

Slovensko društvo za reproduktivno medicino

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

6. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras

# **Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju**

Zbornik

Ljubljana, november 2010

## Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju

Ljubljana, november 2010

---

Urednika: Andrej Vogler, Eda Vrtačnik Bokal  
Lektorica: Mojca Pirc  
Oblikovanje: Ivan Verdenik  
Izdajatelj: Slovensko društvo za reproduktivno medicino  
Tisk: Tiskarna Bori  
Število izvodov: 250

---

### Strokovni odbor:

Eda Vrtačnik Bokal (predsednica), Sašo Drobnič, Vida Gavrič Lovrec, Ksenija Geršak, Bojana Pinter, Barbara Požlep, Martina Ribič Pucelj, Tomaž Tomaževič, Andrej Vogler

### Organizacijski odbor:

Andrej Vogler (predsednik), Helena Ban Frangež, Eda Vrtačnik Bokal, Nina Jančar, Nataša Petkovšek, Martina Pečlin, Bojana Pinter, Mojca Pirc, Barbara Požlep, Vesna Šalamun, dr. Ivan Verdenik

CIP - kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.14-005(082)



SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras (6 ;  
2010 ; Ljubljana)

Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju : zbornik /  
6. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras ;  
[urednika Andrej Vogler, Eda Vrtačnik Bokal]. - Ljubljana :  
Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2010

ISBN 978-961-6721-05-9

1. Gl. stv. nasl. 2. Vogler, Andrej  
253230848

# Vsebina

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Razvrstitev pravičnih in nepravilnih krvavitev iz maternice v rodnem obdobju.....                       | 1  |
| <i>Andrej Vogler</i>                                                                                    |    |
| Fiziologija menstruacijskega ciklusa in značilne fiziološke spremembe ciklusa skozi rodno obdobje ..... | 5  |
| <i>Ksenija Geršak</i>                                                                                   |    |
| Vzroki nepravilnih krvavitev .....                                                                      | 12 |
| <i>Eda Vrtačnik Bokal</i>                                                                               |    |
| Motnje menstruacijskega ciklusa pri mladostnicah .....                                                  | 18 |
| <i>Bojana Pinter</i>                                                                                    |    |
| Nepravilne krvavitve iz maternice zaradi ginekoloških bolezni .....                                     | 23 |
| <i>Vesna Šalamun</i>                                                                                    |    |
| Algoritem preiskav pri nepravilnih krvavitvah iz maternice in ugotavljanje količine krvavitve .....     | 28 |
| <i>Sašo Drobnič</i>                                                                                     |    |
| Klinični pregled in vaginalna ultrazvočna preiskava .....                                               | 33 |
| <i>Eda Vrtačnik Bokal</i>                                                                               |    |
| Histeroskopija in nepravilne krvavitve iz maternice .....                                               | 41 |
| <i>Branka Žegura</i>                                                                                    |    |
| Hormonsko in drugo medikamentozno zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice .....                  | 45 |
| <i>Vida Gavrić Lovrec</i>                                                                               |    |
| Maternični vložek z levonorgestrelom v zdravljenju nepravilnih krvavitev .....                          | 49 |
| <i>Barbara Požlep</i>                                                                                   |    |
| Sodobni načini kirurškega zdravljenja nepravilnih krvavitev iz maternice .....                          | 54 |
| <i>Andrej Vogler</i>                                                                                    |    |
| Operativna histeroskopija in nepravilne krvavitve iz maternice .....                                    | 58 |
| <i>Tomaž Tomaževič</i>                                                                                  |    |
| Nehisteroskopsko uničenje endometrija za zdravljenje menoragije.....                                    | 61 |
| <i>Martina Ribič-Pucelj</i>                                                                             |    |
| Miomektomija in histerektomija .....                                                                    | 65 |
| <i>Martina Ribič-Pucelj</i>                                                                             |    |

## Avtorji prispevkov

Sašo Drobnič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

dr. Vida Gavrič Lovrec, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

izr. prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

doc. dr. Bojana Pinter, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

asist. dr. Barbara Požlep, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

doc. dr. Martina Ribič Pucelj, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Vesna Šalamun, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

izr. prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

asist. dr. Branka Žegura, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

# Razvrstitev pravih in nepravilnih krvavitev iz maternice v rodnem obdobju

Andrej Vogler

---

## Uvod

Nepravilne krvavitve iz maternice so vzrok za približno tretjino obiskov v ginekoloških ordinacijah in približno četrtno manjših ali večjih operativnih posegov. Večinoma gre za dekleta takoj po menarhi ali ženske v obdobju perimenopavze. Vzroki za nepravilne krvavitve so lokalne ali sistemske bolezni in posledica jemanja določenih zdravil. Večinoma so nepravilne krvavitve povezane z nosečnostjo, strukturnimi nepravilnostmi maternice (miomi, polipi, adenomioza), anovulacijo, motnjami strjevanja krvi ali neoplazijami. Redkeje gre za vnetja ali poškodbe.

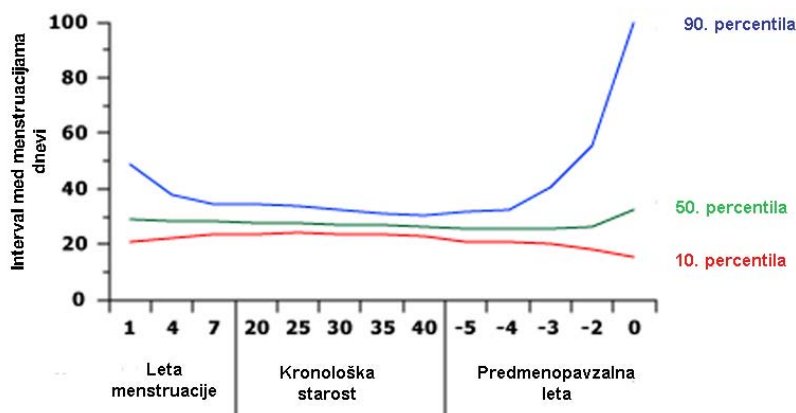
Za razumevanje bolezenskih dogajanj, ki vodijo do nepravilnih krvavitev iz maternice, moramo dobro poznati normalen menstruacijski cikel, ki je posledica zapletenega povratnega sistema, ki zajema hipotalamus, hipofizo, ovarije in maternico.

## Normalna krvavitev iz maternice

Normalen menstruacijski cikel (*eumenorrhoe-evmenoreja*) je najpogostejše definiran kot ciklična krvavitev, ki se pojavlja vsakih 24 do 35 dni in traja od 2 do 7 dni, z izgubo krvi manjšo od 80 ml. Povprečen menstruacijski cikel odrasle ženske traja 28 dni, s približno 14 dnevi folikularne in 14 dnevi lutealne faze. Povprečna izguba krvi med menstruacijo je od 30 do 40 ml na cikel. Redkeje zasledimo v literaturi definicijo normalnega menstruacijskega ciklusa v intervalih pogostejših od 24 dni (od 21 dni) ali redkejših od 35 dni (do 40 dni). Pri ženskah med 20. in 40. letom starosti so odstopanja od normalnega intervala menstruacijskega ciklusa relativno redka. Bistveno večja odstopanja pa lahko pričakujemo v prvih sedmih letih po menarhi in v zadnjih desetih letih pred menopavzo (slika 1). Menarha je prva menstruacija v življenju in pričetek rodne dobe, ki se pojavi med 9. in 16. letom starosti, sicer govorimo o zgodnji oziroma pozni menarhi. V Sloveniji je povprečna starost deklet ob menarhi nekoliko manj kot 13 let. Menopavza pomeni zadnjo menstruacijo v življenju, ko se konča rodno obdobje, ki jo določimo retrogradno, ko je od zadnje menstruacije minilo 1 leto. Normalno nastopi menopavza po 45. letu starosti (povprečno pri nekaj manj kot 50. letih). O zgodnji menopavzi govorimo, če menstruacije prenehajo med 40. in 45. letom, o prezgodnji pa pred 40. letom starosti. Reden, predvidljiv menstruacijski cikel je skoraj vedno odraz

rednih ovulacij, medtem ko so ciklusi zunaj normalnega intervala pogostnosti, ali če so odstopanja večja od 10 dni med ciklusi, najverjetneje anovulatorni.

*Slika 1. Trajanje menstruacijskega ciklusa.*



## Nepravilne krvavitve iz maternice

Vsa odstopanja od pogostnosti, dolžine in/ali količine krvavitev, kot so navedena zgoraj, smatramo za nepravilne oziroma nenormalne krvavitve iz maternice.

Danes se uporabljajo različni, pogosto protislovni, zavajajoči in podvajajoči se izrazi za opis nenormalne pogostnosti, trajanja ali količine krvavitev iz maternice. Podobni izrazi se uporabljajo različno v različnih deželah ali celo v istih ustanovah. Tudi v najsodobnejši literaturi ni enotnega poimenovanja nepravilnih oziroma nenormalnih krvavitev iz maternice.

V grobem bi lahko nepravilne krvavitve razdelili v dve skupini:

- glede na etiologijo,
- glede na značilnosti nepravilne krvavitve.

Temeljno lahko glede na vzroke razdelimo nepravilne krvavitve na organske in neorganske, kamor sodijo krvavitve povezane z anovulacijo, krvavitve, povezane z nekaterimi sistemskimi obolenji (predvsem motnjami strjevanja krvi) in krvavitve, povezane z jemanjem določenih zdravil.

## Razvrstitev nepravilnih krvavitev glede na vzrok

Vzroke za nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju bi lahko razvrstili v 5 glavnih kategorij:

1. krvavitve, povezane z nosečnostjo,
2. krvavitve zaradi hormonskih motenj kot posledica anovulacije,
3. krvavitve, povezane z jemanjem določenih zdravil oziroma učinkovin,
4. krvavitve zaradi motenj strjevanja krvi in
5. krvavitve zaradi patološko anatomskih sprememb maternice.

## Razvrstitev in poimenovanje glede na značilnosti nepravilnih krvavitev

Opisni pojem disfunkcionalne krvavitve iz maternice se večinoma uporablja za prekomerne, neciklične krvavitve iz maternice, ki niso povezane z anatomskimi nepravilnostmi ali sistemsko boleznijo. Glavni vzrok za disfunkcionalne krvavitve je anovulacija kot posledica sistemske motnje ali motnje delovanja osi hipotalamus-hipofiza-ovariji. Diagnoza disfunkcionalne krvavitve temelji na izključevanju in je precej ohlapno definirana, zato se v zadnjem času pojavljajo težnje, da bi ta pojem opustili.

*Menorrhagia (menoragija)* je izraz, ki se uporablja tako za prekomerno in/ali podaljšano menstruacijo (krvavitev večja od 80 ml in/ali daljša od 7 dni).

*Hypermenorrhoea (hipermenoreja)* je prekomerna, redna in normalno trajajoča menstruacija (krvavitev večja od 80 ml).

*Hypomenorrhoea (hipomenoreja)* je menstruacija z izgubo krvi manjšo od 20 ml.

*Cryptomenorrhoea (kriptomenoreja)* je menstruacija zgolj v sledovih.

*Amenorrhoea (amenoreja)* je izostanek menstruacije v dolžini vsaj treh normalnih dolžin ciklusa.

*Oligomenorrhoea (oligomenoreja)* je krvavitev, ki se pojavlja v intervalih, daljših od 35 dni.

*Polymenorrhoea (polimenoreja)* je krvavitev, ki se pojavlja v intervalih, krajših od 24 dni.

*Metrorrhagia (metroragija)* je praviloma manjša krvavitev iz maternice, ki se pojavlja v nerednih intervalih.

*Menometrorrhagia (menometroragija)* je obilna krvavitev iz maternice, ki se pojavlja v nerednih intervalih.

*Medmenstrualna krvavitev* je krvavitev med menstruacijama ali med pričakovano krvavitvijo po odtegnitvi hormonske terapije (kontracepcija, HNZ).

*Predmenstruacijski "spotting"* je rahla krvavitev pred pričetkom redne menstruacije.

*Postkoitalna krvavitev* je krvavitev, ki nastopi do 24 ur po spolnem odnosu.

»Spotting« *krvavitve* so krvavkasti izcedki med dvema menstruacijama.

## **Zaključek**

V svetu je precej zmede glede poimenovanja in definiranja simptomov nepravilnih krvavitev iz maternice, kar se odraža predvsem v težavah pri načrtovanju mednarodnih kliničnih raziskav in interpretaciji in primerjanju rezultatov raziskav. Že pri vsakdanji uporabi ustaljenih izrazov lahko opazimo nedoslednosti pri poimenovanju različnih oblik nepravilnih krvavitev iz maternice. Tako se lahko za premočno menstruacijo uporabljata izraza hipermenoreja ali menoragija. Slednji izraz uporabljamo tudi pri podaljšanih menstruacijah s sicer normalno izgubo krvi. Precej slabo in ohlapno je opredeljen tudi pojem disfunkcionalne krvavitve. Skupina 35. strokovnjakov iz angleškega govornega področja je namreč mnenja, da bi se namesto ustaljenih izrazov, ki so grškega ali latinskega izvora, uporabila preprosta, opisna razvrstitev nepravilnih krvavitev. Opisna razvrstitev pravičnih in nepravilnih krvavitev bi imela le 4 kategorije:

1. rednost,
2. trajanje krvavitve,
3. pogostnost in
4. količino krvavitve.

Morda bi kazalo po zgledu angleško govorečih držav preučiti možnosti za spremembe poimenovanja in razvrstitve nepravilnih krvavitev iz maternice tudi pri nas.

## **Literatura**

1. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87: 466-76.
2. Fraser IS, Inceboz US. Defining disturbances of the menstrual cycle. In: O'Brien PMS, Cameron I, MacLean AB, eds. *Disorders of the menstrual cycle*. 1st edn. London: RCOG Press, 2000: 141-52.
3. Hataska H. The evaluation of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 258-73.
4. Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, Kouides PA. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact. *Fertil Steril* 2005; 84: 1338-44.
5. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 405-22.

# Fiziologija menstruacijskega ciklusa in značilne fiziološke spremembe ciklusa skozi rodno obdobje

*Ksenija Geršak*

---

## Uvod

Koren besede menstruacija izhaja iz latinske besede *mensis* (mesec) in staro grške besede *mene* (luna, Mesec). Povezana je s pojmom lunarni mesec, ki je obdobje med dvema mladima lunama, mlajema, in traja 29,53 dni. V tradicionalnih družbah in primitivnih plemenih naj bi ženske ovulirale v noči polne lune in imele menstruacijo z vsakim mlajem.

Poleg Meseca pa uravnavajo ženski menstruacijski ciklus endokrini, avtokrini in parakrini dejavniki, ki delujejo na razvoj jajčnih foliklov, na ovulacijo, vplivajo na nastanek rumenega telesa in preoblikujejo endometrij.

## Menstruaciji ciklus

Menstruacijski ciklus sestavljata izmenjujoča folikularna in luteinska faza, meji med njima pa predstavljata ovulacija in menstruacijska krvavitev.

Povprečno trajanje menstruacijskega ciklusa (od prvega dne krvavitve do naslednje krvavitve) zdrave ženske v rodnem obdobju je 28 dni. Folikularna faza obsega 14,6 dni in lutealna faza 13,6 dni. Samo 10% žensk ima ovulacijo idealni 14. dan in vsaj 7 % žensk ob idealni dolžini menstruacijskega ciklusa ne ovulira. Razlika v dolžini menstruacijskega ciklusa je odvisna predvsem od spreminjanja dolžine folikularne faze. Dan ovulacije se lahko časovno spreminja tudi pri isti ženski.

Pri adolescentkah je ciklus lahko nereden in brez ovulacije. Večina deklet ima v tem obdobju 29,5-dnevni ciklus, dominantni folikel se izloči vsaj en dan kasneje kot pri zreli ženski oziroma 5 dni pred ovulacijo.

Kasneje v reproduktivnem obdobju, se kohorta foliklov oblikuje prej, že v lutealni fazi, dolžina folikularne faze pa se ustrezno krajša.

Zunanji znak menstruacijskega ciklusa je menstruacija, ki je ciklična krvavitev iz maternice, zaradi luščenja sekrecijsko spremenjenega endometrija. Pri 80 % žensk, ki imajo ovulacijo, traja 3-6 dni, z največjo krvavitvijo drugi dan in skupno izgubo krvi 30-50 ml. S starostjo se dolžina krvavitve krajša in količina večja. Na dolžino krvavitve vplivajo tudi regionalni, etnični in socialno-ekonomski dejavniki. Dekleta, ki živijo skupaj v študentskih domovih, sestre, ali matere in hčerke lahko med-

sebojno sinhronizirajo svoje menstruacijske cikle. Vzrok je zaznavanje (vohanje) 5alfa-androsten-3alfa-ola, ki se izloča v fertilni fazi oz. estrusu in zmanjša pulzatilnost LH. Tako imenovana socialna regulacija menstruacijskega ciklusa je lahko vzrok za kasnejšo ovulacijo, kar lahko potrdimo tudi z ultrazvočnim pregledom.

## **Rast foliklov in folikularna faza**

Jajčni folikli so vloženi v ovarijsko skorjo in jih sestavljajo jajčne celice z obdajajočimi plastmi granuloznih celic. Glede na velikost jajčne celice, premer folikla in število obdajajočih plasti granuloznih celic ločimo različne razvojne faze v osmih stopnjah, od primordialnega do predovulatornega terciarnega folikla. Razvoj traja povprečno 85 dni, v vsak cikel pa vstopi 30-40 primordialnih foliklov.

Začetek rasti primordialnih foliklov ni odvisen od vpliva gonadotropinov. Sprožijo ga predvsem faktorji, ki nastajajo v jajčniku, v granuloznih in teka celicah. V začetni razvoj so vpleteni inzulinu podobni rastni faktor 1 (IGF-1), epidermalni rastni faktor (EGF), transformirajoča rastna faktorja alfa in beta (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), in v zgodnjem obdobju tudi antimilerjev hormon (AMH). Dozorevanje nadzirajo tudi snovi, ki jih ustvarja sama jajčna celica, kot sta rastni diferencijski faktor 9 (GDF-9) in kostni morfogenetski protein 15 (BMP-15). Vsi skupaj vplivajo na diferenciacijo granuloznih celic v posamezne subpopulacije, ki obkrožajo jajčno celico.

V času menstruacije, nastopi interciklični dvig koncentracije FSH, ki ga imenujemo FSH okno (slika 1). Serumska koncentracija FSH naraste za vsaj 30% nad osnovno bazično koncentracijo in je odgovorna za izbor nove kohorte sekundarnih foliklov. FSH se nabira v folikularni tekočini kohortne skupine foliklov in spodbuja nastajanje steroidov v granuloznih celicah. Do premera 4-5 mm dozori povprečno le 4 folikli.

Nadaljevanje razvoja sekundarnih foliklov v folikularni fazi in oblikovanje dominantnega folikla pa je neposredno odvisno od obeh gonadotropinov, folikel stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH).

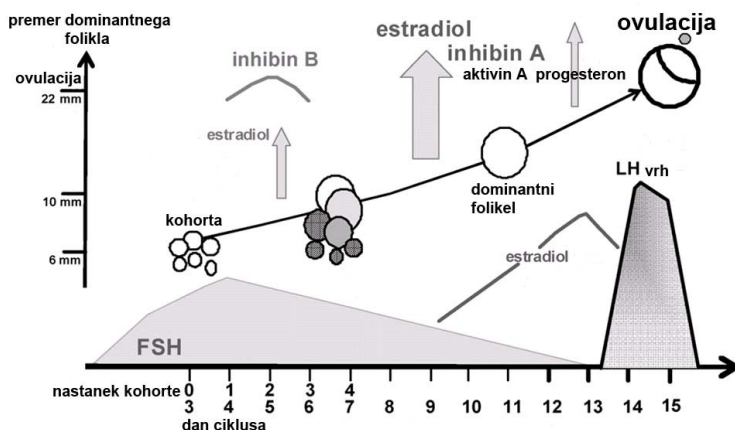
Tretji dan ciklusa meri dominantni folikel med 5-6 mm v premeru in se morfološko ne razlikuje od ostalih sekundarnih foliklov v kohorti. Glede na tako imenovano dvocelično dvogonadotropinsko teorijo, deluje LH na okoljne stromalne teka celice, ki obkrožajo jajčni folikel. V njih spodbuja nastajanje androgenov, ki se prenesejo v granulozne celice in se aromatizirajo z encinom P450 aromatazo v estrogene pod vplivom FSH.

Peti dan ciklusa se med sekundarnimi folikli že pokažejo razlike v izločanju estrogena v ovarijsko veno, morfološke razlike pa so opazne šele pri velikosti 10 mm oziroma en teden pred ovulacijo (slika 1). Če sta koncentraciji FSH in LH pod

določenim pragom, dominantni folikel ne doseže ustrezne velikosti ter zrelosti in se ne izloči iz kohorte sekundarnih foliklov.

Učinek obeh gonadotropinov je odvisen tudi od avtokrinih in parakrinih snovi, ki nastajajo v samem jajčniku. Razdelimo jih v inhibine, aktivine, inzulinu podobne rastne faktorje (IGF), androgene in estrogene. V začetku folikularne faze tvorijo granulozne celice inhibin, ki poveča učinek delovanja LH na teka celice in s tem tudi nastajanje androgenov. Njegov antagonist je aktivin, ki istočasno veča učinek FSH na aromatizacijo androgenov in pospešuje estrogenizacijo folikularnega okolja, ki je nujno potrebna, da folikel preživi in dozoreva naprej (slika 1). Rastni faktorji (IGF) so večinoma vezani na specifične vezavne beljakovine. Šele FSH aktivira proteazne encime v granuloznih celicah, ki so podobni z nosečnostjo povezanemu plazemskemu proteinu A (PAPP-A). Z razgradnjo vezavnih beljakovin se sprostijo inzulinu podobni rastni faktorje. Faktorja IGF-1 in IGF-2 stimulirata proliferacijo granuloznih celic in nastajanje estrogenov. Vzporedno se povečuje angiogeneza in pretok krvi zaradi vpliva vaskularnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF). Poleg ovarijskih vplivajo na dozorevanje dominantnega folikla tudi zunanji, sistemski faktorji, kot sta leptin in ghrelin.

