strukturi maternice (poput mioma, polipa, adenomioze, zloćudnosti ili hiperplazije), poremećaji u koagulacijskim putevima (koagulopatije ili jatrogeni uzroci) ili poremećaji u hipotalamičko-hipofizno-ovarijalnoj osi (zbog ovulacijskih/endokrinih poremećaja ili jatrogenih uzroka) mogu utjecati na menstruaciju i dovesti do abnormalnog krvarenja maternice (6).

## Uzroci nenormalnih krvarenja prema akronimu PALM-COEIN

### Polipi

Polipi su posljedica prekomjernog rasta endometrijskog tkiva unutar maternice. Mogu biti pojedinačni ili višestruki, varirajući u veličini od nekoliko milimetara do centimetara te mogu biti priljubljeni o podlogu ili mogu biti peteljkasti. Sastoje se od endometrijskih žlijezda, strome i krvnih žila. Uobičajeno se nalaze u fundusu maternice (18). Nekoliko faktora rizika povezano je s razvojem endometrijskih polipa, uključujući dob, hipertenziju, pretilost i upotrebu tamoksifena, lijeka koji se često propisuje za liječenje raka dojke. Točan uzrok polipa još uvijek nije poznat, a njihova heterogenost otežava identifikaciju jednog osnovnog uzroka (19).

Ukupna učestalost polipa endometrija kreće se od 8 % do 35 %, a njihova pojava sve više raste s godinama. Najčešći simptom koji se javlja je međumenstrualno krvarenje, iako mnogi polipi mogu biti i bez simptoma. Fizikalnim pregledom obično ih ne otkrivamo, osim u slučajevima kada polipi prolabiraju kroz cerviks. Iako postoji mogućnost da se razviju u maligne lezije, otprilike 95 % simptomatskih polipa je benigno (11).

### Adenomioza

Adenomioza je benigno stanje u kojem se endometrijsko tkivo, žlijezde i stroma, nalaze unutar miometrija maternice. Prevalencija varira od 5 % do 70 %, a veza s ABU-om maternice nije sasvim jasna. Mnoge pacijentice nemaju simptome, ali one koje ih imaju obično javljaju bolno, obilno ili produljeno menstrualno krvarenje (11). Patogeneza uključuje poremećaje spolnih steroidnih hormona, upalu, fibrozu i neoangiogenezu, iako točni mehanizmi još nisu u potpunosti razumljivi. Dugi niz godina, adenomioza je smatrana histopatološkom dijagnozom koja se postavljala nakon histerektomije, najčešće kod žena u perimenopauzi s nepravilnim krvarenjem iz maternice ili bolovima u zdjelici. Međutim, zahvaljujući napretku u slikovnim tehnikama, poput ultrazvuka (UZ) i magnetske rezonancije (MRI), danas se

adenomioza može dijagnosticirati i neinvazivnim metodama, što dovodi do sve većeg broja žena kojima je postavljena dijagnoza adenomioze (20). Ovo stanje može biti povezano s različitim simptomima, poput bolova u zdjelici, nepravilnog krvarenja iz maternice i neplodnosti, iako je također prepoznato da neke žene nemaju simptome. Nadalje, adenomioza se često pojavljuje s drugim ginekološkim bolestima, poput endometrioze i mioma maternice, a kriteriji za dijagnozu još uvijek nisu univerzalno prihvaćeni, stoga postupak dijagnosticiranja i dalje predstavlja izazov(21).

### Leiomiomi

Leiomiomi, odnosno miomi, su najčešći benigni tumori u žena - prema podacima istraživanja od 70 do 80 % starijih od 50 godina ima barem jedan miom (22). Miomi su monoklonalni tumori koji nastaju iz glatkih mišićnih stanica maternice, konkretno iz miometrija. Histološki, miomi su benigne neoplazme karakterizirane poremećenim rastom glatkih mišićnih stanica koje su okružene obilnom količinom izvanstaničnog matriksa (22). Prema odnosu na stijenku maternice dijele se na subserozne, submukozne te intramuralne miome(23).

Lokacija i veličina mioma u maternici ključni su čimbenici koji određuju kliničke manifestacije (22). Iako većina ne uzrokuje simptome, krvarenje je čest prateći simptom koji obično uključuje obilno ili produljeno menstrualno krvarenje (11). U usporedbi s drugim miomima, submukozni miomi koji se protežu uz šupljinu maternice najviše ometaju integritet endometrija i sposobnost miometrija da se kontrahira i zaustavi menstrualno krvarenje iz krvnih žila endometrija; čak i mali submukozni miomi povezani su s pretjeranim ili nepravilnim krvarenjem, neplodnošću i ponovljenim gubitkom trudnoće (23). Nasuprot tome, subserozni miomi koji rastu prema trbušnoj šupljini mogu izazvati pritisak koji pacijentica osjeća samo ako dosegnu određenu veličinu. Intramuralni miomi, koji se nalaze unutar miometrijske stijenke, predstavljaju posrednu skupinu. Bez obzira na veličinu ili lokaciju, miomi mogu imati parakrine molekularne učinke na susjedni endometrij dovoljno velike da uzrokuju pretjerano krvarenje iz maternice (22).

### Hiperplazija endometrija i karcinom endometrija

Nenormalno krvarenje iz maternice je najčešći simptom endometrijskog karcinoma, a obrazac krvarenja značajno varira (11). Endometrijski karcinom se obično dijeli na dvije vrste. Tip I je najčešći oblik i čini više od 70 % slučajeva. Poznat je kao adenokarcinom, a nastanak povezan je s izloženošću estrogenu. Općenito je niskog

stupnja malignosti. Tumori tipa II, s druge strane, općenito su visokog stupnja malignosti s lošom prognozom i s visokim rizikom od recidiva i metastaza. Iako tumori tipa II čine samo 10 % endometrijskih karcinoma, odgovorni su za 40 % smrti (24). Za određivanje stadija karcinoma koristi se TNM klasifikacija. Iako se prevalencija endometrijskog karcinoma povećava s godinama, gotovo četvrtina novih dijagnoza javlja se kod pacijenata mlađih od 55 godina. Dugotrajna izloženost estrogenu bez suprotstavljajućih čimbenika glavni je faktor rizika (11).

Endometrijska hiperplazija smatra se prekanceroznom promjenom. Rizik od napredovanja u karcinom kod hiperplazije kreće se od 1 % do 3 %. Atipična hiperplazija nosi veći rizik od razvoja karcinoma u usporedbi s jednostavnom ili kompleksnom hiperplazijom, pri čemu otprilike 30 % do 40 % pacijenata s atipičnom hiperplazijom također ima pridruženi adenokarcinom (24).

