Reprodukcijski ishod kod bolesnica s adenomiozom

Mirčevski, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:311632

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Karla Mirčevski

Reprodukcijski ishod kod bolesnica s adenomiozom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom dr.sc. Maje Banović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor: dr.sc. Maja Banović, dr. med.

Sadržaj

Sažetak……I

Summary……II

1. Uvod……...1
2. Ciljevi rada……5
3. Ispitanici i metode……..6
4. Rezultati……7
5. Rasprava……15
6. Zaključak……...20
7. Zahvale……..21
8. Literatura……...22
9. Životopis……25

Reprodukcijski ishod kod bolesnica s adenomiozom

Karla Mirčevski

Sažetak Adenomioza je bolest maternice kod koje se patohistološkom analizom tkiva maternice, unutar miometrija nalaze endometralne žlijezde i stroma. Ta invazija endometrija u miometrij rezultira morfološki promijenjenom maternicom, te kliničkom slikom obilnih i bolnih menstruacijskih krvarenja, nepravilnih krvarenja ali i neplodnosti kao posljedice ometanja procesa implantacije.

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati učestalost simptoma karakterističnih za adenomiozu i povezanost s drugim kliničkim i patohistološkim dijagnozama, te prikazati reprodukcijske ishode kod bolesnica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od 2011. do 2017. godine, kojima je na patohistološkom analizom utvrđena adenomioza. Nađeno je da je medijan dobi u kojoj je dijagnosticirana adenomioza 55 godina. Bolesnicama je najčešće učinjena histerektomija (85,5%). Na adenomiozu se prije operacije posumnjalo u tek 5,5% bolesnica. Uputna dijagnoza je u 30% slučajeva bila sumnja na miom maternice, u 24,5% dokazan adenokarcinom endometrija. Kod 62,9% nađeni su simptomi karakteristični za adenomiozu. Čak 35% bolesnica imalo je jedan ili više spontani pobačaj. Učestalost carskih rezova u ovoj skupini je bila 9,2%. Adenomioza je u našoj populaciji i dalje najčešće dijagnosticirana kod bolesnica kasne generativne ili postmenopauzalne dobi koje su histerektomirane. Često se međutim, nalazi s drugim dijagnozama poput mioma ili adenokarcinoma endometrija. Sve su veći dokazi da je u skupini žena sa smanjenom plodnosti negativan utjecaj adenomioze značajan. Stoga je potrebno potaknuti sumnju na ovu bolest i kod mlađih bolesnica, pogotovo nakon čestih implantacijskih neuspjeha.

Ključne riječi: adenomioza, neplodnost, reprodukcijski ishod

Reproductive outcome in patients with adenomyosis

Karla Mirčevski

Summary Adenomyosis is uterine disease in which endometrial glands and stroma can be found within myometrium using histopathological analysis. This endometrial invasion results in morphologically altered uterus and can be a cause of abnormal uterine bleeding and infertility by hindering the process of implantation.

The aim of this study was to detect the frequency and correlation of various diagnoses and symptoms that are otherwise associated with adenomyosis and to present problematic reproductive outcomes in patients treated at Clinical Center for Female Diseases and Births UHC Zagreb in the period from 2011 to 2017. Data analysis has showed that median age in which adenomyosis is diagnosed at UHC Zagreb is 55 years. Most common surgery was hysterectomy in 85.5% of cases. Before the surgery adenomyosis was suspected in only 5.5% of patients. The main indication for the surgery was myoma in 30% and endometrial adenocarcinoma was found in 24.5% of patients. 62.9% of women had symptoms related to adenomyosis. In women with adenomyosis percentage of spontaneous abortions was 35% which is significantly higher than in general population. Cesarean section was performed in 9.2% of patients. In our terms, adenomyosis is still considered as the disease of elderly women and it is diagnosed mostly after hysterectomy. It is important to keep in mind that adenomyosis is frequently associated with other diagnosis such as myoma or endometrial adenocarcinoma. Also, there is more and more evidence that the negative influence of adenomyosis in subfertile women is significant. Therefore, it is advisable to suspect on adenomyosis in younger women, especially after frequent implantation failures.