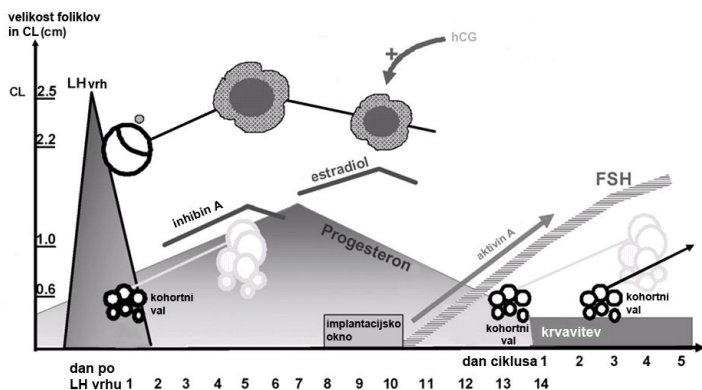
*Slika 1. Shema razvoja dominantnega folikla in vpliv gonadotropinov, spolnih hormonov in inhibinov na folikularno fazo menstruacijskega ciklusa (modificirano po Mihn M. et al, 2010).*



Z ultrazvočnim opazovanjem menstruacijskega ciklusa so ugotovili, da obstaja več valov nastajanja kohortne skupine foliklov, v različnih fazah menstruacijskega ciklusa (slika 2). Rast nove skupine foliklov se lahko prične tudi po ovulaciji ali v lutealni fazi pred menstruacijo. Za dve tretjini žensk z normalno ovulacijo velja, da imajo dva dinamična vala, velik ali pravi in manjši val. Manjši val, ki ne razvije

vodilnega folikla se prične z ovulacijo. Preostala tretjina ženska ima celo tri kohortne valove, s pričetkom ob ovulaciji 12 in 18 dni po ovulaciji.

*Slika 2. Shema razvoja rumenega telesa (CL) in vpliv hormonov na luteinsko fazo menstruacijskega ciklusa. V sivi barvi sta prikazana dodatna kohortna valova po ovulaciji ali pred menstruacijo (modificirano po Mihn M. et al, 2010).*



## Gonadotropini in ovulacija

Glavna gonadotropina menstruacijskega ciklusa sta FSH in LH.

FSH prične naraščati štiri dni pred menstruacijo. Največjo koncentracijo doseže na dan, ko se pokaže dominantni folikel, sledi ji počasno zmanjševanje skozi celotno folikularno fazo, od petega do trinajstega dne ciklusa, zaradi negativne povratne zanke z estradiolom.

Samo folikel z ustrežno koncentracijo FSH v folikularni tekočini in z ustreznim številom FSH receptorjev v granuloznih celicah se lahko razvije do terciarnega preovulatornega folikla. Vsi ostali folikli ostanejo v androgenem okolju, ki pospešuje apoptozo in zapadejo atreziji.

Pri starejših ženskah v reproduktivnem obdobju je osnovna serumska koncentracija FSH večja in ponovni dvig koncentracije se prične prej v lutealni fazi kot pri mlajših ženskah. Zato se tudi kohorta skupaj z dominantnim foliklom oblikuje prej. Ženska z večjimi vrednostmi FSH ima tako krajši menstruacijski cikel.

Zrelost hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi se kaže s sposobnostjo izzvati LH val. Skozi celotno folikularno fazo naraščajoča koncentracija estradiola zaviralno deluje na sprednji režanj hipofize in izločanje LH. Šele ko doseže določeno prazno koncentracijo, sproži ob prisotnosti progesterona nastanek LH vrha (slika 1). Progesteron se mora pojaviti v majhnih koncentracijah 12-40 ur pred LH vrhom. Vzrok za nasprotni učinek naj bi bil v prisotnosti dveh različnih estrogenskih receptorjev v hipotalamusu: alfa estrogenski receptorji so odgovorni za delovanje negativne

povratne zanke, beta estrogenski receptorji pa za delovanje pozitivne povratne zanke med estradiolom in LH. Dvig estradiola nastopi povprečno en dan prej pri ženskah z dvema kohortnima valoma v primerjavi z ženskami, ki imajo 3 kohortne valove. Natančen pomen časovno različnega nastajanja kohort zaenkrat še ni pojasnjen.

Za normalni menstruacijski cikel je potreben pulzatilni vzorec sproščanja GnRH in z njim tudi LH. Pulzno frekvenco določata skupaj estradiol in progesteron. Med folikularno fazo se GnRH in LH sprostita v cirkulacijo na vsakih 60-90 minut, med LH valom pa je frekvenca največja, na 15-20 minut.

Celotni LH val traja 48-54 ur, vrh pa doseže povprečno v 14 urah po sprožitvi. Interval med začetkom LH vala in ovulacijo traja povprečno 36-38 ur, oziroma ovulacija nastopi 24-36 ur po vrhu estradiola. Skupaj z vrhom LH opazujemo tudi padec serumske koncentracije estradiola in naraščanja koncentracije progesterona.

Zreli predovulatorni folikel meri v premeru 25 mm in je dvignjen nad površino jajčnika. Jajčna celica je obdana s korono radiato in prosto plava v folikularni tekočini. Sproščeni LH vpliva na njeno dokončno dozorevanje. Na mestu razpoka (stigma) se površinski epitelij stanjša, stroma je skoraj brez žilja, stromalne celice propadajo, kolagenska vlakna se fragmentirajo.

Nastopi ovulacija, proces, v katerem Graafov folikel počne in se dozorela jajčna celica izplavi v peritonealno votlino. Jajčna celica doseže svoj največji premer 0,2 mm in je v fazi končane prve meiotične delitve, z vidnim prvim polarnim telescem.

Kodominantno ali dvojno ovulacijo ima manj kot 4% žensk. Odvisna je od prehrane, genetskih in socialno-ekonomskih dejavnikov ter predhodne uporabe oralne kontracepcije.

## **Rumeno telo in lutealna faza**

Po ovulaciji se stigma na površini jajčnika zapre. Zoporo oblikujejo krvni strdki, fibrin, ostanek folikularne tekočine ter folikularne celice. Iz granuloznih celic in notranjega sloja teka celic nastane rumeno telo. Granulozne celice sestavljajo 80 % rumenega telesa, se močno povečajo in izločajo velike količine steroidov, predvsem progesteron. Morfološko se spremenijo v luteinske celice granuloze. Teka celice predstavljajo manjši del rumenega telesa, postanejo luteinske teka celice in izločajo estrogene.

Nastanek rumenega telesa je odvisen od LH in FSH, njegovo delovanje pa predvsem od LH. Ko progesteron doseže največje serumske koncentracije v sredini lutealne faze, sproži negativno povratno zanko in zavre sproščanje gonadotropinov. Na zmanjševanje sinteze progesterona in estradiola vplivajo tudi blagi dvig aktivina A (slika 2), prostaglandini, rastni faktorji in citokini, ki nastajajo v luteinskih

celicah granuloze in teke. Frekvenca sproščanja LH iz adenohipofize se zmanjša na vsake 3–4 ure, naraste pa njegova amplituda. Vzporedno se manjša tudi občutljivost LH receptorjev. Padcu koncentracije gonadotropinov sledi atrofija rumenega telesa. Funkcionalno in strukturno luteolizo vodijo citokini in prostaglandin F2alfa, rezultat je celična apoptoza in avtofagocitoza.

Počasno padanje koncentracije progesterona v drugi polovici lutealni fazi ponovno poveča pulzno frekvenco sproščanja LH za več kot 4-krat in sproži priprave na novi cikel.

## **Endometrijske spremembe**

Menstruacijski cikel se v endometriju kaže kot ponavljajoča proliferacijska, sekrecijska in menstruacijska faza. Spremembe zajamejo epitelij in vezivno stromo lamine proprie, ki ju razdelimo tudi na funkcionalno in bazalno plast. Endometrijski epitelij je enoskladen visokoprizmatški in ga sestavljajo sekrecijske ter migetalčne celice. Nadaljuje se v globino lamine proprie kot tubularne žleze.

Med proliferacijsko fazo se pod vplivom estrogenov pomnožijo epiteljske celice in obnovi se funkcionalna plast endometrija. Obnova poteka iz celic endometrijskih žlez v bazalnem sloju, proliferirajo pa tudi vezivne celice lamine proprie. Stroma postane debelejša. V njej potekajoče žile in žleze so najprej ravne, v pozni proliferacijski fazi pa postanejo zvijugane. Istočasno se v sekrecijskih celicah pojavijo vakuole, ki se izločajo v intrauterino votlino. Na koncu proliferacijske faze je endometrij debel povprečno 3 mm.

V zgodnji sekrecijski fazi so sekrecijske celice močno vakuolizirane. Progesteron iz rumenega telesa zavre rast endometrija in sproži nastajanje z glikogenom bogate sekrecije endometrijskih žlez. Remodelira tudi prekrvavitev skupaj z VEGF, vpliva na nastajanje novih žil in spreminja njihovo prepustnost. Žleze so najbolj zvijugane peti do deveti dan po ovulaciji. V pozni sekrecijski fazi pa se ob žlezah pojavi tudi stromalna decidualizacija in edem.

Na koncu sekrecijske faze se zaradi lokalnega vpliva prostaglandinov in VEGF spiralne arterije skrčijo. Nastopi ishemija in celice žilnih sten nad zožitvijo odmrjejo, stene pokajo in nastopi krvavitev v endometrij. Ishemija zajame zadebeljeni endometrij, ki se prične luščiti.

Menstruacijsko krvavitev spremlja fibrinolitična aktivnost. Trombin, ki nastaja v bazalnem sloju endometrija uskladi procese hemostaze z regeneracijo. Ta je končana peti ali šesti dan ciklusa.

Endometrij novorojene deklica je zaradi placentarnih in materinih hormonov v proliferacijski ali zgodnji sekrecijski fazi. Spremenjen ostane vsaj dva tedna po rojstvu, potem se stanjša in ostane nespremenjen do pubertete in menarhe. Po

menopavzi endometriji atrofira, epitelijske celice se spremenijo, postanejo izopriz-matske ali celo sploščene in stroma se značilno stanjša.

## **Zaključek**

Za ženski menstruacijski cikel je značilna velika variabilnost v dolžini, trajanju krvavitve, monoovulacije, relativno nizka stopnja zanositve na cikel in hiter upad plodnosti v poznih tridesetih letih. Delovanje zapletenega sistema usklajujejo številne povratne zanke, v katere so vključeni predvsem hormoni jajčnikov, hipofize in hipotalamusa.

## **Literatura**

1. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna B. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*, 2010, doi:10.1016/j.anireprosci.2010.08.030
2. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann Endocrinol* 2010; 71: 132-43.
3. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. The role of gonadotropins in the follicular phase. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1205: 5-11.
4. Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. *Acta Histochem* 2010; 112: 203-14.

## Uvod

Nepravilne krvavitve predstavljajo resen javnozdravstveni problem, posebno v adolescentnem obdobju in pred nastopom menopavze, ko so anovulacijski menstruacijski ciklusi pogosti. Poleg anovulacijskih menstruacijskih ciklusov so vzroki za nepravilne krvavitve zelo različni: lokalni vzroki na maternici (miomi, polipi, vnetje, adenomioza, rak materničnega vratu, rak telesa maternice), jatrogeni vzroki (antikoagulantno zdravljenje, maternični vložek, prekinitvene krvavitve ob jemanju kombiniranih oralnih kontraceptivov in progesteronskih kontraceptivov); sistemski vzroki (motnje koagulacije, hipotiroidizem, kronične bolezni jeter, debelost, hiperprolaktinemija); krvavitve povezane z nosečnostjo in idiopatski vzroki. Poznavanje vzrokov in mehanizmov, ki povzročajo krvavitve, je nujno za ustrezno in učinkovito zdravljenje.

## Nepravilne krvavitve v različnih življenjskih obdobjih

Vzroki in mehanizmi za nepravilne krvavitve so lahko v različnih starostnih obdobjih specifični za določeno obdobje, obstajajo pa tudi vzroki in mehanizmi, ki so skupni vsem starostnim obdobjem. Po starostnih obdobjih delimo obravnavanje krvavitev na: prepubertetno, adolescentno, reproduktivno, perimenopavzno in menopavzno obdobje.

### *Prepubertetno obdobje*

Vzroki:

- Vulvovaginitis
- Tujki
- Prezgodnja puberteta (pred 8 letom starosti):
  - *centralna* (GnRH prezgodaj spodbujajo izločanje gonadotropinov) – posledica tumorja, vnetja, prirojenih nepravilnosti, travmatskih poškodb hipotalamusa ali nepojasnjena;
  - *periferna* – granulozno-teka celični tumorji ovarijskega tkiva, adrenalni tumorji suprarenalke
- Travma, ki je lahko tudi posledica spolne zlorabe
- Ostalo – vaginalni tumorji

## *Adolescentno obdobje*

### Vzroki:

- Anovulacija – Prvi dve leti po menarhi je večina menstruacijskih ciklusov anovulatornih, v časovnem obdobju od 21 do 40 dni. Za nenormalne cikle ocenjujemo tiste, ki so daljši od 42 dni, krajši od 21 dni in trajajo več kot 7 dni. Anovulatorne krvavitve so lahko prepogoste, podaljšane ali močne, posebno po daljših obdobjih amenoreje. Povečano sproščanje estradiola se odraža v endometrijski proliferaciji z nenadzorovano rastjo in nesposobnostjo izločanja. Klinični rezultat je nepravilna, podaljšana in močna krvavitev. Znano je tudi, da prej ko nastopi menarha, hitreje se vzpostavijo tudi menstruacijski ciklusi. Če menarha nastopi pred 12 letom, se ovulatorni menstruacijski ciklusi vzpostavijo v enem letu.
- Krvavitve, povezane z nosečnostjo. Diagnostiko moramo speljati v smeri spontanega splava, zunajmaternične nosečnosti ali molarne nosečnosti.
- Eksogeno vnašanje hormonov: vnašanje hormonske kontracepcije lahko povzroča prekinitvene krvavitve, ki nastajajo v 30-40 % v prvem mesecu jemanja, lahko pa nastopijo tudi zaradi pozabljenih tablet.
- Hematološke nepravilnosti. Najpogostejše gre za idiopatske trombocitopenije in von Willebrandovo boleznijo.
- Okužba. Nepravilna ali postkoitalna krvavitev je lahko povezana s cervicitisom zaradi okužbe s klamidijo ali drugimi spolno prenosljivimi povzročitelji. Pogosto je lahko menoragija prvi znak okužbe s spolno prenosljivimi okužbami. Pri mladostnicah, ki so spolno aktivne, je vnetje rodil pogostejše v primerjavi z ostalimi ženskami v reproduktivnem obdobju.
- Ostale endokrine ali sistemske bolezni. Nepravilne krvavitve so lahko povezane z debelostjo, motnjami v delovanju ščitnice, hiperprolaktinemijo, hiperandrogenemijo ali disfunkcijo jeter. Najpogostejša endokrina motnja, povezana z nepravilnimi krvavitvami, je sindrom polističnih jajčnikov.
- Anatomske nepravilnosti, obstruktivne ali delno obstruktivne, se pokažejo v adolescentnem obdobju. Nepravilnosti v razvoju Mullerjevih vodov ali urogenitalnega sinusa zaradi obstrukcije lahko vodijo v nastanek hematokolposa ali hematometre. Če imajo te motnje manjše komunikacije, lahko pride do pojava persistentnega rjavega izcedka ob prisotnosti ali odsotnosti pelvičnih mas.
- Nepravilne krvavitve so lahko posledica stresa, prekomernih športnih aktivnosti in motenj prehranjevanja z nizkim vnosom kalorij.

## *Reprodukativno obdobje*

Najpogosteje delimo krvavitve v tem obdobju na disfunkcijske uterine krvavitve in na tiste, kjer prepoznamo organski vzrok krvavitve. Pod terminom disfunkcijske krvavitve opisujemo nepravilne krvavitve, za katere ne najdemo specifičnega vzroka. Najpogosteje v to definicijo vključimo mehanizem anovulacije, pa vendar prav vse krvavitve izven določene stopnje (tako dolžine ciklusa kot trajanja) niso anovulatorne. Ta termin ima vlogo postavljanja diagnoze z izključevanjem, kar pa vnaša nejasnosti pri opredelitvi nepravilnih krvavitev. Praktično za vsako krvavitev obstaja nek mehanizem ali potencialni vzrok. Prav izreden razmah molekularne biologije je pripomogel k boljšemu razumevanju in pojasnjevanju vzrokov nepravilnih krvavitev.

### **Mehanizem čezmernih krvavitev**

Mehanizem vključuje nepravilnosti v uravnavanju, izražanju in signalnih procesih lokalnih mediatorjev znotraj miometrija, čeprav se histologija endometrija ali miometrija in koncentracija spolnih steroidnih receptorjev ne razlikujeta med ženskami z normalnimi ali čezmernimi, hudimi krvavitvami. Znano pa je, da je proliferacija in diferenciacija gladkih mišičnih celic v žilju okrog spiralnih arteriol v endometriju žensk s hudimi krvavitvami manjša kot pri ženskah z normalnimi krvavitvami. Prav tako je lahko spremenjena sinteza vazodilatatornih snovi in rastnih faktorjev žilnega endotelija, kar je povezano z nepravilnimi krvavitvami.

Vzroki:

- Lokalni uterini vzroki (miomi, polipi, okužba, adenomioza, nepravilnosti maternice, rak materničnega vratu, rak telesa maternice)
- Jatrogeni vzroki (antikoagulantno zdravljenje, krvavitve ob jemanju hormonske kontracepcije)
- Sistemski vzroki (motnje koagulacije, hipotiroidizem, hiperprolaktinemija, kronična bolezen jeter)
- Idiopatski vzroki (spremenjena sinteza uterinih vazodilatatornih prostanooidov, zmanjšana ekspresija endotelinov, povečana fibrinoliza)
- Vzroki, povezani z nosečnostjo (spontani splav, zunajmaternična nosečnost, molarna nosečnost, sum na kromosomopatije pri plodu)

### *Benigne spremembe na maternici*

Benigne spremembe, med katere najpogosteje vključujemo miome in endometrijske polipe, so v obdobju od 30 do 50 leta starosti lahko povezane s krvavitvami. V tem obdobju pri hudih krvavitvah najdemo polipe v 20 %, miome v 30 %, endo-

metrijsko hiperplazijo in karcinom v 10 %, kar v 40 % pa je maternična votlina normalna.

### *Miomi*

Miomi so pojavljajo približno v 25 % žensk v reproduktivnem obdobju. Nepravilne krvavitve so še zlasti povezane s submukoznimi miomi in tistimi intramuralnimi miomi, ki spreminjajo maternično votlino. Krvavitve nastanejo zaradi povečane vaskularizacije v psevdokapsuli in velikih in fragilnih vaskularnih lakun, ki so na površini submukoznega mioma. Glede na intrakavitarno pozicijo, se krvavitev iz ven večjega premera med menstruacijo ne ustavi zaradi odsotnosti krčenja maternice. Povezava med intramuralnimi in subseroznimi miomi in hudimi krvavitvami ni jasna. Izsledki raziskav ne kažejo na povezavo ne s številom, ne z velikostjo miomov. Domneva se, da gre pri miomatoznem uterusu za spremenjeno miometrijsko mikrovaskularizacijo, tako da se povečuje perfuzija v vaskularnem pleksusu okrog mioma, kar lahko vodi v nepredvidljive hude krvavitve.

### *Adenomioza*

Adenomioza nastane kot posledica prekinitev med bazalnim slojem endometrija in miometrija, zato najdemo endometrijske žleze v samem endometriju. Te ektopične žleze v miometriju povzročajo dodatno hipertrofijo in hiperplazijo miometrija, ki je v bližini teh endometrijskih žlez. Sprožilnega vzroka tega procesa do sedaj še niso pojasnili.

Otočki adenomioze so lahko razpršeni v mišični steni maternice in dajejo sliko difuzne oblike bolezni, ali redkeje, endometrijske žleze se zberejo fokalno v tako imenovan adenomiom. Zadnja stena maternice je običajno prizadeta v večjem delu kot ostali deli maternice. Globina vraščanja in razsežnost razraščanja neposredno vpliva na izraženost simptomov pri adenomiozi.

Mnenja glede povezav med adenomiozo, obilnostjo krvavitev in pelvialgijo so nasprotujoča, predvsem zaradi različnih diagnostičnih postopkov. Predlagane so bile številne hipoteze z namenom razložiti težke krvavitve v povezavi z adenomiozo. Nekateri to povezujejo s povečano površino endometrija, spremenjenim razmerjem PGE/PGF2alfa in nezadostno kontraktilnostjo miometrija. Zelo verjetna razlaga je tudi ta, da so krvne žile naključno razpršene v adenomatozno spremenjeni maternici in je zato endo-miometrijska vaskularizacija povečana. Po vsej verjetnosti žilje ektopičnega adenomiotičnega endometrija ne izvira iz povirja endometrijskega žilja, ampak je posledica neovaskularizacije v samem endometriju.