Američka udruga opstetričara i ginekologa (ACOG) preporučuje da se žene s AUB pregledaju radi endometrijskog karcinoma ako su starije od 45 godina ili ako su mlađe od 45 godina i imaju povijest izloženosti estrogenima bez suprotstavljenih čimbenika. Procjena se može provesti uzorkovanjem endometrijskog tkiva ili ultrazvukom (25).

### Koagulopatije

Naslijeđeni poremećaji krvarenja, posebno von Willebrandova bolest (vWF), identificiraju se kod 5 % do 24 % žena s OMK-om. Koagulopatija treba biti razmatrana kod žena koje imaju obilna i produžena krvarenja već od rane reproduktivne dobi, povijest čestog stvaranja modrica, epistakse, krvarenja desni, iz usne šupljine, krvarenja nakon porođaja i obilnih krvarenja tijekom operacija, kao i pozitivnu obiteljsku anamnezu. OMK iz maternice može se javiti kod deficijencija faktora zgrušavanja (najčešće faktori VIII i IX, manje često faktori VII i XI) te poremećaja trombocita. Stečena koagulopatija treba se razmotriti kod slučajeva leukemije, aplastične anemije, bubrežnih i/ili jetrenih bolesti/zatajenja, sepse, diseminirane intravaskularne koagulopatije te kod žena koje uzimaju lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi ili funkciju trombocita, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), biljnih pripravaka, antikoagulansa i kemoterapijskih agensa (26).

Procjena treba započeti detaljnom anamnezom kako bi se procijenili simptomi i čimbenici rizika za koagulopatiju, a zatim slijedi potvrđivanje laboratorijskim testiranjem. To uključuje potpunu krvnu sliku ili brojanje trombocita za procjenu

trombocitopenije, određivanje protrombinskog vremena (PV) ili internacionalnog normaliziranog omjera (INR), aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) i, prema potrebi, specifične testove poput određivanja antigena plazmatskog vWF-a, aktivnosti plazmatskog vWF-a, faktora VIII i ostalih faktora zgrušavanja(26).

### Ovulacijske disfunkcije

Folikul je glavna funkcionalna jedinica u jajniku koja je odgovorna za razvoj germinalnih stanica i proizvodnju steroida. Vrhunac zrelosti folikula nastupa u sredini ovulacijskog ciklusa. U tom trenutku povećana razina estrogena, praćena skokom LH-a i FSH-a iz hipofize, rezultiraju ovulacijom. Nakon toga, dolazi do stvaranja žutog tijela koji osigurava hormon progesteron, koji stabilizira endometriju sve do implantacije. U nedostatku ovulacije, ne formira se žuto tijelo, odnosno *corpus luteum*, što rezultira nižim razinama progestina i perzistiranjem proliferativnog endometrija. To nestabilno endometrijsko tkivo podložno je nepravilnom i obilnom odljevu. Također, prisutnost visokih razina estrogena bez prisutnosti progesterona smatra se čimbenikom koji doprinosi povećanoj vaskularnoj krhkosti i smanjenom vaskularnom tonusu u endometriju, što rezultira povećanim volumenom krvarenja. Poremećena sinteza prostaglandina, povećanje izraženosti prostaglandinskih receptora, povećana lokalna fibrinolitička aktivnost te pojačana aktivnost tkivnog plazminogen aktivatora su implicirani mehanizmi abnormalnog krvarenja maternice uzrokovanog disfunkcijom ovulacije (27). Drugi poremećaj koji se obično javlja u kasnijim reproduktivnim godinama kod ovulatornih žena je događaj "lutealne faze izvan faze". Ove žene ovuliraju, ali rano u lutealnoj fazi regrutiraju folikule, što rezultira visokim razinama cirkulirajućeg estradiola i povezanim obilnim menstruacijskim krvarenjem (28). Iako ne postoji prepoznatljiv uzrok, poremećaji ovulacije mogu se javiti kod sindroma policističnih jajnika (PCOS), pretilosti, hipotireoze, hiperprolaktinemije, anoreksije, intenzivne tjelovježbe i značajnog gubitka tjelesne težine (27).

Gore navedeni događaji u anovulatornim ciklusima dovode do kliničke slike OMK-a, nepravilne, neredovite menstruacije ili IMK-a. Epizode krvarenja variraju od blagog i rijetkog krvarenja tijekom dvaju ili više mjeseci do nepredvidljivih i izrazito obilnih menstruacija koje zahtijevaju intervenciju (13).

AUB zbog ovulacijske disfunkcije je dijagnoza isključenja; ostale strukturne i fiziološke etiologije AUB-a trebaju biti isključene anamnezom, fizikalnim pregledom ili,

ako je potrebno, laboratorijskom analizom i slikovnim pretragama (27). Laboratorijske pretrage u razmatranju ovulacijske disfunkcije uključuju određivanje funkcije štitnjače, određivanje razine humanog korionskog gonadotropina (hCG), prolaktina i FSH-a (27).

#### Endometrijske disfunkcije

Poremećaji endometrija proizlaze iz disfunkcije lokalne hemostaze u endometriju. Žene obično imaju redovite i cikličke menstruacije koje sugeriraju normalnu ovulaciju, ali se javlja obilno krvarenje tijekom menstruacije. Točan uzrok još nije u potpunosti razjašnjen, ali vjerojatno uključuje nedostatke u vazokonstriktorima poput endotelina-1 i prostaglandina F2a te pretjeranu proizvodnju plazminogena, što dovodi do ubrzanog razgradnje krvnog ugruška (14). Nadalje, upala endometrija ili endometritis mogu imati ulogu, kao što je slučaj kod infekcija uzrokovanih *chlamydia trachomatis* ili *ureaplasma urealyticum*. Izvori infekcije se lako liječe primjerenim antibioticima na temelju rezultata kulture (13).

#### Jatrogeni uzroci

Najčešći jatrogeni uzroci AUB-a su povezani s hormonskom terapijom, poput oralnih kontraceptiva ili intramuskularnih, intrauterinih ili subdermalnih kontraceptiva koji mogu uzrokovati probojna krvarenja. Također, lijekovi poput agonista GnRH-a, inhibitora aromataze, selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM) i selektivnih modulatora progesteronskih receptora (SPRM) mogu izazvati probojna krvarenja. Sistemska sredstva, poput antidepresiva, koja utječu na ovulaciju ometanjem metabolizma dopamina ili uzrokuju hiperprolaktinemiju, također mogu dovesti do AUB-a. Antikoagulansi, poput varfarina, heparina i direktnih oralnih antikoagulansa mogu uzrokovati OMK, produljeno krvarenje i krvarenje nakon menopauze(13).