Key words: adenomyosis, infertilitiy, reproductive outcome

1. Uvod

Adenomioza je bolest maternice kod koje se patohistološkom analizom tkiva maternice unutar miometrija nalaze endometralne žlijezde i stroma. Te su žlijezde često okružene slojem hiperplastičnog mišića miometrija što rezultira difuzno povećanom maternicom.[1, 2] Adenomiozu bismo stoga svakako trebali sagledati kao dvokomponentnu bolest pri čemu je prva komponenta prisutnost heterotopičnih endometralnih žlijezda u miometriju, a druga reakcija samog miometrija u vidu hiperplazije, hipertrofije i fibroze. Oko 50% pacijentica ima menoragiju, 30% dismenoreju, a oko 20% metroragiju kao najčešće simptome. Također je važno istaknuti da adenomioza može biti i asimptomatska i to u čak 35% bolesnica.[1, 2] Ono što predstavlja problem kod dijagnoze je da čak 80% bolesnica ima, osim adenomioze, još neki klinički entitet poput mioma, hiperplazije endometrija ili endometrioze te je stoga vrlo teško razlikovati koji simptomi pripadaju samo adenomiozi, a koji su nastali kao posljedica nekog drugog stanja ili pak njihove kombinacije. Ipak, najčešći patohistološki nalaz nakon histerektomije čija je glavna indikacija bilo abnormalno uterino krvarenje je adenomioza.

Pojam adenomioze prvi spominje Frankl 1925. godine, međutim za nju se zna još od 1860. kada je to kliničko stanje opisao Rokitansky.[3] Standard za postavljanje dijagnoze je histologija. Stoga se adenomioza uglavnom povezivala sa ženama u 40-im i 50-im godinama koje su već rađale, a kojima je učinjena histerektomija zbog abnormalnih krvarenja iz maternice uz anamnezu menoragija i dismenoreje. Slikovni prikaz adenomioze omogućen je magnetskom rezonancijom devedesetih godina prošlog stoljeća, a odnedavno i s razvojem trodimenzionalnog transvaginalnog ultrazvuka, iako još uvijek ne s apsolutnom točnošću.[1] Dijagnoza adenomioze slikovnim prikazom omogućila je prepoznavanje ove bolesti u mlađih žena i žena koje nisu operirane. Novije studije

pokazuju povezanost između adenomioze i neplodnosti te većom učestalošću neuspjeha kod IVF postupaka, što se prvenstveno povezuje s neuspjehom implantacije.[1] Ta su saznanja vrlo bitna, pogotovo uzevši u obzir činjenicu da danas žene često odgađaju trudnoću do kasnih tridesetih pa čak i četrdesetih godina. Učestalost postupaka pomognute oplodnje sve više raste, a jedan od razloga njihovog neuspjeha mogao bi biti upravo u postojanju adenomiotičnih žarišta u maternici. Studija koju su proveli Mavrelos i sur.[6] pokazala je kako je stopa kliničkih trudnoća nakon embrio transfera značajno manja (29,2%) kod žena koje imaju i samo jednu karakteristiku adenomioze naspram onih koje nemaju niti kliničkih niti slikovnih dijagnostičkih znakova (42,6%). Kako bi bilo moguće povezati adenomiozu s neplodnošću, važno je ustanoviti točne kriterije dijagnoze slikovnim tehnikama, bez patohistološke potvrde. Do sada su se kao najbolje metode prikaza izdvojili transvaginalni ultrazvuk (2D i 3D) te magnetska rezonanca međutim, na utvrđivanju jasnih kriterija dijagnoze se još uvijek radi.[1,2,4] Studije u ovom kontekstu posebno naglašavaju važnost spoja endometrija s miometrijem koji se naziva junkcijska zona. To je sloj koji obuhvaća endometrij i unutarnju trećinu miometrija te je njegova zadebljanost i nepravilnost jedan od glavnih slikovnih kriterija za postavljanje sumnje na adenomiozu. Smatra se kako je zadebljanje junkcijske zone (>8 mm, <12 mm na TVUZV) zapravo faza 0 bolesti, a rezultat je mikrotrauma na endo-miometralnoj granici koje omogućavaju prodor endometrija u miometrij te su osnova za razvoj uznapredovale adenomioze. Zadebljanje junkcijske zone uočeno je u brojnim prospektivnim studijama koje su istraživale povezanost adenomioze i ponavljanih pobačaja te neuspjeha postupaka pomognute oplodnje.[2] Utvrđeno je da je adenomioza vjerojatno negativno povezana s ostvarivanjem kliničke trudnoće kao i s ponavljanim pobačajima u ranoj fazi trudnoće. Pritom je analiza junkcijske zone najtočnija pri korištenju magnetske rezonance, a vrlo dobre rezultate pokazuje i 3D ultrazvuk dok su rezultati na 2D ultrazvuku nešto skromniji kada se radi o

mjerenju debljine ove zone.[2] Međutim, pronađeni su brojni drugi ultrazvučni kriteriji koji govore u korist adenomioze. I dok je svaki od tih kriterija sam za sebe relativno nespecifičan, pronađeni u kombinaciji te uz relevantne anamnestičke podatke govore u prilog adenomiozi kao vrlo suspektnom čimbeniku neplodnosti.