## *Endometrijski polipi*

Asimptomatski polipi, predvsem majhni, pogosto izginejo sami, medtem ko polipi, večji od 1 cm, persistirajo in so pogosto povezani z nepravilnimi krvavitvami ali neplodnostjo. Posebno pozorni moramo biti pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov zaradi povečanega tveganja za nastanek atipične hiperplazije endometrija in raka telesa maternice.

## *Nenačrtovane, nepredvidene krvavitve ob jemanju oralne hormonske kontracepcije*

Uporaba oralne hormonske kontracepcije je običajno povezana s krvavitvami v predvidenih intervalih, z zmanjšanimi bolečinami in zmanjšano krvavitvijo. Kljub temu pa ostaja problem vmesnih krvavitev, ki jih imenujemo prekinitvene krvavitve in se v prvem letu jemanja pojavljajo v 12 % do 17 %.

Prekinitvena krvavitev pri jemanju oralne hormonske kontracepcije je povezana z razvojem foliklov in serumskega nivoja estrogena v sredini folikularne faze in je odvisna od stopnje supresije endogene ovarijske aktivnosti. To je seveda odvisno od odmerka etinilestradiola in verjetno tudi od vrste uporabljenega progestagena. Najpogostejši vzrok prekinitvenih krvavitev pa so pozabljene tablete. Prekinitvene krvavitve pri jemanju oralnih kontraceptivov so lahko tudi povezane s kajenjem, interakcijami z zdravili, vegetarijansko prehrano in okužbo s klamidijo.

Prekinitvene krvavitve v večini primerov prenehajo po treh mesecih jemanja hormonske kontracepcije.

## *Pomenopavzne krvavitve*

Incidenca krvavitev v pomenopavznem obdobju je manjša od 5 %, večja pa je pri ženskah, ki jemljejo estrogene v kombinaciji s progestageni. Krvavitev v pomenopavzi je resen in opozorilen kliničen znak, ker je lahko povezan z rakom telesa maternice.

Vzroki:

- krvavitev iz atrofičnega endometrija
- endometrijski polipi
- rak materničnega vratu in rak telesa maternice
- krvavitve, povezane s hormonskim nadomestnim zdravljenjem

## *Endometrijski polipi*

Endometrijske polipe ima od 16 do 34 % žensk v vseh starostnih obdobjih, pogostejši pa so pri tistih pred nastopom menopavze in po njej. V glavnem jih delimo na asimptomatske polipe in polipe, povezane z nepravilno krvavitvijo. Nepravilna krvavitev se lahko pojavi tudi pri ženskah, ki jemljejo nadomestne estrogene ali se

zdravijo s tamoksifenom. Pri teh ženskah je treba diagnostične postopke usmeriti v odkrivanje bolezenskih in morebitnih malignih sprememb v maternici, ker po vsej verjetnosti polipi pomenijo povečano tveganje za razvoj endometrijskega karcinoma. Kljub temu, da je stopnja malignosti nizka, je operativna histeroskopija metoda izbire za zdravljenje polipov tako za simptomatske kot za asimptomatske bolnice s povečanim tveganjem. To so starejše pomenopavzne bolnice, bolnice s povišanim krvnim tlakom in tiste s polipi, večjimi od 1,5 cm.

## **Zaključek**

Vedno boljše poznavanje mehanizmov nepravilnih krvavitev in rutinska uporaba izpopolnjenih ultrazvočnih in neposrednih vizualnih tehnik, omogoča vedno bolj natančno diagnostiko, kar je tudi osnovni pogoj za uspešno zdravljenje. Glede na veliko zbolevnost, nepravilne krvavitve še vedno predstavljajo javnozdravstveni problem, vendar je v zadnjem obdobju problem vedno bolj obvladovan in nadzorovan.

## **Literatura**

1. The ESHRE Capri Workshop Group. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* 2007;13:421–31.
2. Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, Dgani R, Hagay Z. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2004; 115: 206–10.
3. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927–31.
4. Vrtačnik Bokal E, Ribič-Pucelj M., Cvjetičanin B. Histeroskopski postopki pri obravnavanju endometrijskih polipov in zaostalega trofoblastnega tkiva. V: Ribič-Pucelj M (ur.). *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta, 2007, 361–365.

# Motnje menstruacijskega ciklusa pri mladostnicah

*Bojana Pinter*

---

## Uvod

Motnje menstruacijskega ciklusa in nepravilne krvavitve so najpogostejše ginekološke težave mladostnic. Najpogostejši vzroki nepravilnih krvavitev pri mladostnicah so anovulatorni ciklusi, koagulopatije, nosečnost, vnetja rodil, krvavitev kot stranski učinek jemanja hormonske kontracepcije, stres (psihogeni, telesni) in endokrine motnje (hipotiroidizem, sindrom policističnih ovarijev (PCOS)).

## Menstruacijski cikel pri mladostnicah

V Sloveniji je srednja starost ob menarhi 12,8 let. Pred desetletji je veljala hipoteza, da mora mladostnica za menarho doseči 17%-ni delež telesne maščobe, vendar raziskave te hipoteze niso potrdile. V prvih petih letih po menarhi se lahko dolžina menstruacijskega ciklusa (MC) precej spreminja, večinoma v razponu 21–45 dni, kar je še normalno za mladostnice. V prvem letu po menarhi je približno polovica ciklusov anovulatornih, zato so disfunkcijske krvavitve zaradi anovulacije pogoste. Anovulacijske krvavitve minejo z zrelostjo hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, v povprečju po šestih letih ginekološke starosti, pri 19-ih letih.

## Pregled in preiskave

**Anamneza:** anamnezo vzamemo z ali brez prisotnosti starša oz. skrbnika (ob jemanju seksualne anamneze):

- ginekološka anamneza: menarha, zadnji menstruacijski ciklusi (koledarček!), nepravilne krvavitve, bolečina ob ovulaciji (koagulopatije!), sočasne okoliščine (bolečina, temperatura, izcedek, odvajanje blata, mikcija), jakost krvavitev, seksualna anamneza (spolna dejavnost, kontracepcija, znaki spolno prenosljivih okužb (SPO), zloraba).
- prejšnje bolezni: sistemske in hematološke bolezni, zdravila (aspirin!), socialni stresorji, telesna teža, telesna aktivnost, poraščenost, akne, vid, glavoboli, nagnjenost h krvavitvam (krvavitev iz nosu, dlesni), anemija (vrtoглаvica, omedlevica, utrujenost).
- družinska anamneza: koagulopatije, neplodnost, motnje MC, bolezni ščitnice, sladkorna bolezen, dislipidemije.

### *Klinični pregled*

- splošni pregled: telesna teža, telesna višina, indeks telesne mase (ITM), konstitucija, razporeditev maščevja, krvni tlak in pulz, ščitnica, androgenizacija, vidno polje, dojke, koža (petehije, strije, hiperpigmentacija, vitiligo), palpacija trebuha.
- pregled zunanjega spolovila: klitoris, poraščenost, deviška kožica, neuterini vzroki krvavitev (poškodbe perineja, vulve, znaki SPO).
- pregled notranjih spolovil: ocena rodil. Če dekle še ni imelo spolnih odnosov in krvavitev ni močna, lahko ginekološki oz. rektalni pregled opravimo kasneje, po zdravljenju. Običajno je možno opraviti pregled vagine z majhnim kljunom in digitalni ginekološki pregled z enim prstom. Alternativa je rektalni pregled. Včasih je potrebno opraviti pregled v anesteziji.

*Ultrazvočna preiskava:* vaginalna oz. rektalna ali abdominalna ultrazvočna preiskava je temeljna preiskava, tudi pri mladostnicah, ki še niso imele spolnih odnosov.

*Laboratorijske preiskave:* test na nosečnost, hemogram (hemoglobin, hematokrit, trombociti), TSH, določitev krvne skupine v primeru večjih krvavitev.

Ostale preiskave opravimo glede na anamnezo, izvide kliničnega pregleda in temeljnih preiskav.

### **Izolirana prezgodnja menarha**

Izolirana prezgodnja menarha je ciklična krvavitev iz nožnice v odsotnosti sekundarnega spolnega razvoja. Diagnozo postavimo po izključitvi drugih vzrokov. GnRH test in UZ izvid rodil ustrezata predpubertetnemu stanju. Ciklična krvavitev je pogosto prehodna ali pa traja do začetka normalne pubertete. Nadaljnji spolni razvoj je normalen.

### **Oligoamenoreja/amenoreja**

Primarna amenoreja je v 60% posledica razvojnih anomalij, v 40% pa endokrinih vzrokov. Vzroki za sekundarno amenorejo so podobni vzrokom za primarno amenorejo, lahko so tudi fiziološki. Z UZ pregledom rodil opredelimo anatomijo rodil, po potrebi ugotavljamo kromosomske anomalije. Z določanjem LH in FSH lahko ugotovimo prezgodnjo menopavzo in hipotalamično amenorejo. Povišane vrednosti PRL kažejo na prolaktinom. Potrebna je preiskava delovanja ščitnice (TSH); 4 % amenorej je posledica nepravilnega delovanja ščitnice. Ob prisotnosti hirsutizma z oligoamenorejo/amenorejo določimo androgene: povišani androgeni (skupni testosteron, DHEA-S, androstendion) kažejo na PCOS ali pozen pojav kongenitalne adrenalne hiperplazije.

*Sindrom policističnih ovarijev*, ki ga opredeljujejo policistični jajčniki, oligoamenoreja/amenoreja in/ali hiperandrogenizem, je ena najpogostejših endokrinoloških motenj pri mladostnicah. Pojav PCOS pri mladostnicah se pogosto prekriva s prehodno fiziološko hiperinzulinemijo in hiperandrogenizmom v puberteti, zato je pogostnost PCOS pri mladostnicah težko oceniti. Povišane vrednosti inzulina zavirajo ovulacijo neposredno v foliklih ali posredno preko povišanih vrednosti ovarijskih androgenov ali spremenjenega izločanja gonadotropinov (povišano razmerje LH:FSH). Znani dejavniki tveganja za pojav PCOS so genetska predispozicija, nizka porodna teža in prekomerna rast teže v otroštvu. Dolgoročne posledice PCOS so motnje MC z neplodnostjo, endometrijski karcinom in metabolični sindrom (diabetes mellitus, dislipidemija, hipertenzija). Zato morajo biti preiskave usmerjene tudi v odkrivanje presnovnih motenj. Primarno zdravljenje je uravnavanje telesne teže, sekundarno zdravljenje je simptomatsko: anovulacija lahko vodi v hiperplazijo endometrija, zato je potrebno pri mladostnicah z oligoamenorejo/amenorejo inducirati menstruacijo s progestogeni vsaj vsake 3 mesece. Standardno zdravljenje tovrstnih motenj ciklusa je zdravljenje s kombinirano oralno hormonsko kontracepcijo (KOK), po potrebi z dodatkom antiandrogenov.

*Motnje hranjenja* (anoreksija, hitra izguba teže) so pogosti vzroki sekundarne in tudi primarne amenoreje. Pri odraslih ITM pod 18,5 kaže na anoreksijo, pri mladostnicah je potrebno upoštevati percentile ITM glede na starost. Vrednosti LH, FSH in estradiola so nizke. Dve leti po prehranski rehabilitaciji se pri 95 % bolnic ponovno pojavi menstruacija. Zaradi motenj hranjenja je prirast kostne mase manjši, kostna masa se lahko celo zniža za čas bolezni, maksimalna kostna masa v odrasli dobi pa je nižja. S KOK ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ) lahko vzpostavimo prekinitvene krvavitve, vendar zabrišemo povrnitev normalnih MC. Raziskave niso dokazale, da jemanje KOK ali HNZ poveča kostno gostoto, če je vnos hranil nezadosten, lahko pa tovrstno zdravljenje prepreči upadanje kostne mase.

*Motnje menstrualnega ciklusa zaradi telesne aktivnosti* se pojavljajo zaradi intenzivne telesne vadbe pri vrhunskih in rekreativnih športnicah. Poleg primarne amenoreje in sekundarne oligoamenoreje/amenoreje je lahko zavrt tudi razvoj sekundarnih spolnih znakov. Intenzivnejša kot je vadba, kasnejša je tudi menarha. Motnje MC so najpogostejše pri intenzivnem treningu atletike, gimnastike, baleta, športnega plesa in plavanja ter so posledica nihanja telesne teže in/ali nezadostnega vnosa energetskih hranil in/ali stresa. Diagnozo motenj MC zaradi telesne aktivnosti lahko postavimo šele po izključitvi drugih vzrokov. Zdravljenje je primarno usmerjeno na odpravljanje negativne energetske bilance, kateri običajno sledi spontana vzpostavitev normalnega ciklusa. Po potrebi uvedemo simptomatsko zdravljenje: indukcija menstruacije s progestogeni vsake 3 mesece ali ciklično jemanje KOK. Amenoreja zaradi telesne aktivnosti je lahko del t.i. »atletske triade

pri ženskah«, ki jo sestavljajo tri med seboj povezane zdravstvene motnje: motnje hranjenja, motnje MC in osteoporoza.

## Neppravilne krvavitve

Premočna menstruacija z izraženo anemijo  $Hb < 100$  g/l je pri mladostnicah najpogostejše posledica *disfunkcijske krvavitve* zaradi anovulacije (do 85 %) ali koagulopatije. *Koagulopatije* (trombocitopenija, trombastenija, von Willebrandova bolezen...) so po različnih ocenah vzrok 10–48 % menoragij pri mladostnicah. Močne krvavitve v prvih letih po menarhi so lahko prvi znak koagulopatije. Potrebna je hematološka obravnava.

Odločitev o zdravljenju disfunkcijskih krvavitev je odvisna od pričakovanj mladostnice in njenih skrbnikov ter od jakosti in kroničnosti anovulacijskih krvavitev. S hormonskim zdravljenjem stabiliziramo endometrijsko proliferacijo (estrogeni), krvavitev se ustavi, spodbudi se ciklično luščenje endometrija (progestogeni). Uporabljamo različne kombinacije hormonskih pripravkov (Tabela 1), vendar soglasja glede vrste hormonov, optimalnih odmerkov in režimov jemanja še ni, ker so randomizirane raziskave tovrstnega zdravljenja redke.

**Tabela 1:** Zdravljenje disfunkcijskih krvavitev pri mladostnici

|                            | <i>Blaga - podaljšana menstruacija ali polimenoreja &gt; 2 meseca</i> | <i>Zmerna - zmerna menoragija ali polimenoreja z zmerno do močno krvavitvijo</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Huda krvavitev</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinični znaki</b>      | Brez anemije ali znakov hipovolemije                                  | Blaga anemija ( $Hb$ 100–120 g/l), brez znakov hipovolemije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Izražena anemija ( $Hb < 100$ g/l), z/brez znakov hipovolemije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Akutno zdravljenje</b>  | Opazovanje, beleženje krvavitev (koledarček)                          | <p><i>Če ne krvavi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progestogen 1 odmerek/dan 14.-25. dan MC ali</li> <li>- KOK z <math>\geq 30</math>mcg EE po običajnem režimu</li> </ul> <p><i>Če krvavi:</i></p> <p>KOK z <math>\geq 30</math>mcg EE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x1 tbl./dan, dokler se krvavitev ne ustavi (cca. 48 ur), nato</li> <li>- 2x1 tbl./dan 5 dni, nato</li> <li>- 1 tbl./dan do zaključka 21-dnevnega ciklusa</li> </ul> | <p>KOK z <math>\geq 30</math>mcg EE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 tbl./6 ur, dokler se krvavitev ne ustavi (cca. 4-24 ur), nato</li> <li>- 4x1/dan 4 dni, nato</li> <li>- 3x1/dan 3 dni, nato</li> <li>- 2x1/dan 2 tedna</li> </ul> <p><i>Če je estrogensko zdravljenje kontraindicirano:</i></p> <p>progestogen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 odmerek/4 ure, dokler se krvavitev ne ustavi, nato</li> <li>- 4x1/dan 4 dni, nato</li> <li>- 3x1/dan 3 dni, nato</li> <li>- 2x1/dan 2 tedna</li> </ul> |
| <b>Dodatno zdravljenje</b> | Pripravki železa po potrebi                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pripravki železa</li> <li>- Antiemetiki po potrebi (stranski učinki KOK)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pripravki železa</li> <li>- Antiemetiki po potrebi</li> <li>- Transfuzija po potrebi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                 | <i>Blaga - podaljšana menstruacija ali polimenoreja &gt; 2 meseca</i> | <i>Zmerna - zmerna menoragija ali polimenoreja z zmerno do močno krvavitvijo</i>                                                                           | <i>Huda krvavitev</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Nadaljevalno zdravljenje</i> |                                                                       | - KOK z $\geq 30$ mcg EE ciklično 21 dni s 7-dnevnim premorom 3-6 mesecev                                                                                  | - KOK z $\geq 30$ mcg EE nepretrgoma brez 7-dnevnih premorov vsaj 3 mesece skupaj, dokler se anemija ne pozdravi, najmanj 6 mesecev ali<br>- progestogen 1 odmerek/dan 14.-25. dan MC, 6 mesecev                                                                                                        |
| <i>Kontrolni pregled</i>        | Čez 3-6 mesecev                                                       | Čez 3 mesece                                                                                                                                               | - Čez 3 mesece<br>- Kontrola Hb enkrat mesečno, dokler se Hb ne normalizira                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Drugo</i>                    |                                                                       | Če v 3 mesecih ni odziva na hormonsko zdravljenje, je potrebno ponovno iskati druge vzroke (koagulopatije, PCOS, okužba, patologija maternične votline...) | - Hemodin. nestabilnost ali Hb<70 g/l, nujna hospitalizacija<br>- Pred horm. zdrav. ali transfuzijo krvi vzeti kri za koagulopatije (estrogen dvigne VWF), ali po enem tednu pavze<br>- Če horm. zdrav. v 24-ih urah ni uspešno, zdrav. z antifibrinolitiki<br>- Redko potrebna kiretaža mater. votline |

## Zaključek

Potencialni posledici nepravilnih krvavitev pri mladostnicah sta anemija in endometrijski karcinom. Pred zdravljenjem (opazovanje, zdravljenje z zdravili, kirurško zdravljenje) je potrebno odkriti pravi vzrok krvavitev.

## Litertura

1. Peacock A, Alvi NS, Mushtaq T. Period problems: disorders of menstruation in adolescents. Arch Dis Child 2010 Jun 24 [Epub ahead of print].
2. Grover S. Bleeding disorders and heavy menses in adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol 2007; 19: 415-19.
3. De Silva NK, Zurawin RK. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. Dosegljivo na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. Pinter B, Čeh F, Verdenik I in sod. Spolno vedenje slovenskih srednješolcev v letu 2004. Zdrav Vestn 2006; 75: 615-9.

# Nepravilne krvavitve iz maternice zaradi neginekoloških bolezni

Vesna Šalamun

## Uvod

Vzrokov za nepravilne krvavitve iz maternice je mnogo in so lahko posledica ginekoloških ter neginekoloških obolenj. Diferencialno diagnostično so nepravilne krvavitve iz maternice lahko posledica organskih vzrokov, ki jih razdelimo v skupino bolezni reproduktivnega trakta, skupino sistemskih bolezni in v skupino jatrogeno povzročenih krvavitev. Kadar ne odkrijemo organskega vzroka za krvavitve, govorimo o disfunkcijskih krvavitvah maternice. V tem poglavju bodo opisani neginekološki vzroki za nepravilne krvavitve iz maternice (tabela 1).

V skupino sistemskih bolezni, ki lahko povzročajo nepravilne krvavitve, spadajo endokrine bolezni, motnje v strjevanju krvi ter bolezni jeter in ledvic. Med jatrogene vzroke sodijo zdravila (spolni hormoni, antikoagulant, zaviralci hipotalamusa, digitalis).

*Tabela 1: Neginekološki vzroki za nepravilne krvavitve iz maternice*

| SISTEMSKE BOLEZNI                        | JATROGENI VZROKI                          |
|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| ENDOKRINOPATIJE                          | KONTRACEPCIJA                             |
| hipotiroidizem/ hipertiroidizem          | kombinirani oralni kontraceptivi          |
| Cushingov sindrom                        | progestagenska kontracepcija              |
| hiperplazija nadledvičnice               | maternični vložki                         |
| stres/težka fizična aktivnost/anoreksija | HORMONSKA NADOMESTNA                      |
| hiperprolaktinemija/adenom hipofize      | ZDRAVILA                                  |
| MOTNJE KOAGULACIJE                       | TROMBOLITIKI                              |
| von Willebrandova bolezen                | zaviralci agregacije trombocitov          |
| trombocitopenije (ITP, po KT)            | antikoagulantna zdravila                  |
| motnje faktorjev koagulacije             | OSTALA ZDRAVILA                           |
| LEDVIČNE BOLEZNI                         | pomirjevala, antidepresivi                |
| JETRNE BOLEZNI                           | digitalis, fenitoin                       |
|                                          | kortikosteroidi                           |
|                                          | zeliščni pripravki, ki vsebujejo ginseng, |
|                                          | ginko in sojo                             |

## Endokrine bolezni

Vse endokrine bolezni lahko vplivajo na normalno delovanje osi hipotalamus-hipofiza-ovariji in povzročajo nepravilne krvavitve tako, da spremenijo izločanje GnRH, gonadotropinov in hormonov jajčnikov. V tem primeru prihaja do anovulatornih krvavitev.

Hipotalamične motnje (najpogostejše so funkcionalne, npr. nizka telesna teža ali težka fizična aktivnost pri mladostnicah, lahko pa tudi neoplazije ali vnetne spremembe) se večinoma kažejo kot amenoreje ali anovulatorne krvavitve. Vse hipofizne motnje sprva povzročijo anovulacije in nepravilne krvavitve, nato pa napredujejo v amenoreje. Najpogostejša bolezen hipofize v reproduktivni dobi je hiperprolaktinemija zaradi mikroadenoma.