#### Neklasificirani uzroci

Ovaj skup poremećaja koji uzrokuju AUB je nedovoljno definiran, nedovoljno istražen i općenito rijedak. Uključuje arteriovenske malformacije, hipertrofiju miometrija i istmocele maternice kao posljedicu defekta ožiljka carskog reza (13).

## Dijagnosticiranje nenormalnih perimenopauzalnih krvarenja iz maternice

Cilj dijagnostike je razlikovati žene s anatomskim uzrocima (karcinom, hiperplazija, polipi, miomi) od žena s normalnom anatomijom, gdje uzrok može biti disfunkcija ovulacije, adenomioza bez endometrijskih abnormalnosti i, manje vjerojatno, koagulopatski ili ijetrogeni razlozi.

### Anamneza i fizikalni pregled

Kao i u svakoj dobroj medicinskoj praksi, dijagnoza započinje temeljitom anamnezom, obiteljskom anamnezom i fizikalnim pregledom, nakon čega slijede odgovarajući laboratorijski testovi i slikovne metode prema potrebi.

Anamneza bi trebala obuhvaćati relevantnu obiteljsku anamnezu, uključujući osnovne poremećaje krvarenja, upotrebu lijekova ili biljnih pripravaka koji mogu utjecati na krvarenje, kao što su ginseng, ginkgo, majčina dušica, kontraceptivi, NSAID-i te varfarin ili heparin ili njihovi derivati. Iako mnoge žene možda nisu sigurne o učestalosti ili trajanju krvarenja, pažljiva anamneza o obrascima krvarenja, učestalosti i obilnosti ključna je i često će pomoći u dijagnozi. Na primjer, cikličko obilno menstruacijsko krvarenje bez među menstrualnog krvarenja vjerojatno ne ukazuje na karcinom ili hiperplaziju. Najčešći uzrok nepravilnog krvarenja je anovulatorno krvarenje iz maternice koje nije povezano s anatomskim abnormalnostima (16).

Fizikalni pregled treba uključivati procjenu indeksa tjelesne mase (BMI), pregled te palpaciju štitnjače, pregled zdjelice koji obuhvaća upotrebu spekuluma radi isključivanja cervikalnih ili vaginalnih uzroka te bimanualni pregled zdjelice koji uključuje procjenu veličine i oblika maternice (16).

U sažetku, anamneza i fizikalni pregled trebali bi obuhvaćati navedeno (29):

Anamneza:

- povijest menstruacije
- dob kod početka menstruacije- menarha
- zadnja menstruacija
- frekvencija menstruacije, redovitost, trajanje, količina krvarenja

- međumenstrualno i postkoitalno krvarenje
- seksualna i reproduktivna povijest
- porodna povijest, uključujući broj trudnoća i način poroda
- želja za plodnošću i neplodnost
- trenutna kontracepcija
- povijest spolno prenosivih infekcija (STI)
- povijest PAP brisa
- povezani simptomi/sistemske simptomi
- gubitak težine
- bol
- iscjedak
- simptomi urinarnog i gastrointestinalnog sustava
- simptomi/podaci o anemiji
- simptomi/podaci o poremećajima krvarenja
- simptomi/podaci o poremećajima endokrinog sustava
- trenutni lijekovi
- obiteljska povijest, uključujući pitanja o poremećajima zgrušavanja, malignitetima, poremećajima endokrinog sustava
- društvena povijest, uključujući pušenje, konzumaciju alkohola i droga; zanimanje; utjecaj simptoma na kvalitetu života
- kirurška povijest.

#### Fizikalni pregled:

- vitalni znakovi, uključujući krvni tlak i BMI
- znakovi bljedila, poput blijede kože ili sluznica
- znakovi poremećaja endokrinog sustava
- pregled štitnjače
- prekomjerni ili neobični uzorci rasta dlačica, klitoromegalija, akne, što može ukazivati na hiperandrogenizam
- podočnjaci, nepravilna raspodjela masnog tkiva, strije koje mogu ukazivati na Cushingov sindrom
- znakovi poremećaja zgrušavanja, poput modrica ili petehija
- abdominalni pregled radi palpacije eventualnih zdjeličnih ili abdominalnih masa

- ginekološki pregled: spekulumska i bimanualna provjera
- PAP bris
- pregled na spolno prenosive infekcije (kao što su gonoreja i klamidija) i uzorak urina ako je naznačeno
- biopsija endometrija, ako je naznačeno.

## Diferencijalna dijagnoza

Bilo kakvo krvarenje iz genitourinarnog trakta ili gastrointestinalnog trakta (GI trakt) može imitirati abnormalno krvarenje maternice. Stoga, krvarenje iz drugih izvora uklapa se u diferencijalnu dijagnozu i mora biti isključeno (29).

Diferencijalna dijagnoza za krvarenje iz genitalnog trakta temelji se na anatomskoj lokaciji ili sustavu:

- vulva: benigne izrasline ili zloćudnost
- vagina: benigne izrasline, seksualno prenosive infekcije, vaginitis, zloćudnost, trauma, strana tijela
- cerviks: benigne izrasline, seksualno prenosive infekcije, zloćudnost
- jajovodi i jajnici: pelvična upalna bolest, zloćudnost
- mokraćni trakt: infekcije, zloćudnost
- gastrointestinalni trakt: upalna bolest crijeva, Behçetov sindrom
- komplikacije trudnoće: spontani pobačaj, izvanmaternična trudnoća, *placenta previa*
- maternica: etiologije krvarenja koje potječu iz materničnog tijela navedene su u akronimu PALM-COEIN (29).

## Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijska dijagnostika trebala bi uključivati potpunu krvnu sliku i ispitivanje razine željeza, kao i testove za poremećaje krvarenja ako se sumnja na njih ili su naznačeni. Također, provjera trudnoće i funkcije štitnjače dio su postupka obrade pacijentica s nenormalnim krvarenjem iz maternice u perimenopauzalnom razdoblju (16).



## Slikovna dijagnostika

### Transvaginalni ultrazvuk

Primarni slikovni test za procjenu nepravilnog krvarenja iz maternice (AUB) je transvaginalni ultrazvuk (TVU)(30). TVU je siguran i ekonomičan dijagnostički alat te ima ključnu ulogu u dijagnosticiranju strukturalnih uzroka nepravilnog krvarenja maternice (PALM) te se može koristiti i za procjenu nestrukturalnih uzroka poput disfunkcije ovulacije (31).