Tri su teorije o patogenezi adenomioze.[3] Prva kao glavni mehanizam nastanka ističe invazivnu ulogu endometrija, druga kao glavni mehanizam uzima ponavljane ozljede i popravke tkiva (tissue injury and repair - TIAR), a treća u središte zbivanja stavlja matične stanice. U pojašnjenju teorije invazivnog endometrija, glavnu ulogu ima već spominjana junkcijska zona (JZ) koja predstavlja granicu endometrija i miometrija. Ona je promijenjena, a na mjestima čak i odsutna te time omogućava prodor endometrija kroz oslabljene snopove mišića u miometrij. Kako stanice endometrija tamo opstaju i nastavljaju se umnožavati, pokušava se obasniti brojim molekularnim mehanizmima koji su dokazano promijenjeni kod adenomiotičnih maternica, međutim zasad još jasne veze nema.

Druga teorija bavi se mehanizmima ozljede i popravka tkiva. Mehanizam ozljede pretpostavlja stalnu peristaltiku mišića miometrija, a koja je posebno snažna tijekom menstruacije. Tada, zbog povećanog tlaka dolazi do mikrotrauma koje su najveće na endometralno-miometralnoj granici (JZ), a to omogućava odvajanje i prodor endometralnih stanica u miometrij. Ovu je teoriju, međutim, vrlo teško eksperimentalno dokazati.

Treća teorija polazi od činjenice da endometrij i miometrij dijele zajedničko embrionalno porijeklo od Mullerovih cijevi te je prema tome moguće da su adenomiotična žarišta zapravo metaplazija *de novo* unutar miometrija.[3]

Posljednjih se godina sve više govori o adenomiozi kao uzroku neplodnosti te se u skladu s time sve više radi na minimalno invazivnim načinima uklanjanja adenomiotičnih žarišta kako bi se što

više sačuvala struktura uterusa te povećao postotak uspješnih implantacija. Konačna terapija adenomioze do sada je uvijek bila histerektomija, no kod žena u fertilnoj dobi to svakako nije metoda izbora. Liječenje je kod njih uglavnom bilo simptomatsko, a ono uključuje inhibitore prostaglandina, oralne hormonske kontraceptive, progesteron ili analoge GnRH.[1,5] Takav način liječenja ima nuspojave te nudi samo privremeno rješenje, a kod nekih pacijentica nema ni učinka. U takvim je slučajevima moguće ponuditi konzervativne kirurške metode liječenja. U slučaju postojanja adenomioma kao fokalnog adenomiotičnog žarišta, kirurška ekscizija je pokazala zadovoljavajući ishod te, prema nekim istraživanjima, čak i povećan broj kliničkih trudnoća (Younes i sur.). Međutim, adenomioza je najčešće difuzna bolest i ekscizija žarišnih promjena nije pokazala povoljan učinak na stopu zanošenja. U literaturi najčešće spominjane metode su adenomiomektomija s ili bez redukcije miometrija, ablacija ili resekcija miometrija, elektrokoagulacija adenomioma te ekscizija miometrija.[5] Kirurški zahvat najkorisniji je kod žena koje žele očuvati plodnost, a ne odgovaraju na konzervativnu terapiju ili one koje iza sebe imaju niz neuspješnih IVF postupaka. Kirurški je zahvat također bolje primjenjiv kod fokalne adenomioze. Nakon zahvata, postoji rizik od rupture maternice te Otsubo i sur. preporučuju da debljina stijenke maternice nakon zahvata ostane 9 do 15 mm.[24] Citoredukcijski se zahvati preporučuju nakon neuspješnih IVF postupaka kod bolesnica do četrdesete godine.[20] Međutim, trenutno ne postoje dostatni dokazi o učinkovitosti kirurškog niti medikamentnog liječenja u smislu poboljšanja ishoda liječenja steriliteta i infertiliteta.