Bolezni ščitnice lahko povzročajo motnje menstrualnega ciklusa. Bolnice s hipotiroidizmom, četudi subkliničnim, imajo močne in/ali podaljšane krvavitve. Menoragija se pojavlja v do 45 % vseh bolnic z miksedemom in v 20 % bolnic s subkliničnim hipotiroiditisom. Če povzroči hipotiroidizem hiperprolaktinemijo, imajo te ženske amenorejo in galaktorejo, vendar se pred amenorejo razvije anovulatorna krvavitev. Hipertiroidizem povzroča anovulacije zaradi sprememb globulinov za spolne hormone. Ustrezna terapija za obolenje ščitnice ponavadi popravi motnjo menstrualnega ciklusa.

Nepravilne krvavitve iz maternice se pojavljajo tudi pri različnih motnjah nadledvičnice. Pri bolnicah s Cushingovim sindromom se pojavljajo zaradi delovanja čezmernih količin glukokortikoidov v telesu oz. hormona kortizola. Motnje menstrualnega ciklusa, do katerih pride najverjetneje zaradi zaviranja sproščanja GnRH ob hiperkortizolemiji, so v sorazmerju s povišanim serumskim kortizolom in znižanimi koncentracijami estradiola, ne pa s serumskimi koncentracijami androgenov. Večinoma se kaže v obliki a/oligomenorej, manj je meno/metroragij.

## Nagnjenost h krvavitvam

Prvi korak hemostaze predstavlja nastanek trombocitnega strdka. Motnje, pri kateri je zmanjšano število trombocitov oziroma ne pride do zlepljenja trombocitov, lahko povzročajo nepravilne krvavitve iz maternice, ki so ponavadi v obliki prekomernih ali podaljšanih menstrualnih krvavitev. Predstavljajo okoli 10 % vzrokov za metroragije pri ženskah v reproduktivnem obdobju in so najpogostejši sistemski vzrok za nepravilne krvavitve iz maternice. Pri mladostnicah se pojavljajo kot vzrok za metroragije v 20 %. Med najpogostejšimi boleznimi, ki povečajo nagnjenost h krvavitvam, sodijo von Willebrandova bolezen, nepravilnosti trombocitov (trombocitopenije) in motnje faktorjev koagulacije.

Von Willebrandova bolezen je relativno pogosta prirojena motnja, za katero je značilno pomanjkanje plazemskega proteina (von Willebrandovega faktorja), ki stabilizira koagulacijski faktor VIII. Von Willebrandov faktor povezuje trombocite in žilni endotelij v primarni hemostazi. Za bolezen so značilni hiter nastanek modric in krvavitev ter podaljšane krvavitve iz sluznic. Pri mladostnicah, ki imajo metroragijo od menarhe naprej, je vedno potrebno pomisliti na von Willebrandovo bolezen. Ostale krvne bolezni, ki povzročajo nepravilne krvavitve iz maternice, so pomanjkanje protrombina in pomanjkanje faktorjev II, V, VII ter XI.

Idiopatska trombocitopenična purpura se lahko pokaže z menoragijo ali hipermenorejo že pred nastankom petehij, ehimoz ali gastrointestinalnih krvavitev. Ženske v reproduktivnem obdobju z akutno levkemijo ali po kemoterapiji lahko ob nastali trombocitopeniji razvijejo metro/menoragijo, medtem ko so krvavitve pri ženskah v pomenopavznem obdobju redkejša.

### **Ostale sistemske bolezni**

Nepravilne krvavitve (predvsem metroragije) se pojavljajo pri boleznih jeter in ledvic. Vedno pa je potrebno pomisliti še na krvavitve iz sosednjih organov, ki jih lahko zamenjamo za krvavitve reproduktivnega trakta.

Napredovale jetrne bolezni povzročajo nepravilne krvavitve iz maternice zaradi pomanjkljive konjugacije estrogenov in zaradi motene hemostaze ob moteni sintezi beljakovin, potrebnih za strjevanje krvi, sintezi nenormalnih faktorjev strjevanja, kvantitativnih in kvalitativnih nepravilnostih trombocitov in povečani fibrinolitični aktivnosti zaradi nezadostne odstranitve aktivatorjev fibrinolize.

Napredovale ledvične bolezni povzročajo anovulacije zaradi zmanjšanja izločanja estrogena in progesterona skozi ledvice.

Včasih lahko bolezni sečnice (uretritis, divertikul, prolaps), mehurja (karcinom, kamni, vnetje) in črevesa (črevesna vnetna bolezen, hemeroidi, karcinom) povzročijo krvavitve, ki jo lahko zamenjamo za krvavitve iz genitalnega trakta. Nanje moramo pomisliti v primerih, ko pride do krvavitve, ki ni v povezavi z menstrualnim ciklusom, še posebej če ne odkrijemo vzroka na genitalnem traktu.

Genitalne spremembe sistemskih bolezni, ki povzročajo spremembe rodil, iz katerih lahko zakrvavijo so: Crohnova bolezen, Behcetov sindrom, pemfigoid, erozivni lichen sclerosus in limfom.

### **Jatrogeni vzroki**

Obstaja veliko zdravil, ki lahko povzročijo nepravilne krvavitve iz maternice. Najpogostejša med njimi so spolni hormoni in antikoagulantna zdravila.

Kontracepcijske metode, ki lahko povzročajo nepravilne krvavitve so: kombinirani oralni kontraceptivi (KOK), progestagenska kontracepcija in maternični vložki.

Mehanizem krvavitve iz maternice je v primeru KOK prebojna krvavitev in predstavlja najpogostejši stranski učinek KOK. Sama vmesna krvavitev ni indikator neučinkovitosti (razen ob nerednem jemanju), ampak je odraz novega, tanjšega endometrija, ki je krhek in atrofičen. Pojavlja se zaradi relativno visokega razmerja med progestageni in estrogeni. V preteklosti, ko so KOK vsebovali več estrogena, ki deluje kot stabilizator endometrija, je bilo vmesnih krvavitev manj. Frekvenca krvavitve ni v povezavi z vrsto progestagena, je pa povečana pri kadilkah, najverjetneje zaradi povečanega metabolizma estrogena, povzročenega s kajenjem.

Pri kontracepciji s progestageni (npr. dezogestrel tbl, maternični vložek z levonorgestrelom in medroksiprogesteron acetat i.m.) sta podaljšana krvavitev in spotting pogosta pojava. Gre za zgodnje pojave, ki se razvijejo v amenorejo. Mehanizem krvavitve je prebojna krvavitev. Vedno ista količina progestagena ne more vzdržati celovitosti endometrija, kar povzroči delno luščenje endometrija in slabo krvavitev.

Bakrov maternični vložek predstavlja tuje telo v maternici, ki se nanj odzove z vnetnim odgovorom. Endometrij ob vnetem predelu hipertrofira (kljub normalni ciklični estrogenski stimulaciji), kar povzroči vmesno krvavitev.

Tudi pri hormonskem nadomestnem zdravljenju postmenopavznih žensk se pojavljajo nepravilne krvavitve, pri katerih moramo biti še posebej pozorni zaradi diferencialne diagnostike malignega obolenja.

Vedno moramo ob samem jemanju anamneze biti pozorni še na zdravila, ki vplivajo na koagulabilnost krvi, kot npr. zaviralci zlepljenja trombocitov (acetilsalicilna kislina) in antikoagulantna zdravila (kumarini, nizkomolekularni heparini), ki preprečujejo pretvorbo topnega fibrinogena v netopni fibrin in tako preprečujejo strjevanje krvi. Ostali jatrogeni vzroki za nepravilne krvavitve iz maternice so: pomirjevala, antidepresivi, digitalis, fenitoin, kortikosteroidi, zeliščni pripravki, ki vsebujejo ginseng, ginko in sojo.

## **Zaključek**

Ker se lahko nepravilne krvavitve iz maternice pojavijo tudi kot prvi znaki zgoraj navedenih sistemskih bolezni, je pomembno, da ginekolog pri obravnavanju bolnice z nepravilnimi krvavitvami, pri katerih ne odkrije patologije pri ginekološkem pregledu, v skrivnem kotičku svojih možgan pomisli tudi na njih. Diferencialna diagnoza nepravilnih krvavitev iz maternice je kompleksna, vendar je z natančnim in sistematičnim pristopom možno odkriti in posledično zdraviti njihov vzrok. Verjetno ni potrebno posebej poudarjati pomena natančne anamneze (družinske krvne bolezni, simptomi endokrinopatij, stres, spremembe telesne teže, zdravila...),

splošnega pregleda (telesna teža, povečana ščitnica in ostali znaki hipertiroidizma, hepatomegalija, zlatenica, modrice) in dodatnih laboratorijskih preiskav (hemogram, jetrni testi, testi hemostaze, hormoni).

## **Literatura**

1. Goodman A. Overview of causes of genital tract bleeding in women. <http://www.uptodate.com>, 2010
2. Moon H. Kim. Dysfunctional Uterine Bleeding. In: Textbook of Gynecology. W.B. Saunders Company 1993: 391-7.

# Algoritem preiskav pri nepravilnih krvavitvah iz maternice in ugotavljanje količine krvavitve

Sašo Drobnič

---

## Uvod

Nepravilne krvavitve iz maternice so pogoste, njihova diagnostika in zdravljenje pa lahko precej raznovrstno, zato je sestavljanje algoritmov preiskav pri nepravilnih krvavitvah precej zapleteno. Vzroke za krvavitve je večkrat težko opredeliti kljub skrbni anamnezi in pregledu bolnice. Seznam mogočih vzrokov nepravilnih krvavitev je zelo dolg, zato je racionalen pristop k obravnavanju tega problema toliko pomembnejši.

## Vzorci krvavitev iz maternice

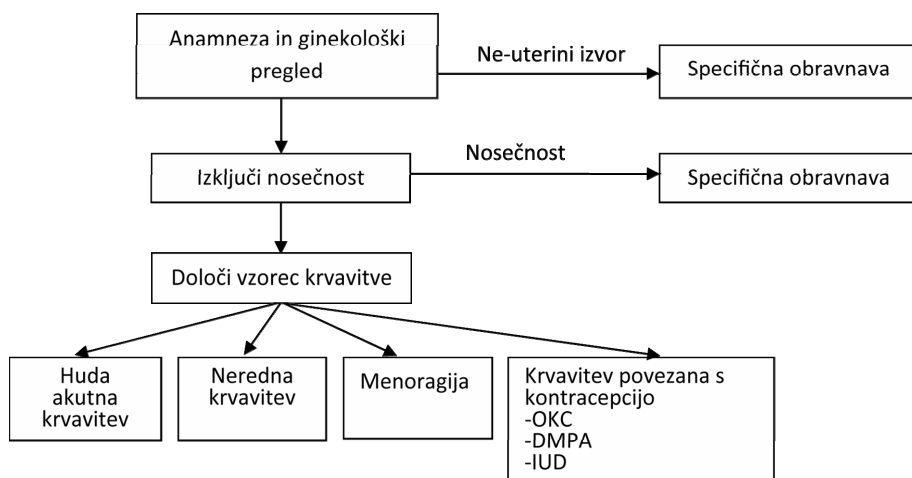
*Normalna:* Presledek med krvavitvami je 24 do 35 dni, trajanje 1-7 dni, količina pa manj kot en vložek ali tampon vsake tri ure.

*Huda akutna krvavitev:* Krvavitev, ki zahteva več kot vložek ali tampon na uro oz. znaki hipovolemije.

*Neredne krvavitve:* Metroragija, menometroragija, oligomenoreja, podaljšana krvavitev, medmenstrualna krvavitev.

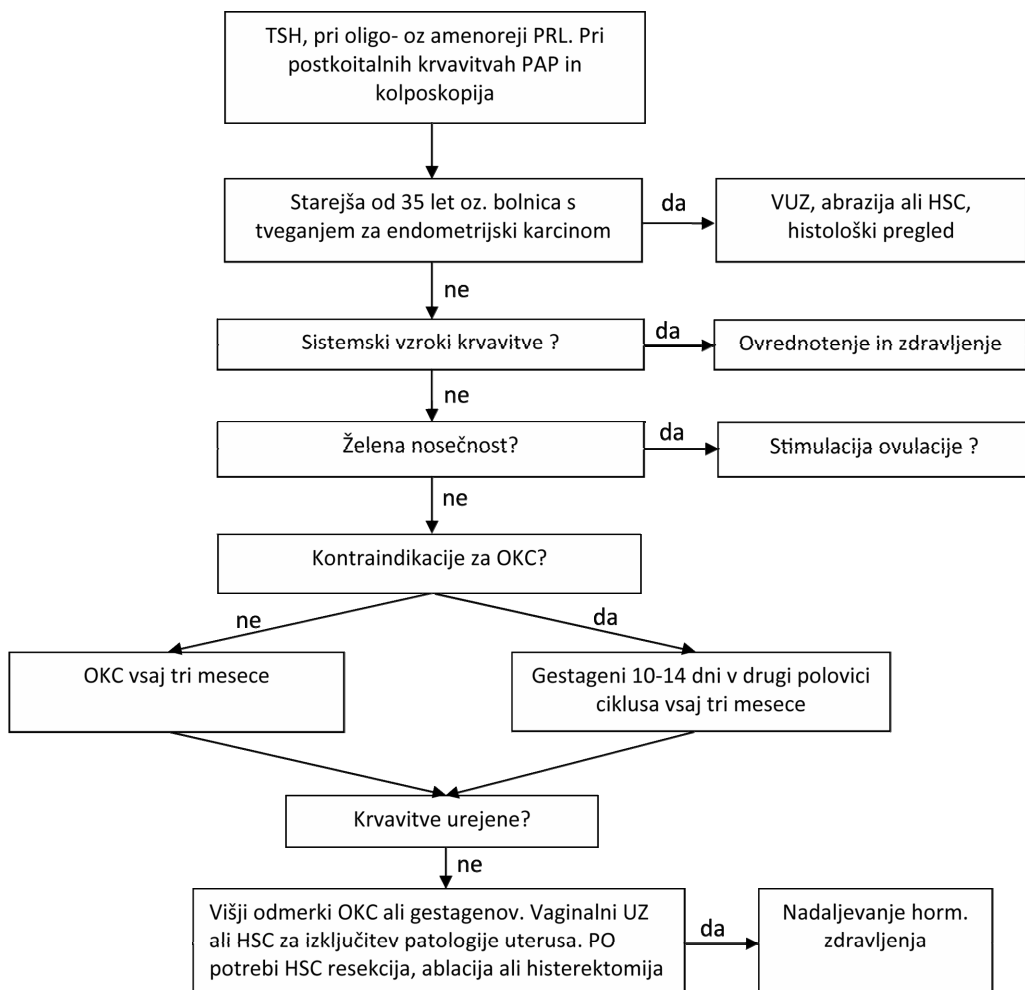
*Menoragija:* Obilna vendar redna krvavitev, ki traja več kot 7 dni, ali krvavitev v strdkih, hipokromna anemija. Krvavitev daljša od 12 dni je nepravilna, ne glede na njeno cikličnost.

*Tabela 1. Nepravilne krvavitve v rodnem obdobju.*



*Huda akutna krvavitev* pri nenoseči bolnici v rodnem obdobju se pojavi večinoma pri bolnicah s koagulopatijo (npr. Von Willebrandovo boleznijo), bolnicah s submukoznimi miomi in bolnicah, ki prejemajo antikoagulantno terapijo. Zdravljenje je odvisno od hemodinamske stabilnosti bolnice. Predpišemo ji estrogene v visokih odmerkih (ponavadi v obliki OKC), prizadete pa hospitaliziramo in jim po potrebi izgubo krvi nadomestimo s transfuzijo. Pri ugotavljanju vzrokov za hudo krvavitev je najpomembnejši vaginalni UZ, pri bolnicah, pri katerih vzroka za krvavitev ne najdemo, pa testi hemostaze in iskanje vzrokov koagulopatije.

*Tabela 2. Algoritem pri klinično pomembnih nerednih krvavitvah*

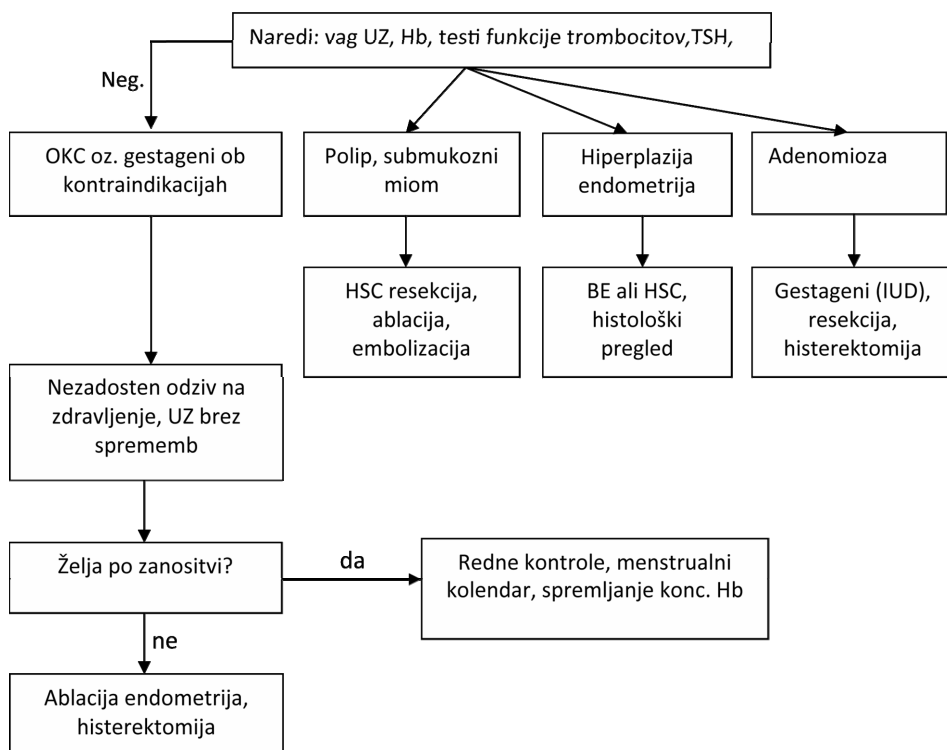


Bolnice z blažjimi motnjami ciklusa tovrstne obravnave ne potrebujejo. Ciklusi so večkrat nekoliko neredni v prvih letih po menarhi. Zdravljenje ni nujno potrebno, bolnici pa lahko predpišemo OKC ali gestagene v drugi polovici ciklusa, kadar to izrecno želi. Intervali med menstrualnimi krvavitvi se skrajšujejo tudi v perimenopavzi, ponavljajoče in prepogoste ter preobilne krvavitve pa vseeno zahtevajo podrobnejše ovrednotenje.

*Menoragija* imenujemo menstrualno krvavitev, večjo od 80 ml. Bolj praktična, vendar manj točna je subjektivna ocena bolnice, da so krvavitve močne in daljše. Menoragije so le redko simptom hujših sprememb endometrija, zato je tovrstna

obravnavata takih bolnic redkeje potrebna. Pri bolnicah s hujšimi menoragijami, kjer fizičnih ali funkcionalnih razlogov zanje ne najdemo, je potrebno narediti teste koagulacije in funkcije trombocitov, da izključimo von Willebrandovo bolezen ali druge vrste koagulopatij.

*Tabela 3. Algoritem pri menoragijah nenosečih pacientk.*



## Krvavitve, povezane s kontracepcijo

*Krvavitve ob OKC* so pogoste v prvih mesecih uporabe, včasih tudi kasneje kot vmesne krvavitve. Če so pičle in občasne bolnici priporočimo nadaljevanje jemanja istih preparatov, pri pogostejših in močnejših pa izberemo preparat z višjimi odmerki estrogenov. Ob trdovratnih krvavitvah priporočamo menjavo vrste zaščite in ob UZ znakih sprememb endometrija BE ali HSC s histološko preiskavo.

*Krvavitve ob IUD* so lahko znak endometritisa. Izcedek ponavadi nekoliko zaudarja, ob pregledu je maternica občutljiva na pritisk. V takih primerih IUD odstranimo, bolnici pa predpišemo ustrezno antibiotično zdravljenje. Blage krvavitve v prvih tednih po vstavitvi so razmeroma pogoste in v krajšem času spontano prene-

hajo. Bolnici to razložimo in jo naročimo na kontrolni pregled, če se krvavitve stopnjujejo.

## **Ugotavljanje količine krvavitve**

Povprečna izguba krvi med menstruacijo je 40-60 ml, prekomerna pa krvavitev večja od 80 ml. Ocena obsega krvavitve, ki jo dajo bolnice, je zelo subjektivna, včasih pod vplivom njihovega odnosa do nje in je podvržena izrazito velikim napakam, zato nam je v praksi redko v pomoč. Prekomerna krvavitev je tista, pri kateri kri premoči enega ali več vložkov ali tamponov vsako uro več ur zapored oz. tista, pri kateri bolnica opazi strdke. Količino krvavitve lahko ocenjujemo tudi preko subjektivnega stanja pacientke (bledica, šibkost, zadihanost) in objektivnih meritev (koncentracija hemoglobina in železa v serumu).

*Kvantitativna meritev* (tehtanje) Vložke je treba po uporabi hraniti v neprodušno zaprti vrečki ali posodi, da se ta ne posuši. Vložke ali tampone po uporabi stehtamo, iz razlike teže med neuporabljenimi in porabljenimi pa izračunamo težo prestrežene tekočine. Z metodo alkalnega hematina so izračunali, da je v menstrualni tekočini med 40 do 50 odstotki krvi, odstotek pa je večji, čim obilnejša je krvavitev. Menstrualno kri lahko prestrežemo tudi v menstrualno posodico (moon-cup) iz katere kri lahko prelijemo v večjo posodo, po koncu menstruacije pa menstrualno kri stehtamo.