Jedna studija na 443 žene koristila je TVU i sonohisterografiju s infuzijom fiziološke otopine (SIS) kao prvi korak u trijaži i izvijestila je da 79 % žena u dobi od 35 godina do menopauze s AUB nema anatomske patologije (30).

Kada je naznačeno, uključivanje trodimenzionalnog (3D) ultrazvuka, Dopplerovih tehnika i SIS može povećati korisnost osnovnog TVU pregleda i često izbjeći skuplje i invazivnije dijagnostičke postupke poput MRI-ja i histeroskopije (31).

### Sonohisterografija

Jedan od vrlo korisnih dodataka tradicionalnom TVU je SIS, koju treba smatrati podskupinom TVU-a (31). U nekim slučajevima, kao što je slučaj kod prisutnosti mioma, prethodnih kirurških zahvata, izražene pretilosti, aksijalne maternice ili adenomioze, TVU ne daje dovoljno pouzdane informacije. U takvim slučajevima, alternativa je SIS koja uključuje ubrizgavanje fiziološke otopine ili gela u šupljinu maternice radi detaljnijeg prikaza njezine anatomije. SIS je u stanju pouzdano utvrditi prisutnost ili odsutnost anatomskih patologija te razlikovati globalne od fokalnih abnormalnosti (30).

Pridržavanje određenih tehničkih smjernica ključno je za dobivanje pouzdanih informacija. Na primjer, važno je da se SIS izvodi rano u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa, tijekom zadnjih dana krvarenja ili prvih nekoliko dana nakon završetka menstruacije, kada je endometrijsko tkivo što tanje i simetričnije. Time se izbjegava obavljanje postupka u slučaju moguće rane trudnoće te sprječavaju nepravilnosti u topografiji površine funkcionalnog sloja endometrija kako se endometrij proliferira i postaje sekretorni (31).

SIS se ne bi trebao obavljati tijekom aktivnog krvarenja, budući da to može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima zbog odljuštenog endometrija i malih ugrušaka koji nalikuju drugim intrauterinim patologijama, poput endometrijskih polipa (31).

### Histeroskopija

Histeroskopija se također može koristiti kao dijagnostička metoda za procjenu AUB-a, ali i kao kurativna metoda. Iako je skuplja i zahtijeva anesteziju, preferira se izvođenje u ambulantnom okruženju. Upotreba jednokratnih histeroskopa olakšava provedbu ove preporuke (30).

Histeroskopija se smatra zlatnim standardom tehnike za dijagnosticiranje i upravljanje patološkim stanjima koja utječu na šupljinu maternice (1). Uz to, AUB je najčešći uzrok za izvođenje histeroskopije kod perimenopauzalnih žena (32).

Histeroskopski pristup "vidi i liječi" omogućuje istraživanje šupljine maternice, ciljano uzimanje uzoraka endometrija i endocerviksa te, ako je potrebno, liječenje endocervikalnih, endometrijskih ili submukoznih patologija, kao što su polipi i miomi. Važno je istaknuti da histeroskopija nije prikladna za procjenu i liječenje dubokih miometrijskih patologija (poput adenomioze ili mioma FIGO stupnja  $\geq 3$ ).

Dijagnostička histeroskopija može biti samostalni zahvat ili može odmah prethoditi histeroskopskoj operaciji. Izvedba dijagnostičke histeroskopije ima manju vrijednost kod pacijentica s prethodnim operacijama, zdjeličnim infekcijama, uporabom intrauterinih kontraceptiva i postmenopauzalnim statusom (1).

### Biopsija endometrija

Prema trenutnim smjernicama ACOG-a, preporučuje se izvođenje uzorkovanja endometrija kao početnog testa za procjenu kod pacijentica s AUB-om starijima od 45 godina. Osim toga, uzorkovanje endometrija treba provesti kod pacijentica mlađih od 45 godina ako postoje dodatni čimbenici rizika, kao što su pretilost i PCOS koji povećavaju rizik od djelovanja nesuprotstavljenog estrogena, kroničnog AUB-a ili bilo kakve nepravilnosti u izgledu endometrija TVU-om (15). Određeni visokorizični čimbenici za karcinom endometrija, poput terapije tamoksifenom, Lynchovog sindroma ili Cowdenovog sindroma, također zahtijevaju procjenu endometrija (16).

Dob od 45 godina odabrana je kao granica za povećanu zabrinutost vezano uz endometrijsku neoplaziju na temelju dokaza koji pokazuju da je rizik od endometrijske hiperplazije i karcinoma relativno nizak prije te dobi i povećava se s

godinama. Studije su izvijestile o incidenciji od 16,3 % kod žena u dobi od 45 do 54 godine u usporedbi s incidencijom od 5,4 % kod onih u dobi od 35 do 44 godine (15).

Međutim, ambulantno uzorkovanje endometrija postalo je popularno kao metoda za uključivanje ili isključivanje prisutnosti karcinoma ili prekanceroznih lezija. Trend slijepe endometrijske biopsije pomoću jednokratnih usisnih uređaja započeo je nakon studije Stovall i suradnika, koja je izvijestila o visokoj točnosti (97,5 %) u otkrivanju karcinoma endometrija. Ta studija dovela je do prihvaćanja slijepe endometrijske biopsije kao "standarda skrbi" (33). Međutim, kasnije studije su pokazale nižu osjetljivost (83 % do 68 %) slijepe biopsije u otkrivanju poznatih karcinoma, što ukazuje na značajan postotak lažno negativnih rezultata (15).

Prema ACOG smjernicama, osnovna je uloga uzorkovanja endometrija kod pacijentica s AUB-om utvrditi prisutnost karcinoma ili prekanceroznih lezija. Točnost endometrijske biopsije visoka je ako se dobije adekvatan uzorak i ako je endometrijski proces globalan. Međutim, ako karcinom zahvaća manje od 50 % endometrija, slijepa endometrijska biopsija ga može propustiti. Stoga se slijepe biopsije smatraju završnim točkama samo kada otkriju karcinom ili atipičnu kompleksnu hiperplaziju. Ako rezultati budu negativni ili neodređeni, preporučuje se daljnje testiranje, poput histeroskopije ili SIS-a (15).

Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni ograničenja slijepe biopsije i razmotriti dodatne dijagnostičke postupke kad je to potrebno, temeljem specifične kliničke prezentacije i trajanja simptoma (29).