## **Zaključek**

Namen sestavljanja algoritmov je pomoč pri racionalni diagnostiki in zdravljenju motnje. Nepravilne krvavitve iz maternice vključujejo disfunkcijske krvavitve in krvavitve zaradi strukturnih sprememb. Algoritem nam pomaga razločiti med obema skupinama in se na podlagi ugotovitev odločiti za primerno zdravljenje, ki naj bo čim bližje dobri klinični praksi, hkrati pa je odraz avtorjevega mnenja o problemu ter možnostim in praksi v okolju, v katerem nastane. Ker je ocena količine krvavitve bolnic izrazito subjektivna, si pri oceni pomagamo s kliničnimi znaki, preko katerih jo lahko točneje opredelimo. Zaradi nepraktičnosti se za neposredno merjenje količine izgube krvi le redko odločimo.

## **Literatura**

1. Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. J Am Board Fam Med 2006; 19: 590-602.
2. Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. Obstet Gynecol. 2001; 98: 806-14.

## Uvod

Pri obravnavanju nepravilnih krvavitev je potrebno najprej opraviti pregled v zrcalih, ki ga nato dopolnimo še z bimanualnim vaginalnim pregledom in ultrazvočno preiskavo. Pri pregledu v zrcalih lahko ocenimo mesto krvavitve in večkrat tudi vzrok krvavitve. Pogosto je krvavitev posledica cervicitisa, ki ga pretežno povzroča okužba s klamidijo trahomatis. Na materničnem vratu lahko najdemo tudi polipe in predrakave ali rakave spremembe. Prav tako moramo biti pozorni na spremembe v nožnici, ki so lahko posledica vnetij ali poškodb. Krvavitev je lahko tudi posledica vnešenih tujkov.

Pregled nadaljujemo z bimanualnim vaginalnim pregledom, kjer ocenimo velikost, lego, mobilnost in občutljivost maternice. Prav tako ocenimo tudi predele adneksov.

Tudi ultrazvočna preiskava rodil sodi med osnovne preiskave in omogoča vizualizacijo in objektivizacijo sprememb, ki jih zaznamo pri ginekološkemu pregledu. Ultrazvočna preiskava in izvid temeljita na natančnem opisu ultrazvočnih kriterijev, ki jih moramo vnaprej natančno opredeliti, šele nato pa na osnovi anamneze, ginekološkega pregleda, ultrazvočnih izsledkov in drugih laboratorijskih preiskav, postavimo diagnozo. Pri ocenjevanju nepravilnosti v mali medenici uporabljamo predvsem transvaginalno ultrazvočno tipalo, transabdominalno pa le v primeru zelo velikih tumorjev in pri ženskah, ki še niso imele spolnih odnosov.

Pri obravnavanju nepravilnih krvavitev z ultrazvočno preiskavo ocenjujemo spremembe v maternični votlini, endometriju, v steni maternice in jajčnikih ter jajcevodih.

## Patologija endometrija

Tradicionalno se je za potrditev patologije endometrija uporabljala dilatacija in kiretaža. Vsekakor je to slepa tehnika, tako da npr. polipa s takšnim načinom ne uspemo odstraniti v 50-85 % primerih. Trenutno priporočilo je postavljanje diagnoze z ultrazvočno preiskavo, odstranitev pa pod nadzorom histeroskopa. Končno diagnozo postavimo na osnovi histološkega pregleda.

## Endometrijski polip

Endometrijski polip je okrogla hiperplastična lezija sluznice endometrija, ki nastane kot posledica hormonskega spodbujanja z estrogeni. Ultrazvočna slika endometrijskega polipa se kaže kot omejena ehogena masa, ki je lahko tudi slabo ločljiva od endometrija in ga zato lahko zamenjamo z endometrijsko hiperplazijo (slika 1).

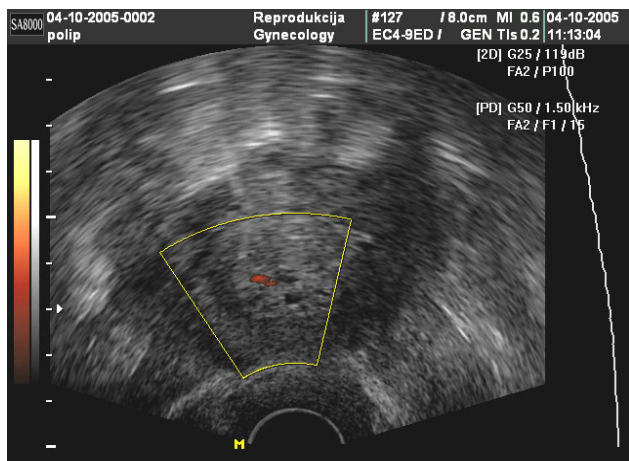
Ultrazvočni prikaz endometrijskega polipa je najustreznejši v zgodnji proliferativni fazi menstruacijskega ciklusa, v sekretorni fazi pa je možen z vnosom negativnega kontrastnega sredstva v maternično votlino.

*Slika 1. Endometrijski polip v transverzalni ravnini*



Če uporabimo barvni dopplerski ultrazvok vidimo, da se polip prehranjuje z eno žilo, ki izvira iz terminalnega žilja a. uterine (slika 2).

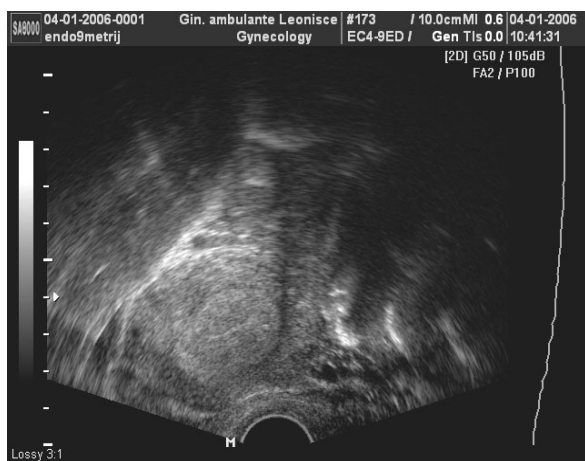
*Slika 2. Endometrijski polip v transverzalni ravnini. Barvni dopplerski ultrazvok prikazuje vaskularizacijo ene žile.*



### *Endometrijski karcinom*

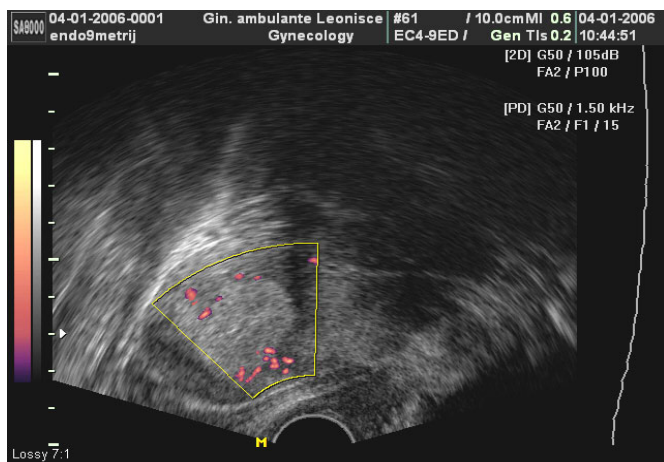
Endometrijski karcinom je najpogostejši maligni genitalni tumor pri ženskah, ki se pojavlja med 50 in 70 letom in kar 70 % jih je diagnosticiranih po menopavzi. Prav zato, ker je pri pomenopavznih ženskah endometrij tanek, vsako spremembo na enostaven način zaznamo z ultrazvokom. Ultrazvočno preiskavo moramo napraviti ob vsaki pomenopavzni krvavitvi. V večini primerov na ta način pojasnimo vzrok krvavitve. Krvavitev, ki nastane zaradi sklerotičnih vaskularnih sprememb, je običajno povezana z atrofičnim endometrijem. Pri takšni krvavitvi je debelina endometrija manjša od 5 mm. Krvavitev zaradi endometrijskega karcinoma je povezana z zadebeljenim endometrijem več kot 5 mm. Dodatne ultrazvočne karakteristike endometrijskega karcinoma so še nehomogeni endometrijski odboji in nepravilne meje endometrija (slika 3).

*Slika 3. Endometrijski karcinom v transverzalni ravnini.*



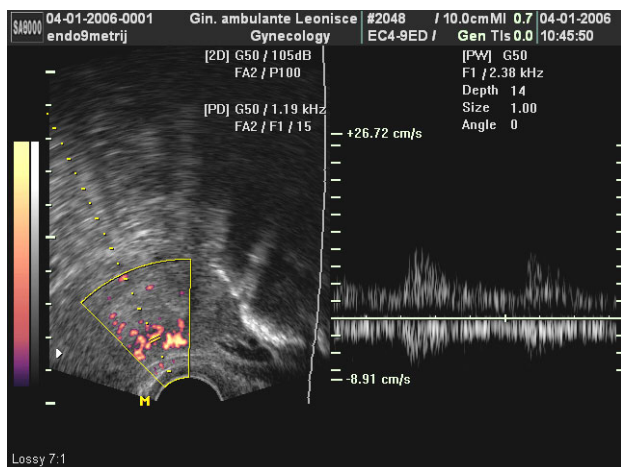
Barvni dopplerski ultrazvok dodatno pokaže nenormalne barvne signale v endometriju kot dokaz tumorske angiogeneze (slika 4).

*Slika 4. Endometrijski karcinom v sagitalni ravnini. Barvni dopplerski ultrazvok kaže številne signale v tumorju kot posledico tumorske angiogeneze.*



S pulzirajočim dopplerskim ultrazvokom izmerimo nizek upor toka krvi v tumorskih žilah (slika 5).

*Slika 5. Endometrijski karcinom – nizek upor toka krvi v tumorskih žilah, prikazan s pulzirajočim dopplerskim ultrazvokom.*



*Preglednica 1. Ultrazvočni znaki, ki kažejo na endometrijski karcinom.*

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Nenormalna debelina endometrija (>15 cm pred menopavzo, >5 cm po menopavzi)            |
| Nehomogen endometrijski odboj                                                          |
| Neravne endometrijske meje                                                             |
| Detekcija nenormalne angiogeneze znotraj endometrija z barvnim dopplerskim ultrazvokom |
| Rezistentni indeks < 0.42 znotraj tumorskih žil                                        |

## **Tumorji maternice**

### *Miomi*

Miomi, poznani tudi kot fibroidi ali leiomiomi, so najpogostejše benigne spremembe na maternici in pogosto povzročajo nepravilne krvavitve. Približno 90 % miomov je v telesu maternice, preostanek pa v predelu materničnega vratu. Lahko so multipli in prizadenejo maternico difuzno (difuzna miomatoza) ali posamezni, ki jih glede na lokacijo delimo v intramuralne, subserozne, submukozne in intraligamentarne.

Na ultrazvočni sliki je miom dobro omejen od miometrija z gladkim, jasnim robom. Najpogostejše je homogen, lahko pa ob prisotnosti degenerativnih sprememb vsebuje tudi hipo- ali hiperehogene odboje. Dobro prekrvljen ali degeneriran miom je hipoehogen v primerjavi z miometrijem. Kalcinacije v miomu so hiperehogene.

Z nepravilnimi krvavitvami so najpogostejše povezani submukozni miomi (slika 6), lahko pa tudi intramuralni miomi (slika 7), še zlasti takrat, kadar bočijo steno maternične votline.

*Slika 6. Submukozni miom v transverzalni ravnini.*



*Slika 7. Intramuralni miom v sagitalni ravnini.*



### *Adenomioza*

Pogost vzrok nepravilnih in hudih krvavitev v reproduktivnem obdobju je adenomioza. Tukaj gre za nepravilnost, pri kateri endometrijske žleze ležijo globoko v endometriju. Ta bolezen običajno prizadene mnogorodnice v starosti med 35 do 50 let. Znaki bolezni se kažejo s hudo sekundarno dismenorejo in menoragijami. Diagnozo postavimo na osnovi bimanualnega ginekološkega pregleda, pri katerem tipamo povečano in občutljivo maternico, posebej če pregled opravimo neposredno pred menstruacijo. Z ultrazvočno preiskavo si dodatno pomagamo takrat, ko je adenomioza omejena ali lokalizirana na enem področju. Ultrazvočna slika kaže spremembe v ehogenosti znotraj miometrija, kjer lahko najdemo lokalizirane, s krvjo napolnjene, distendirane endometrijske žleze (slika 8).

*Slika 8. Adenomioza v sagitalni ravnini.*



### *Zaostalo trofoblastno tkivo*

Zaostalo trofoblastno tkivo se pojavlja približno pri 1 % žensk po zgodnji prekinitvi nosečnosti. Prav tako ni redko, da najdemo zaostalo trofoblastno tkivo po porodu ali celo po opravljenem carskem rezu (slika 9). Običajno zdravljenje sta bili do sedaj dilatacija in kiretaža, vendar je trofoblast lahko persistiral, tako da so bile za popolno odstranitev iz maternične votline potrebne številne ponovne kiretaže. To se je ponavljalo posebno pri ženskah z nepravilnostmi maternice. Pomembno je, da je maternična votlina popolnoma prazna. Tako se izognemo vnetnim zapletom, ki lahko povzročijo nastanek Ashermanovega sindroma. Operativna histeroskopija ima popolno prednost pred tradicionalno dilatacijo in kiretažo.

*Slika 9. Placentarni polip.*



## **Zaključek**

Pregled v zrcalih, bimanulani pregled in ultrazvočna preiskava spadajo med osnovne in hkrati komplementarne diagnostične preiskave pri spremljanju nepravilnih ginekoloških krvavitev. Velik napredek je prinesla ultrazvočna preiskava, ki je neinvazivna in lahko dostopna metoda, z možnostjo večkratnih ponovitev. Z razvojem visokofrekvenčnih ultrazvočnih tipal lahko pregledovani organ zelo približamo z vstavitvijo v nožnico, kar nam omogoča dobro resolucijo in ločljivost. Ker je sistem kompatibilen z barvnim in pulzirajočim dopplerskim ultrazvokom, imamo tudi dodatno možnost prepoznavanja fiziološke in patološke neovaskularizacije. Pomembno je poudariti komplementarnost vseh metod, vključno z natančnim poznavanjem anamneze in laboratorijskih metod za dokončno postavitev diagnoze, ki le tako omogoča ustrezno zdravljenje.

## **Literatura**

1. Merz E. Beschreibung auffälliger sonographischer Befunde. In: Merz E. Vaginosonographie. Stuttgart: Enke, 1992: 20-4.
2. Kurjak A, Kupesic. Clinical application of 3D sonography. Parthenon Publishing Group 2000.
3. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Gynecologic imaging: transabdominal and transvaginal sonography. Radiology 1988; 166: 321-4.
4. Smith NC, Smith APM. Obstetric and Gynaecological Ultrasound Made Easy. Elsevier 2007.
5. Timor-Tritsch IE, Bar-Yam Y, Elgali S, Rottem S. The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1019-24.

## Uvod

Histeroskopija je postala nepogrešljiv pripomoček pri odkrivanju in zdravljenju nepravilnosti maternične votline in cervikalnega kanala. Predstavlja minimalno invazivno diagnostično in terapevtsko metodo pri obravnavi nepravilnih krvavitev iz maternice, ki so ena izmed najpogostejših težav v ginekologiji.

Tehnološki razvoj optičnih instrumentov je omogočil, da so histeroskopi vse tanjši, in tako se je histeroskopija iz operacijskih dvoran preselila v histeroskopske ambulanče. V primerjavi s tradicionalnimi metodami, kot sta dilatacija in kiretaža maternice, nam histeroskopija omogoča pregled maternične votline in cervikalnega kanala ter biopsijo ali odstranitev žariščnih sprememb. S slepo metodo, kot je kiretaža maternice, zgrešimo predvsem žariščne spremembe, kot so endometrijski in cervikalni polipi, miomi, žariščna hiperplazija endometrija in začetni karcinom endometrija. Histeroskopija ima 98-odstotno senzitivnost, 95-odstotno specifičnost, 96-odstotno pozitivno napovedno vrednost in 98-odstotno negativno napovedno vrednost pri odkrivanju nepravilnosti maternične votline in cervikalnega kanala. Dilatacija in kiretaža maternice je kot izbirna metoda pri obravnavi nepravilnih krvavitev maternične votline postala preteklost.

## Ambulantna histeroskopija

Razvoj histeroskopske opreme je bil tehnično zahtevnejši kot razvoj laparoskopske opreme, in to zaradi specifičnih problemov, povezanih z maternico, kot so fragilnost endometrija, virtualnost maternične votline, ter težav z reabsorbcijo in izgubo distenzijskega medija. Razvoj lahkih histeroskopskih kamer in dejstvo, da se senzorično oživčenje maternice prične v miometriju in ne v endometriju in fibroznem tkivu, sta omogočila vaginoskopski pristop k histeroskopiji ali atravmatsko uvajanje histeroskopa (tabela 1). Takšen poseg je veliko bolj fiziološki, saj nam ni potrebno dilatirati cervikalnega kanala, ampak ob distenziji s fiziološko raztopino pod nadzorom očesa vodimo histeroskop skozi nožnico in z nežnimi premiki sledimo poteku cervikalnega kanala v maternično votlino. Za takšen poseg ne potrebujemo premedikacije, analgezije ali anestezije. Kot distenzijski medij uporabljamo fiziološko raztopino. Histeroskopija, opravljena z vaginoskopsko tehniko, je preprosta, hitra, varna, cenejša, ima manj zapletov in je za preiskovanko veliko bolj ugodna. Napredek predstavlja povezava tankih histeroskopov in bipolarne elektrokirurške

tehnologije. Omogoča ambulantno zdravljenje strukturnih sprememb maternice in cervikalnega kanala, ki so vzrok nepravilnim krvavitvam iz maternice. Tako lahko v histeroskopski ambulanti odstranimo endometrijske in cervikalne polipe, submukozne miome, sinehije in zaostalo gestacijsko tkivo. Izkušnje histeroskopista vplivajo na to ali bo poseg v ambulanti le diagnostičen ali tudi terapevtski. Vsekakor pa ambulantna histeroskopija še zdaleč ni več le diagnostična, ampak predvsem terapevtska metoda. Omejitve predstavljajo le submukozni miomi, ki so večji od 1,5 cm ali ležijo globoko v miometriju. Prav tako v histeroskopski ambulanti ne moremo opraviti ablacije endometrija.

Zapleti pri histeroskopskih posegih v ambulanti so zelo redki, saj je poseg vseskozi pod nadzorom očesa, laceracije cerviksa so zelo redke, saj ne uporabljamo enozobe prijemalke, tudi perforacije se zgodijo le izjemoma, ker se poseg običajno zaradi bolečine prekine, preden bi do perforacije sploh prišlo. Najpogostejši vzroki za neuspešno ambulantno histeroskopijo so neugodje bolnice, stenoza cervikalnega kanala in slabša preglednost maternične votline predvsem pri krvavitvi.

*Tabela 1. Prednosti vaginoskopskega pristopa k histeroskopiji.*

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. ni dilatacije cervikalnega kanala                        |
| 2. ni slepega uvajanja inštrumentov v maternično votlino.   |
| 3. uporaba enozobe prijemalke ni potrebna                   |
| 4. atravmatsko uvajanje histeroskopa pod nadzorom očesa     |
| 5. kot distenzijski medij se uporablja fiziološka raztopina |
| 6. ni potrebe po anesteziji ali analgeziji                  |

*Tabela 2. Histeroskopski posegi, ki se pri obravnavi nepravilne krvavitve iz maternice lahko opravijo v ambulanti.*

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| 1. biopsija endometrija                                  |
| 2. ablacija endometrijskega in cervikalnega polipa       |
| 3. odstranitev submukoznega mioma                        |
| 4. odstranitev intracervikalnih in intrauterinih sinehij |
| 5. odstranitev zaostalega gestacijskega tkiva            |

*Tabela 3. Kontraindikacije za ambulantno histeroskopijo.*

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| 1. aktivna infekcija v predelu ginekoloških organov |
| 2. nosečnost                                        |
| 3. rak materničnega vratu                           |

### **Naše izkušnje z ambulantno histeroskopijo pri bolnicah z nepravilnimi krvavitvami iz maternice**

Od julija 2003 do oktobra 2010 je bilo v histeroskopsko ambulantno Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, napotnih 3476 bolnic. Njihova povprečna starost je bila  $51,2 \pm 11,9$  let (8–94 let). Kar 45% žensk je bilo po menopavzi, 12% jih ni rodilo. Pri 95,5% bolnicah smo uporabili vaginoskopski pristop uvajanja histeroskopa. S 53,8% je bila najpogostejša indikacija za histeroskopijo nepravilna krvavitev iz maternice. Ambulantna histeroskopija je bila uspešna kar v 95,6%. Pri 49,1% smo našli endometrijske polipe, ki so bili pogostejši pri ženskah po menopavzi ( $p < 0,0001$ ), pri 36,8 % pa miome maternice; le-teh je bilo več pri ženskah pred menopavzo ( $p < 0,001$ ). Nenormalnosti cervikalnega kanala so predstavljali cervikalni polipi (7,6%). Za več kot 95% naših bolnic je bila ambulantna histeroskopija edini diagnostični in terapevtski postopek, ki so ga potrebovale. Usmerjeno biopsijo smo opravili v 52,8%, vedno v smeri urnega kazalca. Pri 33,5% bolnic smo opravili ablacijo endometrijskega ali cervikalnega polipa, pri 5,6% smo odstranili retiniran maternični vložek, pri 4,1 % smo odstranili zaostalo gestacijsko tkivo, pri 3,8 % smo opravili sinhiziolizo in pri 2,1% ablacijo submukoznega mioma. Histološki izvid je pokazal normalen endometrij (36,6 %), polip endometrija (54,3 %), hiperplazijo endometrija (8 %), atipično hiperplazijo endometrija (3,2 %), karcinom endometrija (3,7%) in pri dveh bolnicah sarkom maternice.