## Terapijske mogućnosti

### Liječenje akutnog nenormalnog krvarenja iz maternice

Akutni AUB se odnosi na značajnu epizodu obilnog krvarenja koja zahtijeva trenutnu intervenciju radi sprječavanja daljnjeg gubitka krvi. Može se javiti spontano ili u kontekstu kroničnog AUB-a, koji karakterizira nenormalno krvarenje iz maternice većinu prethodnih šest mjeseci (34). Procjena pacijenata koji se javljaju s akutnim AUB-om može se podijeliti u tri faze:

- 1) brza procjena kliničke slike radi određivanja hitnosti pacijenta
- 2) određivanje najvjerojatnijeg uzroka krvarenja i
- 3) odabir najprikladnijeg tretmana.

Početna procjena pacijentica s akutnim AUB-om uključuje procjenu znakova hipovolemije i hemodinamske nestabilnosti. Ako je pacijentica nestabilna ili pokazuje znakove hipovolemije, potrebno je hitno uspostaviti intravenski pristup te pripremiti za transfuziju krvi i nadoknadu faktora zgrušavanja. Nakon stabilizacije pacijentice, sljedeći korak je utvrditi vjerojatniji uzrok akutnog AUB-a prema PALM-COEIN akronimu kako bi se odabrala najučinkovitija strategija liječenja (34).

Fizikalni pregled treba se usredotočiti na identifikaciju znakova akutnog gubitka krvi, poput hipovolemije i anemije te nalaza koji sugeriraju temeljni uzrok krvarenja. Važno je razlikovati akutni AUB od krvarenja koje potječe iz drugih područja genitalnog, odnosno gastrointestinalnog trakta. Preporučuje se i laboratorijska evaluacija (34).

Opcije liječenja akutnog AUB-a ovise o čimbenicima, kao što su stabilnost pacijentice, sumnja na uzrok krvarenja, želja za budućom plodnošću i temeljni medicinski uvjeti. Općenito se preferira farmakološka terapija, odnosno hormonsko liječenje kao prva linija terapije. To može uključivati primjenu intravenskog konjugiranog estrogena, kombiniranih oralnih kontraceptiva ili oralnih gestagena. Antifibrinolitikovi poput traneksamične kiseline također mogu biti učinkoviti u smanjenju krvarenja (34).

Kirurško liječenje može biti potrebno u određenim slučajevima, uzimajući u obzir kliničku stabilnost pacijentica, težinu krvarenja, kontraindikacije za farmakološko liječenje, nedostatak odgovora na farmakološko liječenje i temeljne medicinske uvjete. Kirurške opcije uključuju dilataciju i kiretažu, ablaciju endometrija, embolizaciju materničnih arterija i histerektomiju. Odabir kirurške modalnosti ovisi o različitim čimbenicima, uključujući želju pacijenta za budućom plodnošću (34).

Pacijentice s poznatim ili sumnjom na poremećaje krvarenja mogu zahtijevati specifične tretmane i konzultaciju s hematologom. Dezmozpresin, rekombinantni faktor VIII i von Willebrandov faktor mogu se koristiti u određenim slučajevima za kontrolu krvarenja.

## Farmakološka terapija

### Farmakološko liječenje polipa

Medicinski tretmani poput agonista GnRH-a mogu pružiti kratkotrajno olakšanje simptoma, ali često rezultiraju povratom simptoma nakon prekida terapije. Upotreba

hormonske nadomjesne terapije i LNG-IUS-a (intrauterini sustav koji oslobađa levonorgestrel) za upravljanje polipima pokazuje neka obećanja, ali zahtijeva daljnje istraživanje i razmatranje mogućih nuspojava (19).

#### Farmakološko liječenje adenomioze

Adenomioza predstavlja terapijski izazov zbog svoje kronične prirode i promjenjive kliničke prezentacije. Farmakološki pristupi služe kao važan dodatak kirurškom liječenju ili kao primarni modalitet liječenja za osobe koje žele sačuvati plodnost (20).

NSAID djeluju inhibicijom sinteze prostaglandina, čime pružaju olakšanje od boli povezane s adenomiozom. Oralni kontraceptivi i agonisti gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) su učinkoviti u upravljanju dismenorejom i široko se koriste. Agonisti GnRH induciraju regresiju adenomioznih lezija, poboljšavaju simptome, ali dugotrajna upotreba je ograničena zbog mogućeg gubitka koštane mase. Antagonisti GnRH, poput Linzagolixa i Elagolixa, smanjuju veličinu adenomioznih lezija i poboljšavaju simptome dismenoreje te kvalitetu života. LNG-IUS učinkovito kontrolira dismenoreju i smanjuje obilno menstrualno krvarenje povezano s adenomiozom. Danazol, androgeni hormon, pokazuje obećavajuće rezultate u smanjenju ektopičnog endometrijskog tkiva i poboljšanju dismenoreje i debljine miometrija kod adenomioze. Dienogest, selektivni sintetski oralni progestin, poboljšava primarnu i sekundarnu dismenoreju povezanu s adenomiozom. Pokazuju učinkovitost u smanjenju adenomioze i poboljšanju simptoma. Ulipristal acetat, snažni modulator progesteronskih receptora, pokazuje miješane rezultate u upravljanju adenomiozom (20).

#### Farmakološko liječenje leiomioma

Opcije farmakološkog liječenja uključuju NSAID, traneksamičnu kiselinu, kombinirane hormonske kontraceptive, progestine, SPRM i agoniste ili antagoniste GnRH. Ovi lijekovi kontroliraju krvarenje, smanjujući veličinu mioma ili stanjivanje endometrijske stijenke. Dodatno, može biti potrebna nadoknada željeza kako bi se riješila anemija uzrokovana obilnim krvarenjem (22).

#### Hormonalna terapija hiperplazije i karcinoma endometrija

U liječenju endometrijskog karcinoma koristi se kirurški i nekirurški pristup (24).

Nekirurški pristupi pogodni su za pacijentice s niskorizičnom endometrijskom hiperplazijom, prisutnošću više komorbiditeta koji isključuju kirurški zahvat ili za one

koje žele sačuvati plodnost. Progesteronska terapija, poput LNG-IUS ili oralnog progesterona, česta je opcija liječenja za stabilizaciju bolesti i sprečavanje napredovanja u endometrijski karcinom. Optimalna metoda primjene, doza i trajanje terapije još nisu dobro definirani (24).

Dokazi koji podupiru upotrebu adjuvantne progesteronske terapije radi sprječavanja recidiva endometrijskog karcinoma su ograničeni. Progesteron se može razmotriti kao terapijska opcija za pacijentice s endometrijskim karcinomom stadija I koje žele sačuvati plodnost (24).

#### Farmakološko liječenje koagulopatija

Naslijeđene koagulopatije i OMK mogu se liječiti nadomjesnom terapijom faktorima zgrušavanja, desmopresin acetatom te hormonskom terapijom. Medicinske opcije liječenja stečenih koagulopatija s OMK-om mogu uključivati intravensku primjenu konjugiranih estrogenskih pripravaka, kombinirane oralne kontraceptive (monofazne kontinuirane pilule koje sadrže etinil estradiol) ili medroksiprogesteron acetat (26).

Traneksamična kiselina se može razmotriti za akutno nenormalno krvarenje iz maternice i to intravenozno ili oralno. Intrauterinska tamponada pomoću Foley katetera infuziranog fiziološkom otopinom može pomoći u kontroli krvarenja. Intravenska primjena Premarina uspješno je kontrolirala krvarenje kod 72 % žena s OMK-om, dok su oralni kontraceptivi i medroksiprogesteron acetat bili uspješni u 88 %, odnosno 76 % slučajeva (26,35).

Ako medicinski tretmani ne uspiju kontrolirati koagulopatije, razmatra se endometrijska ablacija ili histerektomija nakon završetka rađanja (26).

#### Farmakološko liječenje ovarijske disfunkcije

Određivanje liječenja za AUB zbog ovarijske disfunkcije temelji se na etiologiji anovulacije i terapijskim ciljevima pacijentice. Ispravljanje je temeljnih endokrinih poremećaja ključno. Normalizacija poremećaja može se do neke mjere poboljšati izborom zdrave prehrane, regulacijom tjelesne težine i smanjenjem stresa. Sigurnost pacijentice je ključna jer anovulacija može dovesti do hiperplazije ili malignosti endometrija (27).

Farmakološko liječenje je temeljno za liječenje AUB-a uzrokovanog ovulacijskom disfunkcijom. Glavne opcije farmakološkog liječenja uključuju terapiju samo s

progestinima i kombiniranu hormonalnu kontracepciju. Terapija progestinima dostupna je u nekoliko oblika, uključujući intrauterini uređaj (IUS), intramuskularnu injekciju i oralnu progestinsku hormonsku tabletu. Progestini se mogu propisivati ciklički (7 do 10 dana svaki mjesec) kako bi se potaklo redovito povlačenje krvarenja. LNG-IUS prikladan je za liječenje u svim dobnim skupinama. Kombinirana hormonalna kontracepcija dostupna je u obliku oralnih tableta, transdermalnih flastera i intravaginalnih prstenova. Sve ove opcije pomažu zaštititi endometrij od hiperplazije ili malignosti. Ciklički progestini ili kombinirani hormonalni kontraceptivi također mogu poboljšati redovitost krvarenja ako je to želja pacijentice (27).

Kod žena s PCOS-om pokazalo se da gubitak tjelesne težine smanjuje razinu cirkulirajućih androgena. Čak i umjereno smanjenje tjelesne težine (samo 5 %) može dovesti do spontanog povratka normalnog menstrualnog ciklusa. Farmakološki agensi za mršavljenje poput orlistata, inhibitora apsorpcije lipida u crijevima i sibutamina, anorektičkog agensa, također mogu poboljšati funkciju jajnika kod pacijentica s PCOS-om (36).

#### Farmakološko liječenje endometrijske disfunkcije

Traneksamična kiselina, zbog svojih antifibrinolitikih svojstava, može pomoći u poboljšanju krvarenja uzrokovanog endometrijskim disfunkcijama. Ostale terapije za obilno krvarenje tijekom menstruacije uključuju NSAID, kombinirane oralne kontraceptive (monofazne, mjesečne ili produljene terapije), progestine (oralne, intramuskularne, subdermalne), 52 mg LNG-IUS i danazol (14).

#### Farmakološko liječenje jatrogenih uzroka

U slučajevima blažeg PK-a uzrokovanog hormonima, možda nije potrebno liječenje. Probojno krvarenje može se javiti na početku korištenja oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogene na kontinuirani način bez uzimanja neaktivnih pilula ili u prvih četiri do šest mjeseci korištenja oralnih kontraceptiva ili LNG-IUS. U takvim slučajevima, može biti dovoljna samo podrška i smirivanje. Uporaba subdermalnog implantata povezana je s većom učestalošću PK-a u usporedbi s drugim hormonskim kontraceptivima, ali može se poboljšati primjenom niske doze estrogena (oralni estradiol 1 mg dnevno tijekom 10 dana) ako nema kontraindikacija, kratkotrajnim primjenom NSAID-a ili doksiciklinom 100 mg dva puta dnevno tijekom 10 dana (13).

## Nefarmakološke metode terapije

### Polipektomija

Upravljanje endometrijskim polipima ovisi o simptomima, riziku od maligniteta, brizi o plodnosti i vještinama zdravstvenog radnika. Može se podijeliti na konzervativno nekirurško, konzervativno kirurško i radikalno kirurško pristupanje(19).

Konzervativno nekirurško liječe se polipi manji od 10 mm koji imaju šansu za spontanu regresiju i niski rizik od maligne alteracije pa se simptomatske žene s polipima te veličine mogu konzervativno liječiti (19).

Konzervativnim kirurškom pristupom smatra se histeroskopija i polipektomija koje su učinkovite i sigurne metode dijagnosticiranja i liječenja endometrijskih polipa koje omogućuju brz oporavak, povratak normalnim aktivnostima i kratki boravak u bolnici ili ordinaciji (18).

Kao radikalno kirurško liječenje smatra se histerektomija. Iako jamči izostanak recidiva i potencijalne malignosti, njezina invazivna priroda, rizik od morbiditeta i trošak faktori su koji zahtijevaju pažljivo razmatranje i raspravu s pacijentom (37).

### Liječenje adenomioze

Uz farmakološke, postoje i brojne nefarmakološke opcije liječenja adenomioze. Histerektomija je povijesno smatrana kao definitivni dijagnostički i terapijski pristup adenomiozi, uklanjajući izvor patologije. Međutim, razvijene su brojne terapije kako bi se izbjeglo kirurško uklanjanje maternice. Histerektomija se trenutno prihvaća kao mogućnost liječenja kada druge konzervativne terapije nisu uspješne (20).

Poštediteljive kirurške metode uglavnom se temelje na principu uklanjanja oboljelog tkiva kako bi se smanjila veličina maternice i poboljšali klinički simptomi. Studije su pokazale da kirurške tehnike, poput resekcije endometrija, redukcije mioimetrija i ekscizije mioimetrija mogu značajno poboljšati menoragiju i dismenoreju (20).