### **Zaključek**

Histeroskopija je zanesljiva in natančna metoda pri diagnostiki in zdravljenju nepravilnih krvavitev iz maternice. Je zelo varna in hitra tudi v ambulantnem okolju, kjer omogoča usmerjene biopsije in zdravljenje določenih benignih sprememb cervikalnega kanala in maternične votline ter daje takojšnje rezultate. Pomembno je tudi to, da znižuje stroške zdravljenja in omogoča hitro vrnitev bolnic v delovno in socialno okolje.

## Literatura

1. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 168-76.
2. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimboos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007; 114: 664-75.
3. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 641-54.
4. Campo R, Molinas CR, Rombauts L, Mestdagh G, Lauwers M, Braekmans P, Brosens I, Van Belle Y, Gordts S. Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2004; 18: 1-6.
5. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di Venere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002; 78: 628-31.

# Hormonsko in drugo medikamentozno zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice

*Vida Gavrić Lovrec*

---

## Uvod

Spekter nepravilnih krvavitev iz maternice v rodnem obdobju je širok in zajema tako motnje v časovnem pojavljanju kot motnje v obilnosti in trajanju krvavitve. Vzroki za nepravilne krvavitve so v različnih starostnih obdobjih različni.

Prvi izbor zdravljenja nepravilnih krvavitev iz maternice v reproduktivnem obdobju je zdravljenje z zdravili. Preden se odločimo o vrsti medikamentozne terapije nepravilnih krvavitev iz maternice, je potrebno ovrednotiti možne organske vzroke zanje, upoštevati pa moramo tudi starost ženske, spremljajoče težave, željo po zanositvi oziroma potrebo po kontracepciji, splošno zdravstveno stanje z možnimi kontraindikacijami za hormonsko in drugo terapijo ter seveda upoštevati bolničnine želje. Uspešnost različnih oblik medikamentozne terapije je različna, zaradi možnih stranskih pojavov pa je tudi sprejemljivost različnih vrst medikamentoznega zdravljenja različna.

V klinični praksi uporabljamo za zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice hormone in nehormonske preparate. Uporabljamo jih za zdravljenje akutnih nepravilnih krvavitev in za preprečevanje ponovitev.

## Hormonsko zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice

**Kombinirani oralni kontraceptivi** inhibirajo ovulacijo (kontraceptivni učinek) in povzročijo atrofijo endometrija. Ciklična uporaba privede tako do rednega luščenja stanjšane endometrija. Pri ženskah, ki imajo zelo obilne krvavitve, se izguba krvi zmanjša vsaj za 50 %. Učinkovitost zdravljenja je podobna kot pri uporabi drugih zdravil za zmanjšanje krvavitve (danazol, mefenamična kislina, naproksen). Razen kontraceptivnega učinka ima hormonska kontracepcija še druge ugodne učinke: omogoča dober nadzor ciklusa in ima antiandrogeni učinek, zaradi česar je sprejemljiva za dolgotrajno zdravljenje.

Oralne kontraceptive lahko uporabimo za zdravljenje akutne močne ali dolgotrajne krvavitve. Uporabljajo se različni protokoli zdravljenja, ki izgledajo enako učinkoviti. Začetni odmered je 2-4 tablete (30–35 µg etinil estradiola) dnevno, nato odmerek postopno zmanjšujemo do ene tablete.

Pogosti (verjetnost 1:100) neželeni pojavi pri uporabnicah kombinirane hormonske kontracepcije so: spremembe razpoloženja, glavobol, navzea, retenca vode in občutljivost dojk, zelo redki (verjetnost 1:100 000) globoka venska tromboza in kap.

**Oralne gestagene** uporabljamo pri hormonskem zdravljenju nepravilnih krvavitev iz maternice zaradi njihovega učinka na endometrij. Gestageni delujejo antiestrogeno, ker zmanjšajo število estrogenskih receptorjev in zavirajo mitotično aktivnost celic.

Uporabljata se dva načina predpisovanja: samo v lutealni fazi ciklusa (od 15. oziroma 19. do 26. dne menstruacijskega ciklusa) ali pa 21 dni v ciklusu (5. do 26. dan). Primerjave so pokazale, da so gestageni v lutealni fazi manj uspešni v zmanjševanju krvavitve kot danazol, traneksemična kislina, nesteroidni antirevmatiki in IUS pri ženskah z ovulatornimi menoragijami. 21-dnevna terapija z gestageni povzroči značilno manjšo izgubo krvi, vendar so rezultati slabši kot pri IUS, pa tudi sprejemljivost zdravljenja je zaradi stranskih pojavov slabša, zato je taka oblika zdravljenja primerna za krajše obdobje.

Ciklično predpisovanje gestagenov se uporablja pri urejanju menstruacijskega ciklusa pri adolescentkah, dokler se ne vzpostavijo redne ovulacije, kakor tudi za urejanje ciklusa v perimenopavznem obdobju (anovulatorne disfunkcionalne krvavitve).

Z gestageni zdravimo tudi akutne obilne krvavitve, povezane z anovulacijo, ko je endometrij še zadebeljen (npr. medroksiprogesteron acetat 10–20 mg dvakrat dnevno 5–10 dni).

**Danazol** je sintetični androgen, ki povzroča zmanjšanje koncentracije estrogenov in atrofijo endometrija ter posledično amenorejo. Pokazalo se je, da v odmerku 100 do 200 mg dnevno bolj uspešno zmanjša izgubo menstrualne krvi kot placebo, gestageni, nesteroidni antirevmatiki in oralni kontraceptivi, vendar ima več stranskih učinkov.

**Agonisti GnRH** predstavljajo še eno alternativno obliko zdravljenja obilnih krvavitev. S supresijo izločanja gonadotropinov povzročijo hipoeestrogeno stanje in posledično atrofijo endometrija. Dolgotrajna terapija z zdravili te vrste se ne priporoča zaradi simptomov, povezanih s hipoeestrogenemijo in razvojem osteoporoze.

## **Nehormonsko zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice**

V to skupino zdravil spadajo antifibrinolitiki in nesteroidni antirevmatiki. Antifibrinolitiki kot npr. traneksamična kislina, zmanjšajo izgubo krvi z vplivom na fibrinolizo, medtem ko nesteroidni antirevmatiki vplivajo na sintezo prostaglandinov in blažijo menstrualne krče.

**Nesteroidni antirevmatiki** v povprečju zmanjšajo izgubo menstrualne krvi za 20–50 %. Uporabljajo se diklofenak, ibuprofen, indometacin, meklofenamična kislina in mefenamična kislina. Prav slednja je bila najpogostejše uporabljena v raziskavah, vendar velja, da so po učinkovitosti primerljivi. Nesteroidni antirevmatiki so bolj uspešni pri zdravljenju menoragij kot placebo, vendar manj kot traneksamična kislina in danazol. V primerjavi z drugimi vrstami zdravljenja (gestageni, hormonskimi kontraceptivi, IUS) zaenkrat ni ugotovljene razlike v učinkovitosti, vendar je bilo narejenih premalo primernih raziskav. Priporoča se, da za optimalni učinek zdravljenja ženska prične jemati zdravilo nekaj dni pred menstruacijo, najkasneje pa prvi dan, in ga jemlje pet dni ali do konca menstruacije. Priporočeni odmerki so: mefenamična kislina 500 mg trikrat dnevno, naproksen 500 mg na začetku in 3–5 ur kasneje, nato 250–500 mg dvakrat dnevno ter ibuprofen 600 mg dnevno.

**Antifibrinolitiki** so sintetični derivati aminokisline lizina. To sta traneksamična kislina in epsilon-amino-kapronska kislina. Prva je 7–10 krat močnejša in ima daljšo razpolovno dobo. Traneksamična kislina zmanjša izgubo menstrualne krvi za 40–50 %. Uporaba v zdravljenju obilnih krvavitev se priporoča, ko so izključene organske lezije in je hormonska terapija nesprejemljiva ali kontraindicirana. Priporočeni peroralni odmerek traneksamične kislinske je 1 gr 3–4 krat dnevno med menstruacijo največ pet dni. V enakih odmerkih se priporoča njena uporaba pri zdravljenju akutne krvavitve, predvsem ko so druge oblike zdravljenja neuspešne.

Primerjalne raziskave so pokazale, da uporaba antifibrinolitikov v primejavi s placebom signifikantno zmanjša izgubo krvi, ter da so antifibrinolitiki nekoliko bolj učinkoviti (statistično neznačilno) kot gestageni in nesteroidni antirevmatiki pri zdravljenju obilnih krvavitev. Pogostnost stranskih pojavov se med skupinami ni razlikovala.

Odpor do predpisovanja traneksamične kisline v zdravljenju menoragije je posledica možnih resnih stranskih pojavov kot je npr. globoka venska tromboza, vendar kaže, da je incidenca tromboze pri bolnicah, ki uporabljajo traneksamično kislino primerljiva z incidenco spontano nastale tromboze pri ženskah.

## **Zaključek**

Vrsta medikamentoznega zdravljenja, ki ga bomo izbrali, je odvisna od značilnosti in potreb posamezne ženske. Hormonska terapija nam omogoča, da uredimo cikličnost krvavitev, zlasti v obdobjih, ko so pogoste anovulatorne disfunkcionalne krvavitve. Zato uporabljamo oralne hormonske kontraceptive, ciklično gestagene in hormonsko nadomestno zdravljenje. Na zmanjšanje jakosti krvavitve lahko vplivamo z gestageni, kombiniranimi oralnimi hormonskimi kontraceptivi, in tudi z nesteroidnimi antirevmatiki in antifibrinolitiki. Obilna menstruacijska krvavitve je najpogostejša težava, za zdravljenje katere National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE clinical guideline) priporoča kot sredstvo izbora maternični vložek z levonorgestrelom, sledijo traneksamična kislina, nesteroidni antirevmatiki in oralni kombinirani hormonski kontraceptivi, na tretjem mestu pa gestageni od 5. do 26. dne ciklusa. V kolikor je hormonsko zdravljenje nesprejemljivo, priporočajo traneksamično kislino ali nesteroidne antirevmatike.

## Literatura

1. Endometrial bleeding. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod Update 2007; 13: 421-31.
2. Istre O, Qvigstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence-based approach. Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol 2007; 21: 905-13.
3. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod Update 2003; 9: 493-504.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 44, Heavy menstrual bleeding. January 2007.
5. Sambrook AM, Cooper K. RCOG guidelines on menorrhagia – Time for an update? Curr Obstet Gynaecol 2005; 15: 382-6.

# Maternični vložek z levonorgestrelom v zdravljenju nepravilnih krvavitev

*Barbara Požlep*

---

## Uvod

Nepravilna krvavitev iz maternice je ena najpogostejših ginekoloških težav, katere zdravljenje pa ni vedno enostavno in uspešno. Poleg vpliva na kvaliteto življenja tako v zdravstvenem kot socialnem smislu je povezana s precejšnjimi finančnimi stroški. Zdravimo jo z zdravili ter z bolj ali manj invazivnim kirurškim zdravljenjem, tudi s histerektomijo. Sodobna in novejša možnost zdravljenja pa je tudi vstavev materničnega vložka z levonorgestrelom (IUS). V Evropi je na tržišču 20 let, v Sloveniji 11. leto.

## Sestava in farmakokinetika

Lukkainen je maternični vložek z levonorgestrelom (LNG) odkril leta 1970. Znano je bilo, da kontinuirana uporaba progestagenov zmanjšuje krvavitev in deluje kontraceptivno, a s številnimi stranskimi učinki. Lokalna aplikacija progestagena v maternično votlino zato koristne učinke poveča, sistemske pa zmanjša.

Maternični vložek je sestavljen iz plastičnega okvirja v obliki črke T, ki se po velikosti prilega v povprečno veliko maternico. Okvir je radioopačen, ima rezervoar v obliki cilindra. Ta sprošča 20 mikrog/dan prvih 5 let. Kontinuirano sproščanje LNG iz steroidnega rezervoarja zagotavlja stabilne serumske koncentracije. LNG je derivat 19-nortestosterona. Zaradi svojega izjemno progestagenega učinka dobro učinkuje že pri nizkih odmerkih. LNG se sprošča direktno v maternico, zato so koncentracije v endometriju najvišje, celo do 1000-krat višje kot pri podkožnih vsadkih. Sistemski učinek hormonov je majhen, koncentracije v plazmi so precej nižje kot pri OKC.

## Mehanizem delovanja

IUS deluje tako, da zgosti cervikalno sluz in uterotubarno tekočino, zmanjša gibljivost in delovanje semenčic v maternični votlini in jajcevodih ter preprečuje rast endometrija. Zaradi teh učinkov preprečuje oploditev in ne deluje abortivno. Visoke koncentracije LNG v endometriju povzročijo zmanjšanje koncentracije estrogenskih in progesteronskih receptorjev, zato endometrij ni več občutljiv na estradiol v krvi. Endometrijske žleze atrofirajo, kompleksne spremembe se zgodijo

tudi v stromi, ki postane edematozna in decidualno spremenjena, mukoza se stanjša, epitelij postane neaktiven. Do sprememb pride v arterijah in spiralnih arteriolah, ki se zmanjšajo v gostoti in površini. Po približno treh mesecih pride do enakomernih in stabilnih sprememb v morfologiji celotnega endometrija, ki se stanjša. Po odstranitvi vložka se endometrij normalizira v enem mesecu.

Zmotno je prepričanje, da vložek inhibira ovulacijo. Ovarijska funkcija je lahko prehodno inhibirana le v prvem letu po vstavitvi, verjetno zaradi negativnega vpliva na LH vrh. Vložek z LNG ne vpliva na nivo estradiola v krvi in zato ne povzroča hipoestrogenega stanja. Prisotnost blagih krvavitev, oziroma celo amenoreja tako ne odražata neaktivnosti jajčnikov.

### **Vložek z LNG in disfunkcijske krvavitve**

Zaradi že opisanih lokalnih učinkov LNG na endometrij, maternični vložek učinkovito izboljša menoragije. Pri tem je mnogo bolj učinkovit od NSAR, OKC, antifibrinolitikov in druge medikamentozne terapije, ki naj bi bila učinkovita le v 25-50 %, tudi zaradi slabe compliance. Podatki iz literature kažejo, da je učinek vložka z LNG pri menoragijah učinkovit v 86-97 %. Primerjava s histerektomijo oziroma kirurško ablacijo endometrija po 1 in 5 letih je pokazala enako dobro izboljšanje zdravstvenega in psihosocialnega stanja ob minimalni invazivnosti in najnižji ceni. Neposredne posledice so zmanjšana izguba krvi s posledičnim izboljšanjem vrednosti Hb in serumskega feritina. Zaradi manjše krvavitve se zmanjša tudi dismenoreja.

### **Drugi vzroki nepravilnih krvavitev**

Pogosto, predvsem v poznem reproduktivnem in perimenopavznem obdobju, se pojavi kombinacija več vzrokov za nepravilne krvavitve. Čeprav je dokončna diagnoza šele histološka, lahko ultrazvočno in palpatorno posumimo na adenomiozo. Simptomi so menoragije, metroragije in bolečine. Podatki kažejo, da maternični vložek pomaga pri zmanjšanju krvavitve, pride do zmanjšanja bolečine, kar je najizraziteje po 3 do 6 mesecih, ob zmanjšanju volumna maternice. Takojšnje izboljšanje naj bi bilo posledica relativno visoke serumske koncentracije LNG v prvem mesecu, nato pa posledica lokalnega učinka LNG na eutopični endometrij in ektopični endometrij z atrofijo žlez in decidualizacijo strome. Neaktivnost endometrija naj bi zmanjšala tvorbo prostaglandina I<sub>2</sub>, ki povzroča bolečine in kontrakcije maternice. Progesterageni tudi neposredno učinkujejo na zmanjšanje invazije v miometrij in njegovo hipertrofijo, ugotovili pa so tudi pomembno zmanjšanje pretoka skozi uterine arterije. Kirurška ablacija endometrija je tu pogosto neučinkovita, saj ne zajame miometrija.

Podatki iz literature kažejo, da naj bi bil vložek z LNG učinkovit tudi pri lajšanju dismenoreje, povezane z endometriozo.

IUS je učinkovit pri zdravljenju nepravilnih krvavitev zaradi hiperplazije endometrija brez atipije. Ima precej manj stranskih učinkov od peroralnih gestagenov. Pri internistično rizičnih bolnicah je indiciran tudi pri hiperplaziji z atipijo, seveda ob skrbnem sledenju (biopsije). Do regresije naj bi v 24 mesecih prišlo v 90%.

IUS je zelo učinkovita metoda zaščite endometrija pri ženskah, ki jemljejo estrogene, kot npr. HNZ, v smislu preprečevanja hiperplazije endometrija in posledičnih krvavitev. Imajo manj stranskih učinkov, poleg tega pa nič cikličnih krvavitev.

## **Drugi učinki**

Raziskave kažejo, da je IUS učinkovit pri nekaterih dednih motnjah hemostaze. Ugotovili so, da gre pri ženskah z zelo izrazitimi hipermenorejami v do 13 % za von Willenbrandovo bolezen. Dokazali so, da vložek povečuje koncentracijo inhibitorjev fibrinolize (plazminogen aktivator inhibitor 1 in 2) brez sistemskega vpliva na hemostazo.

Najbolj kontroverzen je vpliv IUS na zmanjšanje krvavitev zaradi miomov. Povzročil naj bi zmanjšanje miomov preko sproščanja vezalnega proteina za insulinu podoben rastni faktor I. Po drugi razlagi naj bi tanek, estrogensko neaktiven endometrij ne sproščal dovolj rastnih faktorjev potrebnih za rast miomov. Izsledki raziskav so si nasprotujoči, IUS naj bi bil učinkovit pri miomih, ki ne deformirajo kavuma. Tudi vpliv progesterona na miometrij naj bi bil inhibitorjen, spet pri drugih pa stimulirajoč.

## **Vstavitev**

Pravilna izbira žensk ima bistven vpliv na sodelovanje in dolgotrajno zadovoljstvo. Vložek je potrebno vstaviti najkasneje 7. dan menstruacije. Verjetnost perforacije je 0,9/1000 vstavitev. Poseg je potrebno dokumentirati in po 8 tednih ultrazvočno preveriti lego vložka. Pred vstavitvijo je smiselno poleg ultrazvočnega pregleda opraviti še histološko preiskavo, če je ženska starejša od 40 let, zelo debela, ima izrazito hiperplastično sluznico oziroma gre za dolgotrajno estrogensko zdravljenje.

## **Zapleti in stranski učinki**

Učinkovitost in sprejemljivost materničnega vložka kot terapevtske metode lahko ocenimo glede na število spontanih ekspanzij, ter nujnih odstranitvev zaradi zapletov, kot so močna krvavitev, perforacija, izvenmaternična nosečnost in vnetje. Zelo pomembno je število zelenih odstranitvev zaradi neučinkovitosti pri izboljšanju simptomov, zaradi katerih je bil vstavljen, ali stranskih učinkov. Ti so najpogostejši

in najizrazitejši v prvem letu in so posledica prehodnih progestagenskih sprememb. So pravilnoma nenevarni, lahko pa moteči.

Opisani so edemi, motnje razpoloženja, slabost, glavobol, boleče prsi ter težave s kožo. Prehodno se lahko pojavijo tudi funkcionalne ciste na jajčnikih. V primeru bolečin ob vložku je zato potrebno pomisliti na in izključiti patologijo na jajčnikih.

Začetne morfološke spremembe v endometriju prehodno povzročijo spotting ali nepravilne krvavitve, dokončne spremembe v strukturah endometrija pa zmanjšanje ali popolno prenehanje menstrualne krvavitve. Ob pravilnem svetovanju, ženske to spremembe sprejmejo celo kot prednost. Določenemu odstotku žensk se zdi amenoreja tako moteča, da želijo odstranitev vložka (25 % v 5 letih). Postmarketinška študija na velikem številu uporabnic je pokazala, da je ob kvalitetnem svetovanju po enem letu z vložkom zadovoljnjih 93 % uporabnic.

Verjetnost, da bo ob vložku prišlo do nosečnosti je 0,2 % v 1. letu uporabe. Verjetnost izvenmaternične nosečnosti je 0,1 %, kar je 5-krat manj kot v populaciji brez kontracepcije. Možna je spontana ekspanzija vložka (1/20), najverjetneje v prvem letu po vstavitvi.

Vnetja pri uporabnicah vložka so povezana predvsem s samo vstavitvijo, oziroma so odvisna od osnovnega tveganja za STD. Pomembna je natančna anamneza v smislu spolnih partnerjev, spolnih praks in preteklih epizod vnetij. Prvih 20 dni po vstavitvi vložka je tveganje za PID 6-krat večje kot v splošni populaciji, kasneje pa je majhno (1.6/1000 žensk/leto).

## **Kontraindikacije**

za vstavev IUS so: nosečnost, nerazjasnjena krvavitev iz maternice, manj kot 4 tedne po porodu, trofoblastna obolenja, rak materničnega vratu, rak dojke aktiven ali v anamnezi, nepravilna oblika maternične votline, ishemična bolezen srca, migrena z auro, pelvična tbc, huda ciroza jeter, antifosfolipidni sindrom, akutna GVT in PE, hepatocelularni adenom in maligni tumor jeter.

## **Zaključek**

IUS predstavlja revolucionarno lokalno medikamentozno zdravljenje maternične votline. Zaradi reverzibilnega, učinkovitega delovanja ob minimalnih sistemskih učinkih ter hkrati nekirurškega pristopa predstavlja odlično alternativo vsem invazivnim in polinvazivnim kirurškim metodam. Poleg kontracepcijskega učinka ga uporabljamo za zdravljenje nepravilnih krvavitev, dismenoreje in kot zaščita sluznice pri ženskah z estrogenskim hormonskim zdravljenjem. Ugoden vpliv na endometrijski, učinkovitost pri uravnavanju krvavitev, dobro prenašanje ter cenovno ugodnost v primerjavi z drugimi načini zdravljenja so potrdile mnoge študije.

Ženska ga lahko uporablja v reproduktivnem obdobju s prehodom v perimenopavzno tudi 10 in več let.

## **Literatura**

1. Rodriguez MI, Darney PD. Non-contraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Women's Health* 2010; 2: 63-8.
2. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 97: 190-4.
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO Planning corner stone 4 th edition. 2009.
4. Mirena. Product Monograph. Bayer Schering Pharma.

# Sodobni načini kirurškega zdravljenja nepravilnih krvavitev iz maternice

*Andrej Vogler*

---

## Uvod

V zadnjih dveh stoletjih se je zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice spreminjalo od zdravljenja z neučinkovitimi pripravki in pozneje z velikimi kirurškimi posegi do učinkovitejšega medikamentoznega in minimalno invazivnega kirurškega zdravljenja.

Večino bolnic z nepravilnimi krvavitvami iz maternice v rodnem obdobju lahko pozdravimo s hormonskimi preparati ali drugimi zdravili, saj so glavni vzrok tovrstnih krvavitev motnje ovulacije. Pri organskih vzrokih nepravilnih krvavitev, kot so npr. miomi, polipi, adenomioza ali celo maligna obolenja je zdravljenje z zdravili praviloma neučinkovito, zato je v teh primerih indicirano kirurško zdravljenje. Tudi pri bolnicah, pri katerih spremembe maternice niso organske in se ne odzovejo na medikamentozno zdravljenje ali je le-to kontraindicirano, je lahko operativni poseg rešitev težav.

Verjetno se je največja sprememba v kirurškem pristopu k zdravljenju nepravilnih krvavitev iz maternice zgodila leta 1981, ko je Milton Goldrath predstavil raziskavo o zdravljenju menoragij s histeroskopsko ablacijo endometrija s pomočjo Nd:YAG laserja.

## Indikacije za kirurško zdravljenje nepravilnih krvavitev

Kirurško zdravljenje je z redkimi izjemami absolutno indicirano pri organskih vzrokih nepravilnih krvavitev kot so miomi, polipi ali adenomioza. O zdravljenju malignih obolenj, ki povzročajo krvavitve iz maternice na tem mestu ne bomo govorili.

Druga skupina indikacij za kirurško zdravljenje pa so bolnice, pri katerih obolenje maternice ni organsko in se na medikamentozno zdravljenje ali na znotrajmaternični vložek z levonorgestrelom niso ustrezno odzvale.

## **Načini kirurškega zdravljenja nepravilnih krvavitev**

Pri odločitvi o načinu kirurškega zdravljenja nepravilnih krvavitev moramo upoštevati dve osnovni načeli:

- ali želi bolnica še roditi in
- ali želi bolnica ohraniti maternico.

Zavedati se moramo, da upoštevanje zgornjih smernic ni vedno možno in je odvisno od osnovnega vzroka nepravilnih krvavitev. Predvsem je pomembna temeljita diagnostika nepravilnih krvavitev, ker le tako lahko pravilno načrtujemo najustrežnejše medikamentozno ali kirurško zdravljenje.

*Histerektomija* je nedvomno dokončna rešitev pri nepravilnih krvavitvah iz maternice in je (pre)pogosta operacija zaradi tovrstnih težav, saj se zaradi nepravilnih krvavitev v razvitem svetu odstrani približno tretjina zdravih maternic. Maternico lahko odstranimo klasično prek laparotomije, vaginalno ali laparoskopsko. Slednja načina sta vsekakor bolj primerna, saj sta povezana s pomembno hitrejšim okrevanjem in manjšo možnostjo zapletov.

Ker je histerektomija velik operativni poseg z dokajšnjo verjetnostjo zapletov, stranskimi učinki in relativno dolgim pooperacijskim okrevanjem, so se v zadnjih treh desetletjih razvile in uveljavile številne naprave in postopki, ki omogočajo minimalno invazivne posege tako pri organskih vzrokih nepravilnih krvavitev kot pri nepravilnih krvavitvah brez organskih sprememb maternice. Danes lahko uspešno odstranimo miome *laparoskopsko* ali *histeroskopsko*, polipe pa *histeroskopsko*. Še več, mnogo histeroskopskih posegov lahko, zaradi posebej prirejenih inštrumentov in naprav, opravimo ambulantno, brez splošne anestezije.

Pri nepravilnih krvavitvah iz maternice brez organskega vzroka so se od leta 1981 razvile številne tehnike odstranitve oziroma uničenja celotnega endometrija. Kirurške tehnike ablacije endometrija so številne in jih lahko razdelimo na:

- prvo generacijo, kamor sodijo *histeroskopska laserska ablacija*, *transcervikalna resekcija* in *ablacija endometrija z valjčkom ali kroglico* (»rollerball«). Uspešnost teh kirurških tehnik je v veliki meri odvisna od izkušenosti operaterja; ta generacija tehnik je povezana tudi z večjim tveganjem za zaplete kot
- druga generacija tehnik ablacije endometrija, kot so *toplotna balonska ablacija*, *histeroskopska instilacija vroče fiziološke raztopine*, *ablacija endometrija s pomočjo mikrovalov*, *krioablacija endometrija*, *laserska termalna ablacija* in *impedančno kontrolirana bipolarna ablacija endometrija*. Te tehnike so preprostejše kot tehnike prve generacija, vendar ne omogočajo pregleda endometrija in s tem prepoznavanja morebitnih patoloških sprememb.

Vse zgoraj naštetе metode ablacije endometrija nikakor niso primerne za ženske, ki še želijo zanositi.

Glavne kritike ablacijskih metod zagovornikov radikalnejšega kirurškega zdravljenja nepravilnih krvavitev iz maternice so relativno manjša uspešnost oziroma ponovitev predvsem močnih krvavitev po določenem času. V tabeli 1 je prikazana uspešnost različnih tehnik ablacije endometrija.

*Tabela 1. Rezultati ablacije endometrija.*

| Izid                                                                     | Neresektoskopske tehnike (%) | Resektoskopske tehnike (%) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Amenoreja<br>1 leto po posegu<br>2 do 5 let po posegu                    | 37<br>53                     | 38<br>48                   |
| Zadovoljstvo bolnic/pacientk<br>1 leto po posegu<br>2 do 5 let po posegu | 91<br>93                     | 88<br>87                   |
| Ponoven poseg po 2 do 5 letih (vključno s histerektomijo)                | 21                           | 25                         |
| Histerektomija 2 do 5 let po posegu                                      | 14                           | 19                         |

## Embolizacija uterinih arterij

Embolizacija uterinih arterij (EUA), ki jo izvajajo interventni radiologi, je novejša, nekirurška, minimalno invazivna metoda za zdravljenje simptomatskih miomov maternice, kot so krvavitve, bolečine in pritisk na sosednje organe. EUA omogoča, podobno kot miomektomija, ohranitev maternice. Zato je primerna predvsem za ženske, ki želijo ohraniti maternico ali za tiste, pri katerih je kirurški poseg kontraindiciran. Poseg temelji na hipotezi, da obojestransko zmanjšanje pretoka skozi uterini arteriji povzroči odmiranje miomov, s tem izboljšanje simptomov in ohranitev normalnega miometrija. EUA je (relativno) kontraindicirana pri submukoznih miomih, obsežni adenomiozi, predhodni okluziji notranjih iliakalnih arterij, pecljatih miomih, načrtovani nosečnosti in uporabi agonistov GnRH. Čeprav so opisane uspešne nosečnosti po EUA, še vedno velja mnenje, da ta metoda ni primerna za ženske, ki želijo ohraniti plodnost. Uspešnost EUA je relativno visoka, saj so krvavitve iz maternice pri približno 75 % žensk 5 in več let po posegu normalne. Kljub temu pa je pri približno 20 % bolnic potreben dodaten poseg (miomektomija, histerektomija ali ponovna EUA). EUA je povezana tudi z določenimi dokaj red-

kimi zapleti, kot so krvavitve, izločitev mioma skozi vagino, okužbe, sepsa, okvara ovarijev in ishemični infarkt uterusa.

## **Zaključek**

Za pravilno načrtovanje zdravljenja je najpomembnejša diagnostika nepravilnih krvavitev iz maternice, ki je usmerjena k odkrivanju in nato zdravljenju vzroka. Kirurško zdravljenje, s številnimi možnostmi minimalno invazivnih posegov, je izbirna metoda zdravljenja organskih vzrokov nepravilnih krvavitev. Pogosto je potrebno kirurško zdraviti tudi bolnice brez jasnega vzroka nepravilnih krvavitev, pri katerih drugi načini zdravljenja niso bili učinkoviti.

Med sodobne načine zdravljenja nepravilnih krvavitev ne sodi kiretaža maternične votline, ki se žal še prepogosto izvaja. S kiretažo namreč ne odstranimo vzroka nepravilnih krvavitev in nima dolgoročnejšega terapevtskega učinka. Kiretaža je danes indicirana le, ko je potrebno urgentno zaustaviti krvavitev iz maternice.

## **Literatura**

1. Dickersin K, Munro MG, Clark M, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1279-89.
2. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 14-9.
3. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD003855.
4. Qvigstad E, Istre O. Current surgical treatment options: an evidence-based approach. In: O'Donovan PJ, Miller CE, eds. *Modern Management of Abnormal Uterine Bleeding*. London: Informa Healthcare Ltd., 2008: 89-93.
5. Shirk GJ. Minimally invasive surgery for ablation of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 325-36.

# Operativna histeroskopija in nepravilne krvavitve iz maternice

*Tomaž Tomaževič*

---

## Uvod

Ko je RS Neuwirth leta 1978 v ginekološko kirurgijo uvedel resektoskop s pretočnim sistemom, se je operativna histeroskopija neverjetno razmahnila. Resektoskop je hitro postal najpomembnejši endoskopski inštrument za kirurško zdravljenje bolezenskih sprememb v maternični votlini. Histeroskopija je v veliki meri nadomestila ustaljene kirurške postopke pri nepravilnih krvavitvah iz maternice: dilatacijo in kiretažo, histerotomijo pa tudi histerektomijo.

## Resektoskop

Z resektoskopom lahko skozi maternični vrat v kratkotrajni narkozi elektrokirurško odstranimo mnogotere bolezenske spremembe, ki povzročajo nepravilne krvavitve iz maternice. Z njim lahko odstranimo tudi celotno maternično sluznico. Ginekološki resektoskopi merijo v zunanjem premeru 7–9 mm. Opremljeni so z zankasto elektrodo za resekcijo, 3–3,5 mm veliko vrtljivo kroglico ali valjčkom za koagulacijo in z elektrodo ali električnim nožem. Z visokofrekvenčnim tokom lahko histeroskopsko odstranimo bolezenske spremembe brez poškodb okoliških tkiv. Trajen pretok tekočine in izpiranje maternične votline omogočata dobro vidljivost med histeroskopskimi posegi. Z neviskozno distenzijsko tekočino razpremo maternico, hkrati pa med operiranjem iz maternice izpiramo kri ter tkivne drobce. Odvisno od vrste instrumentov uporabljamo za razprtje maternice bodisi neelektrolitske, bodisi elektrolitske vodne raztopine. Pri klasični monopolarni resektoskopiji uporabljamo neelektrolitske vodne raztopine. Kot neelektrolitsko distenzijsko raztopino pri nas že dolga leta uspešno uporabljamo izoosmolarno raztopino 5 % dekstroze. Nedavno so razvili bipolarno resektoskopijo. Pri bipolarni histeroskopiji se za distenzijo maternice uporablja fiziološka raztopina 0,9 % natrijevega klorida. Maternično votlino razpremo z vodnim tlakom od 80 do 120 mm Hg; bodisi s pomočjo gravitacijskih sistemov, bodisi s pomočjo elektronskih mehanskih črpalk. Med operiranjem moramo biti zelo pozorni na možnost preobremenitve s tekočino. Kadar je preobremenitev s tekočino čezmerna (1,5–2 L), moramo takoj analizirati elektrolite v plazmi, obenem pa biti pozorni na nenavadne simptome, kot so dezorientacija, trajna slabost in bruhanje. Kljub uporabi bipolarnega resektoskopa, ki dopušča uporabo elektrolitske izotonične raztopine 0,9 % Na Cl, je med histeroskopskim

operiranjem, zaradi varnosti bolnic, še vedno zelo pomembno sprotno spremljanje dinamike intrauterinega pritiska in tekočinskega primanjkljaja. Hospitalizacija zaradi histeroskopskih operacij navadno ne traja več kot en dan.

### **Nepravilne krvavitve iz maternice in histeroskopija**

Najpogostejši vzroki za nepravilne krvavitve pri ženskah v reproduktivnem obdobju so: hormonske, nosečnostne nepravilnosti, krvavitve zaradi vpliva hormonskih zdravil, benigne organske spremembe v maternici, ter vnetja in tujki (IUD). V diferencialni diagnostiki smo dolžni z veliko gotovostjo izključiti maligne procese v maternici. V diagnostičnem postopku lahko že s pomočjo vaginalnega ultrazvočnega pregleda brez histeroskopije v skoraj 90 % ugotovimo ali izključimo organske spremembe v maternični votlini. Zato je operativna histeroskopija potrebna le v primerih, ko smo z vaginalnim ultrazvočnim pregledom ugotovili vzrok, ki ga je možno in potrebno odstraniti s pomočjo operativne histeroskopije. Diagnostično histeroskopijo indiciramo le takrat, ko je ultrazvočni izvid nejasen in je potrebna natančnejša diagnoza z biopsijo sluznice. Ob tem moramo poudariti, da je pri ugotavljanju malignih sprememb v maternični votlini diagnostična histeroskopija zelo občutljiva in visoko specifična (blizu 100 %).

Z dopolnjevanjem vaginalne ultrazvočne preiskave in histeroskopije smo pri zdravljenju žensk z nepravilnimi krvavitvami iz maternice skoraj povsem opustili standardno dilatacijo in kiretažo. Diagnostično histeroskopijo indiciramo na osnovi kliničnega in vaginalnega ultrazvočnega pregleda. Uporabimo jo lahko za inspekcijo maternične votline in biopsijo sluznice. Le izjemoma histeroskopski pregled dopolnimo s kiretažo. Kot že rečeno se vaginalna ultrazvočna preiskava in histeroskopija v diagnostičnem pogledu med seboj dopolnjujeta. Zato je za bolnice najbolj ugodno, če zna ginekolog uporabljati obe metodi. Operativno histeroskopijo uporabimo predvsem za odstranitev submukoznih miomov (tipa 0, 1 in 2 in velikosti do 5 cm), polipov, materničnih vložkov ter za ablacijo endometrija.

### **Odstranitev miomov in polipov**

Miomi in polipi so dobro poznani povzročitelji nepravilnih krvavitev iz maternice. Miomi so najpogostejši benigni tumorji maternice in jih pri ženskah, ki so starejše od 35 let, najdemo kar v 20 %. Poleg krvavitve lahko miomi povzročajo tudi dismenorejo, neplodnost, spontani splav in kronično pelvično bolečino. Polipi lahko prav tako negativno vplivajo na reproduktivno sposobnost ženske.

Tako submukozne miome kot tudi polipe lahko dokončno diagnosticiramo in uspešno odstranjujemo s pomočjo operativne histeroskopije. Le redkokdaj je po histeroskopski operaciji potrebno dodatno kirurško zdravljenje. Po odstranitvi zelo velikih in zelo številnih miomov se miomi in simptomi lahko povrnejo. Včasih sta

za odstranitev večjih miomov potrebni dve operaciji. Zelo velike miome lahko predoperativno zmanjšamo z uporabo agonistov GnRH. Z estrogeni lahko preprečimo nastanek pooperativnih zarastlin v maternici. Bolnicam, ki še želijo zanositi, moramo pri operaciji ohraniti maternično sluznico čimbolj nepoškodovano. Pri zdravljenju nepravilnih krvavitev so po naših izkušnjah bolnice z operacijo dolgoročno zadovoljne v 90% primerov.

## **Ablacija endometrija**

Operativne histeroskopije že dolgo ne uporabljamo več le za odstranjevanje miomov in polipov. Pri bolnicah z močnimi nepravilnimi krvavitvami iz maternice, ki so brez očitnih organskih sprememb, brez večjih hormonskih nepravilnosti, ki nimajo niti atipične hiperplazije endometrija niti malignih sprememb v maternici ter več ne želijo zanositi, lahko namesto histerektomije napravimo histeroskopsko ablacijo endometrija. Po podatkih iz literature in po naših izkušnjah je operacija zelo uspešna. Bolnice, ki so z operacijo dolgoročno zadovoljne navajajo v 90 % hipomenorejo in amenorejo.

## **Kontraindikacije za operativno histeroskopijo**

So zelo redke. Sem sodijo: nosečnost, miomi, ki segajo blizu seroze ali merijo v premeru več kot 5 cm, akutne genitalne infekcije, zelo velika maternica (velikost 12 tedenske nosečnosti) in splošne kontraindikacije za kirurški poseg.

## **Sklep**

Histeroskopske operacije imajo pred doslej uveljavljenimi klasičnimi kirurškimi operativnimi posegi za zdravljenje nepravilnih krvavitev iz maternice zelo pomembne prednosti: velika učinkovitost zdravljenja, nepoškodovana trebušna stena, majhna poškodba maternice, zelo malo kirurških in splošnih zapletov, kratka hospitalizacija in hitro okrevanje.

## **Literatura**

1. Brooks PG. Complications of operative hysteroscopy: how safe is it? Clin Obstet Gynecol 1992; 35: 256-61.
2. Tomaževič T, Savnik L, Dintinjana M. Safe and effective fluid management by automated gravitation during hysteroscopy Vario Flow. JSLS 1998; 2: 51-5.
3. Ribič-Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, Meden-Vrtovec H. Hysteroscopic resection of submucous fibroids – indications, techniques and results. V: 8th International Course on Gynecological Endoscopic Surgery, Ljubljana, 4-8 June 2001.
4. Kobal B, Ribič-Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A. Transcervical resection of endometrium. V: 8th International Course on Gynecological Endoscopic Surgery, Ljubljana, 4-8 June 2001.

# Nehisteroskopsko uničenje endometrija za zdravljenje menoragije

*Martina Ribič-Pucelj*

---

## Uvod

Premočne menstruacijske krvavitve prizadenejo približno 20 % žensk med 30. in 50. letom. V 40 % zanje ne najdemo organskega vzroka in jih zato imenujemo disfunkcijske. Vzroki zanje so endokrini, jatrogeni in sistemske bolezni. Še bolj kot sicer zdrave ženske pa te krvavitve obremenjujejo ženske z raznimi drugimi, predvsem sistemskimi boleznimi.

## Načini zdravljenja disfunkcijskih krvavitev

*Medikamentno zdravljenje* predstavlja prvi in izbirni način zdravljenja. Prednost omenjenega zdravljenja je predvsem v tem, da ni invazivno. Številnejše so slabe strani: uspešnost ne presega 50 do 60 %, zdravljenje je dolgotrajno, lahko vse do menopavze, stranski učinki so prisotni pri 40 %, pogosto ga bolnice odklanjajo, slabo prenašajo, neredko pa je pri določenih bolnicah tudi kontraindicirano. Zaradi vpliva na druge organe lahko nekatera od teh zdravil uporabljamo le krajši čas.

*Kirurško zdravljenje.* Disfunkcijske krvavitve lahko zdravimo tudi kirurško s kiretažo, histerektomijo ali z odstranitvijo maternične sluznice – ablacijo endometrija.

*Histerektomija* je dokončna rešitev problema, vendar ima poseg veliko stopnjo med-in pooperativne obolevnosti, celo umrljivost, dolgo pooperativno okrevanje, odstranitev maternice pa ima tudi psihološke in hormonske posledice ter motnje v statiki medeničnega dna.

*Kiretaža* ni dokončna rešitev problema, saj je njena uspešnost manj kot 40 % in je upravičena le pri močni, življenje ogrožujoči krvavitvi. Prednost kiretaže pa je v tem, da nam omogoča histološki pregled maternične sluznice.

*Ablacija endometrija* je skupni izraz za različne načine odstranitve maternične sluznice in postaja vse pogostejša alternativa histerektomiji. Obstajata dva načina ablacij: kirurške (histeroskopske) in nekirurške (nehisteroskopske). Pri histeroskopski ablaciji odstranimo endometrij z električno zanko ali kroglico. Prednost histeroskopske ablacije je, da nam omogoča neposreden pregled notranjosti maternične votline, da predstavlja ta način istočasni diagnostični in terapevtski postopek ter

omogoča histološki pregled odstranjene sluznice. Slaba stran histeroskopskih ablacij je, da je za poseg potrebna splošna narkoza, uspešnost posega je odvisna od izurjenosti operaterja, nevarnost posega je tudi preobremenitev bolnice s tekočino, predrtje maternice in krvavitev ter da je potrebna predoperativna priprava endometrija.