Embolizacija materničnih arterija (EMA), koja je prvobitno razvijena za liječenje mioma maternice, pokazala je obećavajuće rezultate u liječenju difuzne i fokalne adenomioze. Pacijentice koje su podvrgnute EMA-u izvijestile su o značajnom poboljšanju simptoma i kvalitete života (20).



Radiofrekventna ablacija pruža mogućnost očuvanja maternice za liječenje fokalne adenomioze. Studije su pokazale značajno smanjenje volumena adenomioze, poboljšanje simptoma i smanjenje ozbiljnosti simptoma (20).

Fokusirani ultrazvuk visokog intenziteta (HIFU) je pokazao sigurnost i učinkovitost u liječenju adenomioze, što rezultira smanjenjem dismenoreje, smanjenjem volumena adenomioznih lezija i poboljšanjem kvalitete života (20).

### Liječenje leiomioma

Mogućnosti kirurškog liječenja leiomioma uključuju miomektomiju, histerektomiju, laparoskopsku radiofrekvencijsku volumetrijsku termalnu ablaciju i ablaciju endometrija. Često se preporučuje postupan pristup, počevši s farmakološkim i minimalno invazivnim terapijama prije nego što se razmotri kirurški pristup (22).

Miomektomija je konzervativni kirurški postupak koji podrazumijeva uklanjanje mioma uz očuvanje maternice. Najčešće se nudi pacijenticama koje žele zadržati reproduktivnu sposobnost, ali se također razmatra kod žena koje su završile rađanje i žele zadržati maternicu. Miomektomija smanjuje volumen maternice i poboljšava simptome kod otprilike 80 % žena. Međutim, postoji rizik od ponovne pojave mioma, otprilike 27 % nakon uklanjanja jednog mioma, a preko 50 % u slučaju više njih. Ukupna stopa komplikacija miomektomije je niska, između 1 % i 5 % (23). Najčešća komplikacija je intraoperativni gubitak krvi koji se može smanjiti primjenom tehnika poput infiltracije vasopresina u miom, intravaginalne primjene misoprostola ili dinoprostona ili upotrebe profibrinskih/trombinskih agensa. Izbor kirurškog pristupa miomektomija ovisi o faktorima poput veličine, broja i položaja mioma (23).

Histeroskopska miomektomija je preferirani postupak za manje submukozne, a laparoskopske tehnike prikladne su za intramuralne i subserozne miome.

Laparoskopska miomektomija povezana je s manjim gubitkom krvi, smanjenim morbiditetom, kraćim boravkom u bolnici i manjim postoperativnim bolovima u usporedbi s otvorenim miomektomija (23).

Međutim, unatoč napretku, histerektomija ostaje najčešći način liječenja simptomatskih mioma. Nakon histerektomije, većina žena izvještava o značajnom poboljšanju kvalitete života i simptomatologije već tri mjeseca nakon operacije. Mogu se primijeniti vaginalni, laparoskopski i otvoreni pristupi. Vaginalna i laparoskopska histerektomija, kada je izvediva, preporučuju se kao prvi izbor jer su povezane s kraćim boravkom u

bolnici, bržim oporavkom i većim zadovoljstvom pacijentica. Općenito, histerektomije su povezane s relativno malim brojem komplikacija, uključujući 0,4 % incidenciju ozbiljnih komplikacija i nisku stopu reoperacija zbog adhezija, prolapsa zdjelice ili fistula (38).

Intervencijski radiološki postupci poput EMA-e i kirurgije usmjerene magnetskom rezonancom nude minimalno invazivne alternativne operacije. EMA uključuje blokiranje opskrbe krvlju mioma, što dovodi do njihovog smanjenja, dok magnetskom rezonancijom usmjereni kirurški zahvati koriste ultrazvučne valove za uništavanje mioma. Ovi postupci imaju kraće vrijeme oporavka i manje komplikacija u usporedbi s kirurškim zahvatima (22).

#### Liječenje hiperplazije i maligniteta

Osnovna metoda liječenja endometrijskog karcinoma je totalna histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, limfadenektomijom i ispiranjem zdjelice radi stadiranja bolesti. Laparoskopija se preferira u odnosu na laparotomiju zbog manje postoperativnih komplikacija (24). Limfadenektomija zdjelice i paraaortne regije ostaje kontroverzna, bez konsenzusa o tome koje pacijentice zahtijevaju procjenu limfnih čvorova (39). Radioterapija se može razmotriti za pacijentice koje nisu kandidatkinje za kirurški zahvat, no njezina primjena kod niskorizičnog endometrijskog karcinoma povezana je s smanjenjem kvalitete života i povećanim rizikom od nuspojava. Citoredukcijska terapija, koja kombinira kirurški zahvat i kemoterapiju ili radioterapiju, pokazuje potencijal za poboljšanje preživljavanja i smanjenje recidiva kod pacijentica s intraabdominalnom bolesti (24).

#### Kirurško liječenje ovulacijske disfunkcije

Kirurško liječenje AUB-a uzrokovano ovulacijskom disfunkcijom indicirano je u slučajevima neuspjeha liječenja lijekovima i/ili kontraindikacija za lijekove. Kod pacijentica koje su završile s rađanjem, histerektomija je definitivno rješenje za abnormalna krvarenja i liječenje/preventivu endometrijske hiperplazije. Prednost histerektomije je njena trenutna učinkovitost i trajnost (40).

Alternativno, endometrijska ablacija ili radiofrekventna ablacija su pošteniji kirurški zahvati koji mogu pomoći mnogim pacijenticama s abnormalnim krvarenjem iz maternice kojeg uzrok je ovulacijska disfunkcija (40).

### Kirurško liječenje endometrijskih poremećaja

Isto kao i kod kirurškog liječenja ovulacijske disfunkcije i kod endometrijskih poremećaja, možemo pristupiti kirurškom načinu liječenja, poput ablacije endometrija ili histerektomije koji se provode prema potrebi (14).

## Zaključak

U ovom diplomskom radu razrađene su različite dijagnostičke i terapijske opcije za svaki uzrok nenormalnog krvarenja iz maternice u perimenopauzi.

Kako bi prema akronimu PALM- COEIN odredili uzrok AUB-a u perimenopauzi koristimo se, uz detaljnu anamnezu te fizikalni pregled, i brojnim dijagnostičkim metodama koje uključuju laboratorijsku dijagnostiku, TVU, SIS, histeroskopiju, biopsiju endometrija, a ponekad i MRI.

Zatim je ključno odabrati optimalan terapijski pristup koji može biti farmakološki, nefarmakološki, odnosno kirurški, a u brojnim slučajevima koristimo oba navedena pristupa. Hormonska terapija, kao što su oralni kontraceptivi, intrauterini sustavi, progestini, agonisti te antagonisti GnRH, SPRM i drugi mogu se koristiti za stabilizaciju hormonskih disbalansa koji uzrokuju krvarenje i za regulaciju menstrualnog ciklusa. Ostali lijekovi, kao na primjer NSAID, mogu se primijeniti za smanjenje bolova i krvarenja tijekom menstruacije, a traneksamična kiselina za smanjenje intenziteta krvarenja. Uz farmakološku terapiju postoje i brojne kirurške metode liječenja, od poštudnih metoda kao što je resekcija, odnosno ablacija endometrija, HIFU, EMA, radiofrekventna ablacija i histerektomija kao najradikalnija opcija.

U zaključku ovog diplomskog rada ističem važnost ranog prepoznavanja i adekvatnog liječenja nenormalnih krvarenja iz maternice tijekom perimenopauze. Nenormalna krvarenja mogu značajno utjecati na kvalitetu života žena u ovom životnom razdoblju, stoga je važno pravovremeno intervenirati radi smanjenja simptoma i poboljšanja njihovog općeg stanja. Važno je naglasiti da je odabir terapijskih opcija individualan i ovisi o uzrocima, simptomima i medicinskom profilu i željama svake pojedine pacijentice.

## Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn, na pomoći i savjetovanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem članovima povjerenstva na evaluaciji ovog diplomskog rada.

Hvala cijeloj mojoj obitelji i obitelji mog partnera te prijateljima na potpori i razumijevanju tijekom cijelog studija.

Posebno zahvaljujem svom zaručniku Aljažu na bezuvjetnoj podršci, motivaciji i ljubavi.

## Popis literature

1. Vitale SG, Watrowski R, Barra F, D'alterio MN, Carugno J, Sathyapalan T, et al. Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women: The Role of Hysteroscopy and Its Impact on Quality of Life and Sexuality. Vol. 12, *Diagnostics*. MDPI; 2022.
2. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*. 2008;23(3):699–708.
3. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. Vol. 106, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2021. p. 1–15.
4. Shapley M, Blagojevic-Bucknall M, Jordan KP, Croft PR. The epidemiology of self-reported intermenstrual and postcoital bleeding in the perimenopausal years. *BJOG*. 2013 Oct;120(11):1348–55.
5. Matteson KA. Menstrual bleeding experiences are as important as expectations. Vol. 121, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1573.
6. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. Vol. 23, *Climacteric*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 343–9.
7. VERRILLI L, BERGA SL. What Every Gynecologist Should Know About Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2020 Dec;63(4):720–34.
8. Süß H, Willi J, Grub J, Ehlert U. Estradiol and progesterone as resilience markers? – Findings from the Swiss Perimenopause Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 May 1;127.
9. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N. Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. Vol. 45, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 613–28.
10. McConnell DS, Crawford SL, Gee NA, Bromberger JT, Kazlauskaitė R, Avis NE, et al. Lowered progesterone metabolite excretion and a variable LH excretion pattern are associated with vasomotor symptoms but not negative mood in the early

perimenopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Maturitas*. 2021 May 1;147:26–33.

11. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019;99(7):435–43. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
12. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. *J Midwifery Womens Health*. 2016 May 1;61(3):376–9.
13. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. Vol. 94, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2019. p. 326–35.
14. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Haththotuwa R, Kriplani A, Bahamondes L, et al. 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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018 Dec 1;143(3):393–408.
15. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. Vol. 46, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 595–605.
16. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Vol. 20, *Climacteric*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 414–20.
17. D Critchley HO. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. 2020.
18. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;83(3):705–9.
19. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. Vol. 18, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2011. p. 569–81.
20. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and prospective treatment of adenomyosis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
21. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392–411.

22. Bulun SE. Uterine Fibroids. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Oct 3;369(14):1344–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1209993>
23. Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, Shigeta M, Takaya H, Nakai H, et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018 Feb 1;44(2):298–302.
24. Braun MM, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016;93(6):468–74. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
25. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;121(4):891–6. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf>.
26. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review [Internet]. Available from: [www.blackwellpublishing.com/bjog](http://www.blackwellpublishing.com/bjog)
27. Jones K, Sung S. Anovulatory Bleeding. *StatPearls* [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 May 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549773/>
28. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009 Jan;16(1):50–9.
29. Davis E., Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding [Internet]. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
30. Goldstein SR. Clinical Expert Series Modern Evaluation of the Endometrium [Internet]. Vol. 116, *Obstet Gynecol*. 2010. Available from: <http://links.lww>.
31. Wheeler KC, Goldstein SR. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding [Internet]. 2016. Available from: [www.clinicalobgyn.com](http://www.clinicalobgyn.com)



32. Nagele F, O'connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 Outpatient Diagnostic Hysteroscopies. *Obstetrics & Gynecology*; 1996. p. 87–92.
33. T G Stovall, G J Photopulos, W M Poston, F W Ling, L G Sandles. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* . 1991;77(6):954–6.
34. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2013;121(4):891–6. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
35. Lippi G, Cervellin G, Franchini M. Tranexamic Acid Treatment for Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(1):176.
36. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2018.
37. Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of Menorrhagia. *Am Fam Physician* [Internet]. 2007;75(12):1813–9. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
38. Pitter MC, Simmonds C, Seshadri-Kreaden U, Hubert HB. The Impact of Different Surgical Modalities for Hysterectomy on Satisfaction and Patient Reported Outcomes. *Interact J Med Res*. 2014 Jul 17;3(3):e11.
39. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2012 Aug;120(2 PART 1):383–97.
40. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):197–206.

## Životopis

Rođena sam 22. veljače 1995. u Ptuju. Pohađala sam osnovnu školu Cirkulane-Zavrč od 2001. do 2010. godine, nakon čega sam upisala Opću gimnaziju u Ptuju koju sam pohađala od 2010. do 2014. godine. Nakon završene gimnazije, upisala sam Farmaceutski fakultet u Ljubljani, gdje sam studirala kozmetologiju od 2014. do 2017. godine. Godine 2017. odlučila sam se upisati na Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom cijelog studija medicine radila sam kao studentica u Kirurškom centru Toš, gdje sam stekla brojne praktične vještine. Slobodno vrijeme najradije provodim s obitelji i prijateljima ili se bavim sportskim aktivnostima.