### *Nehisteroskopske (nekirurške) ablacije*

Kot alternativa kirurški ablaciji so se pojavili še številni, še manj invazivni načini ablacije endometrija, in sicer

- ablacija s toplotnim balonom (Thermachoice)
- ablacija z bipolarnimi elektrodami (Nova Sure)
- ablacija z zamrzovanjem
- ablacija s toplo krožečo fiziološko raztopino
- fototerapija
- mikrovalovna ablacija
- radiofrekvenčna ablacija

V klinični praksi pa sta se uveljavili predvsem Thermachoice (TC) (Thermachoice, Gynecare, Johnson&Johnson, ZDA), ki ga od leta 2001 uporabljamo na Ginekološki kliniki v Ljubljani, in Nova Sure, ki sta zaradi enostavnosti in učinkovitosti že v veliki meri izpodrinili kirurške ablacije.

### **Indikacije za zdravljenje disfunkcijske krvavitve s toplotnim balonom**

- ženske v predmenopavzi
- neuspešno ali kontraindicirano zdravljenje s hormonskimi zdravili, oziroma če ženske teh zdravil ne prenašajo ali jih odklanjajo
- zaključeno rojevanje
- anatomsko normalna maternica
- dolžina maternice od 4 do 10 cm
- normalen izvid maternične sluznice
- normalen izvid brisa PAP

### **Kontraindikacije za zdravljenje s toplotnim balonom**

- bolnice, pri katerih so ugotovljene predrakaste in rakaste spremembe maternične sluznice ali je postavljen sum na take spremembe
- bolnice, ki bi še želele zanositi
- bolnice, ki imajo alergijo na lateks (samo če se uporabljajo baloni druge generacije, tretja generacija ne vsebuje več lateksa)

- bolnice, ki želijo po posegu popolno prenehanje menstruacije
- bolnice, ki imajo trenutno vložen maternični vložek
- bolnice, ki imajo še druge spremembe na rodilih (tumorje na jajčnikih, vnetne spremembe na jajčnikih, zdrs maternice)

#### ***Predoperativni diagnostični postopki:***

- Ginekološki pregled in natančen pogovor z bolnico (anamneza)
- Vaginalni ultrazvočni pregled za oceno velikosti in zgradbe maternice in materničnih priveskov
- Izključitev malignih in pre-malignih sprememb endometrija s:
  - *kiretažo*, ki naj ne bo starejša od 6 do največ 12 mesecev
  - *histeroskopijo* (ambulantno) za pregled maternične votline in odvzemom vzorca maternične sluznice. V primeru normalnega histeroskopskega izvida lahko takoj nadaljujemo z ablacijo, postopek imenovan: »videti in zdraviti« (»see and treat«)
  - *biopsijo* maternične sluznice tik pred posegom.

#### **Postopek ablacije s toplotnim balonom**

Pred postopkom ni potrebna predoperativna priprava endometrija, je pa zaželeno, da opravimo poseg takoj po menstruaciji. Postopek se izvaja v lokalni anesteziji ali, v primeru hujših bolečin, v intravenski analgeziji. Kateter z balonom uvedemo v maternico brez dilatacije cervikalnega kanala. Generator segreje tekočino v balonu na 87° C, postopek traja 8 min. Nekaj ur po posegu bolnica zapusti bolnišnico.

#### **Pooperativni potek**

Približno 7 dni po posegu, lahko pa tudi več, traja rožnat izcedek ali krvavitev iz maternice, en do dva meseca po posegu pa se lahko pojavi močnejša krvavitev. Krči, blagi ali tudi močnejši trajajo od dveh do dvanajst ur.

#### ***Prednosti in slabosti ablacije s toplotnim balonom:***

ni potrebna izkušnost operaterja v histeroskopski kirurgiji, poseg zahteva minimalno usposabljanje, zato ga lahko izvajajo tudi mlajši zdravniki-specijalizanti, ni potrebna splošna narkoza, bolnica pa zapusti bolnišnico že nekaj ur po posegu. Slaba stran te vrste ablacije je predvsem cena toplotnega balona (500 evrov), ki pa jo odtehta dejstvo, da je poseg narejen v dnevni bolnišnici, brez splošne anestezije in kirurške ekipe. Slaba stran je tudi sorazmerno močna bolečina po posegu, ki je prisotna pri približno 15 % žensk.

Uspešnost posega, ki presega 90 %, ocenjujemo, če bolnica po posegu nima več menstruacije, če ima šibko ali normalno menstruacijo. Če poseg ni uspešen, ga lahko ponovimo, naredimo kirurško ablacijo, vstavimo maternični vložek z levonorgestrelom ali pa naredimo histerektomijo.

## **Naši rezultati**

V obdobju med septembrom 2000 in junijem 2005 smo pri 72 bolnicah naredili TC z balonom druge generacije, pri 81 pa histeroskopsko resekcijo endometrija. Uspešnost obeh posegov je bila primerljiva in je presegla 90 %, vendar pa je bilo po TC pomembno več amenorej in hipomenorej. Od leta 2008 uporabljamo balon tretje generacije, ki ne vsebuje lateksa, oblika se prilega obliki maternične votline, tekočina v balonu pa kroži. Preliminarni rezultati kažejo na še večjo učinkovitost. Zapleti so izjemno redki, najpogostejši je endometritis.

## **Literatura**

1. Elgarib AE, Nooh A. Thermachoice endometrial balloon ablation: A possible alternative to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2006; 26: 669-72.
2. Ribič-Pucelj M. Nehisteroskopska ablacija endometrija – ablacija s toplotnim balonom. V: Ribič-Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta d.o.o., 2007: 397-402.
3. Toth D, Gervaise A, Kuzel D, et al. Thermal balloon ablation in patients with multiple morbidity: 3-year follow-up. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 118: 236-9.

## Uvod

Miomi so najpogostejša benigna novotvorba, ki prizadene več kot 50% žensk v celotni populaciji in 20-25% žensk v rodnem obdobju. So vzrok za 40% nepravilnih krvavitev iz maternice. Simptomi so odvisni bolj od lege kot velikosti mioma. Izbirni način zdravljenja je še vedno kirurški, bodisi miomektomija, bodisi histerektomija.

**Miomektomija** je indicirana pri ženskah, ki želijo ohraniti plodno sposobnost ali zgolj ohraniti maternico. Pristop je lahko skozi laparatomijo ali laparoskopski.

*Abdominalna miomektomija* se običajno izvaja skozi rez po Pfannenstieliu, izjemoma skozi mediano laparotomijo. Indicirana je pri številnih ali zelo velikih miomih. Abdominalno miomektomijo vse bolj izpodriva

*Laparoskopska miomektomija* (LM), to je izluščenje mioma, večjega od 3 cm. Indikacije so podobne kot za abdominalno miomektomijo:

- simptomatski miomi (menometroragija, pritisk na sosednje organe, bolečine, reproduktivne težave in hitro rastoči miomi, to so miomi, ki v 6 mesecih zrastejo za 2 ali več centimetrov.
- želja po ohranitvi plodne sposobnosti ali zgolj želja po ohranitvi maternice
- neplodnost

Omejitev za LM je predvsem velikost mioma (8-10 cm), čeprav zelo izkušeni laparoskopski kirurgi odstranjujejo tudi večje miome, vendar ne več kot štiri. Slaba stran laparoskopije je namreč ta, da maternice ni mogoče iztipati, zato lahko pri številnih miomih spregledamo manjše in globlje ležeče, poseg pa je zaradi šivanja tudi dolgotrajen.

Tveganja in zapleti so pri LM enaki kot pri ostalih zahtevnejših laparoskopskih posegih. Zaplet, značilen za laparoskopsko miomektomijo, je ruptura noseče maternice, ki je posledica slabo zaceljenega miometrija in nastanka fistule zaradi toplotne poškodbe z električnimi instrumenti in pretirane koagulacije ter posledične nekroze ali pa hematoma v miometriju zaradi neakovostnega šivanja.

Prednost LM je kratka hospitalizacija, manj pooperativne bolečine, hitro okrevanje in ne nazadnje kozmetični učinek.

V obdobju od 1977 do 2007 smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani naredili 1077 LM. Nepravilna krvavitev je bila indikacija za LM v 20,6% in polisimptomatski miomi v 26,5%.

### *Histeroskopska resekcija submukoznih miomov (HRSM).*

Indikacija za HRSM so miomi tipa 0 in I, ki niso večji od 4 cm, velikost maternice pa ne presega velikosti 10-tedenske nosečnosti. Poseg je kontraindiciran pri bolnicah z večjim številom submukoznih miomov, pri ženskah, ki imajo tudi intramuralne miome ter patološke spremembe endometrija in adneksov. Odločitev o posegu je odvisna tudi od tega, v kolikšni meri sega miom v maternično votlino, oziroma kako globoko v miometrij, zato je pri miomih tipa II, večjih od 4 cm in tistih, ki segajo manj kot 1 cm do seroze, indicirana LM.

## **Histerekтомija**

Miomi predstavljajo najpogostejšo indikacijo za histerekтомijo; so vzrok za 30% vseh histerekтомij in 40% vseh abdominalnih histerekтомij. Kirurški pristopi pri histerekтомiji so: vaginalni, abdominalni in laparoskopski.

*Vaginalna histerekтомija.* Je izbirni način histerekтомije pri benignih spremembah maternice, kadar je to mogoče. Osnovna omejitev je velikost maternice, zato je izvedljiva le pri manjših miomih. Ostale omejitve so ozka nožnica pri ženskah, ki niso rodile, dodatne patološke spremembe na adneksih, slaba premakljivost maternice in zarastline po predhodnih operativnih posegih.

*Laparoskopsko asistirana vaginalna histerekтомija (LAVH)* je indicirana, kadar bi bila sicer indicirana vaginalna histerekтомija, ki pa zaradi prej omenjenih omejitev ni izvedljiva. LAVH vedno pogosteje izpodrivata SLH in TLH.

*Laparoskopska histerekтомija* – supracervikalna (SLH) in totalna (TLH) – je alternativa abdominalni in ne vaginalni histerekтомiji.

Supracervikalna laparoskopska histerekтомija. Prve histerekтомije, ki so bile narejene na prelomu 19. in 20. stoletja so bile supracervikalne saj takratne tehnike anestezije, pomanjkanje transfuzij in odsotnost antibiotikov niso dopuščale radikalnejših posegov. Kasneje je supracervikalno histerekтомijo skoraj popolnoma nadomestila totalna histerekтомija. Uvedba laparoskopske kirurgije pa pomeni renesanso supracervikalne histerekтомije. Indikacije za SLH so:

- benigne spremembe maternice (miomi in adenomioza)
- odsotnost patologije materničnega vratu
- pri bolnicah, ki bodo hodile na redne ginekološke preglede in odvzem brisa

- priporočena velikost maternice do velikosti 12-tedenske nosečnosti, vendar je le-ta odvisna od izkušenosti kirurga.

#### Kontraindikacije:

- maligne spremembe na rodilih
- prolaps in descensus
- patološke spremembe materničnega vratu
- endometrioza rektovaginalnega septuma

Totalna laparoskopska histerektomija pri benignih spremembah vedno bolj nadomešča abdominalno. Indikacije so enake kot za abdominalno, predvsem za patologijo materničnega vratu in obsežno endometriozo, ter za ženske, ki želijo dokončno rešitev problema. Edina omejitev, do kakšne velikosti maternice je TLH še možna, je izkušnost in usposobljenost kirurga.

Prednost laparoskopske histerektomije pred abdominalno je nedvomno minimalno invaziven kirurški pristop, kratka hospitalizacija, hitro okrevanje in manj zapletov. Primerjava obeh laparoskopskih histerektomij pa kaže, da ima SLH številne prednosti pred TLH, in sicer:

- poseg je enostavnejši in ga lahko izvaja večina laparoskopskih kirurgov
- manjše tveganje za poškodbo sečevoda
- manj pooperativnega izcedka in infekcije
- ohranjena statika medeničnega dna

o vplivu odstranitve materničnega vratu na spolno življenje žensk so mnenja, deljena, vendar je naša raziskava, v kateri smo primerjali SLH z laparoskopskimi histerektomijami z odstranitvijo materničnega vratu (LAVH in TLH), pokazala, da ima SLH pomembno manjši vpliv na spolno življenje. Delno odstranitev maternice tudi mnogo lažje sprejmejo ženske, ki se ne morejo sprijazniti s histerektomijo. Pogostnost zapletov pri SLH je pomembno manjša kot pri vaginalni in še bolj kot pri abdominalni histerektomiji.

### **Alternativni načini zdravljenja**

*Embolizacija maternične arterije (EMA)* povzroči nekrozo miomov. Miomi se v 6 mesecih zmanjšajo za 47-74%, simptomi pa za 74-90%.

#### *Indikacije:*

- ženske s povečanim tveganjem za operativni poseg
- ženske, ki odklanjajo transfuzijo

- ženske po 43. letu in zaključenem rojevanju – v 5% pride do prezgodnje odpovedi jajčnikov
- miomi, ki niso večji od 5 cm

### ***Kontraindikacije:***

- patološke spremembe na adneksih in materničnem vratu
- poseg je neuspešen pri adenomiozi in submukoznih miomih

*Zapora maternične arterije* – laparoskopska ali vaginalna – povzroči propad miomov zaradi apoptoze, zato je pooperativna bolečina pomembno manjša kot pri EMA.

### **Reference**

1. Ribič-Pucelj M, Tomaževič-T, Vogler A. Laparoskopska miomektomija. V: Ribič-Pucelj M, ur. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta d.o.o., 2007: 207-16.
2. Ribič-Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A. Histeroskopska resekcija submukoznih miomov. V: Ribič-Pucelj M, ur. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta d.o.o., 2007: 372-7.
3. Lyons T. Laparoscopic supracervical versus total hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 275-7.
4. Papandopoulos MS, Tolikas AC, Miliaris DE. Hysterectomy – current methods and alternatives for benign indications. Obstet Gynecol Int 2010; 2010. pii: 356740. Epub 2010 Jul 28.

## Sponzorji srečanja



Bayer Schering Pharma



NEOCELICA

A CRYO-SAVE PARTNER



*Član skupine Barr*







Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

# Visanne®

## Učinkovito zdravljenje endometrioze.

Klinično dokazano:

- značilno zmanjša endometriotične lezije<sup>1</sup>
- zelo učinkovito lajša bolečine<sup>1-4</sup>
- enostavna uporaba (1 tableta na dan)
- primerno za dolgotrajno zdravljenje<sup>4</sup>

### SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA:** Visanne 2 mg tablete **KAČOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena tableta vsebuje 2 mg dienogesta. Pomozna snov: ena tableta vsebuje 62,8 mg laktose monohidrata.

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** zdravljenje endometrioze **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Način uporabe: peroralna uporaba **Odmerjanje:** Vsak dan je treba vzeti eno tableto brez premora, po možnosti vsak dan ob istem času, po potrebi z nekaj tekočine. Tableto se lahko vzame s hrano ali brez nje. Tablete je treba jemati neprekinjeno, ne glede na krvavitev iz nožnice. Ko so porabljene vse tablete iz enega pretisnega omota, je treba brez prekinitve nadaljevati z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota. Podatkov o več kot 15 mesecih trajajočem zdravljenju bolnic z endometriozo z zdravilom Visanne ni na voljo. Z zdravljenjem se lahko začne katerikoli dan menstrualnega ciklusa. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Visanne je treba prenehati uporabljati katerikoli hormonsko kontracepcijsko metodo. Če ženska potrebuje zaščito pred nosečnostjo, mora uporabljati nehor-monske kontracepcijske metode (npr. pregradne metode). **KONTRAINDIKACIJE:** Glede na podatke o drugih zdravilih, ki vsebujejo samo progesteron, se zdravila Visanne ne sme uporabljati pri spodaj naštetih stanjih. Če se med uporabo zdravila Visanne pojavi katero od teh stanj, je treba z jemanjem tablet takoj prenehati: prisotna venska tromboembolija; arterijska ali srčnožilna bolezen, prisotna ali v anamnezi (npr. miokardni infarkt, cerebrovaskularni dogodek, ishemična bolezen srca); sladkorna bolezen z zapleti na ožilju; prisotnost ali anamneza hude jetrne bolezni, če se kazalci delovanja jeter še niso normalizirali; prisotnost ali anamneza (benignih ali malignih) jetrnih tumorjev; znane maligne bolezni, občutljive za spolne hormone, ali sum nanje; diagnosticirano neopredeljena krvavitev iz nožnice; preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožni snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Ker zdravilo Visanne vsebuje le progesteragen, se lahko predpostavi, da

zanj veljajo enaka posebna opozorila in previdnostni ukrepi, kot za druga zdravila, ki vsebujejo samo progesteragen, čeprav vsa opozorila in previdnostni ukrepi ne temeljijo na izsledkih kliničnih študij z zdravilom Visanne. Če se pojavi ali poslabša katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, je treba pri vsaki bolnici pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Visanne pretehtati koristi in tveganja: **močne krvavitve iz maternice; spremembe v vzorcu krvavitve; žilne bolezni** (venske tromboembolične motnje, arterijske tromboembolične motnje, hipertenzija in ostale); **tumorji** (jetrni in ostali tumorji); **osteoporoza** (pri bolnicah, pri katerih obstaja povečano tveganje za pojav osteoporoze); **druga stanja** (natančno spremljanje bolnic z anamnezo depresije, klinično pomembni pojavi hipertenzije, holestatska zlatenica in/ali srbenje, slabšo spremljanje bolnic s sladkorno boleznijo, zlasti tistih z anamnezo sladkorne bolezni v nosečnosti, kloazma, ženske z anamnezo zunajmaternične nosečnosti ali zmanjšane prehodnosti jajcevodov) in **laktaza** (za ženske, ki uživajo dieto brez laktaze). **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBKLEPE INTERAKCIJE:** Vpliv drugih zdravil na zdravilo Visanne: induktorji ali zaviralci posameznih encimov (CYP3A4) lahko vplivajo na presnovo progesteragov; snovi z indukcijskim delovanjem na encime (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, klobazepam, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topiramat, felbamatom, grizeofulvinom, nevirapin in zeliščni pripravki, ki vsebujejo ženjenjavo); znani zaviralci encima CYP3A4 (npr. azolni antimitotiki, cimetidin, verapamil, makrolidi, diltiazem, zaviralci proteaz, antidepresivi in sok grenike) lahko povežajo koncentracijo progesteragov v plazmi in povzročijo neželeno učinke. **Vpliv dienogesta na druga zdravila:** glede na inhibicijske študije in vitro klinično pomembne interakcije zdravila Visanne s presnovo drugih zdravil prek encima sistema citokrom P450 niso verjetne. Opozorilo: Glede možnih interakcij preberite tudi navodila za uporabo sočasno uporabljenih zdravil. **Medsebojno delovanje s hrano:** standardiziran

zelo masten obrok ni vplival na biološko uporabnost zdravila Visanne. **Laboratorijske preiskave:** Uporaba progesteragov lahko vpliva na izvide nekaterih laboratorijskih preiskav, med drugim na biokemične parametre delovanja jeter, ščitnice, nadledvičnih žlez in ledvic, na plazemsko koncentracijo (transportnih) beljakovin (npr. kortikosteroide vežečega globulina in lipidi/lipoproteinskih frakcij), na parametre presnove ogljikovih hidratov in parametre koagulacije in fibrinolize. **Spremembe pri pravilnem vzorcu normalnih laboratorijskih vrednosti. NEŽELENI UČINKI:** Neželeni učinki so pogostejši v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom Visanne in v nadaljevanju zdravljenja izvenjo. Pojavijo se lahko spremembe v vzorcu krvavitve, kot so krvav izcedek, neradne krvavitve ali amenoreja. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Visanne. Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Visanne so glavobol (9 %), neprijeten občutek v dojkah (5,4 %), depresivno razpoloženje (5,1 %) in akne (5,1 %). Pri večini bolnic zdravljenih z zdravilom Visanne so opazili spremembe v vzorcu mesečnih krvavitve. Pogosti neželeni učinki ( $\geq 1/100$  in  $< 10/100$ ): povečanje telesne mase, depresivno razpoloženje, motnje spanja, živčnost, zmanjšanje libida, spremembe razpoloženja, glavobol, migrena, navzea, bolečine v trebuhu, flatulenca, napihnjenost trebuha, bruhanje, akne, alopecija, bolečine v trebuhu, neprijeten občutek v dojkah, ciste v jajčnikih, vročinski oblivi, krvavitve iz maternice/nožnice, vključno s krvavim izcedkom, astenija, razdražljivost. **IMETNIK DOVOJENJA ZA PROMET:** Bayer d. o. o., Brančičeva 13, 1000 Ljubljana, Slovenija **ŠTEVILKA/E DOVOJENJA/A ZA PROMET:** 5363-I-324/10 **DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOJENJA ZA PROMET:** 18.2.2010 **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 2.12.2009

Pred uporabo, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

#### Literatura:

1. Kollier G et al. Int J Gynecol Obstet 2010;108:21-25, 2. Strowitzki T et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 151:193-198, 3. Strowitzki T et al. Hum Reprod 2010;25:633-641, 4. Seitz C et al. Fertil Steril 2009;92:5107



Visanne®  
Tako odločna kot vi

# Lindynette®

Peroralna kontracepcija,  
prilagojena uporabnicam.



**Lindynette® 20**  
etinilestradiol 0,020 mg,  
gestoden 0,075 mg



**Lindynette® 30**  
etinilestradiol 0,030 mg,  
gestoden 0,075 mg

Čista lahkotnost.



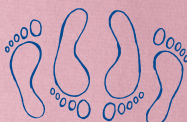
Ste pozabili na kontracepcijsko zaščito?

Spomnite se na **ESCAPELLE®** tabletko.

**pred**

**med**

**po**



**Samo 1 tabletko**



**TEVA**

**PLIVA**

Priprava informacije: november 2010. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite  
Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo pri imetniku dovoljenja za promet:  
Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, [www.tevasi.si](http://www.tevasi.si)



*Enkrat mesečno vstavljanje -  
udobje za sodobno žensko*

[illegible]