2. Ciljevi rada

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati učestalost simptoma karakterističnih za adenomiozu i povezanost s drugim kliničkim i patohistološkim dijagnozama, te prikazati reprodukcijske ishode kod bolesnica liječenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od 2011. do 2017. godine, kojima je na patohistološkom analizaom utvrđena adenomioza.

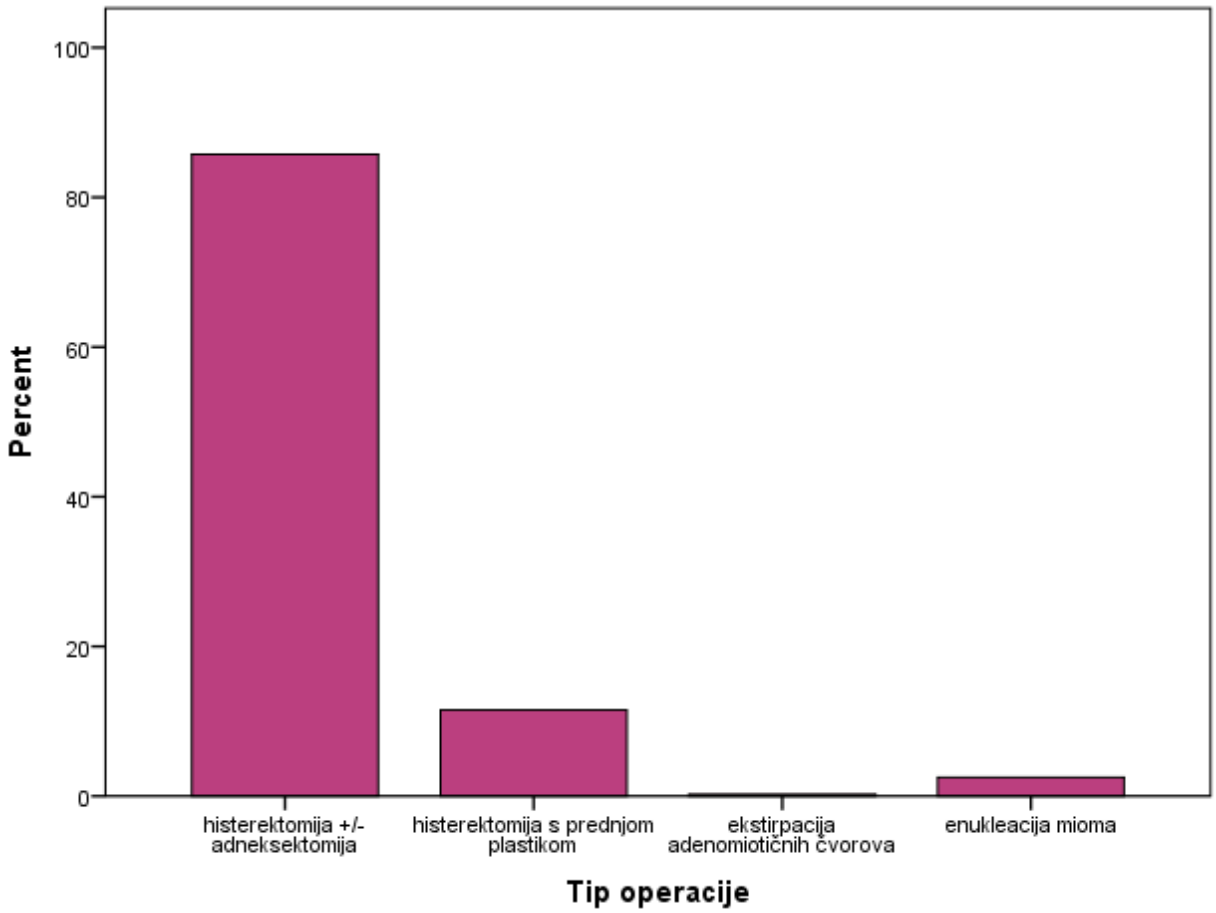
3. Ispitanici i metode

Ispitanice su bolesnice s patohistološki potvrđenom dijagnozom adenomioze koje su operirane u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od 2011. do 2017. godine. Studija je obuhvatila 400 bolesnica.

Na temelju proučene medicinske dokumentacije prikupljene iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) dobiveni su podaci o određenim ginekološkim stanjima i simptomima koji se često povezuju s adenomiozom te njihovoj učestalosti u istraživanom uzorku. Prikupljeni podaci uneseni su u računalni program Microsoft Excel te analizirani pomoću IBM-ovog programa SPSS u kojem su izrađeni i grafovi.

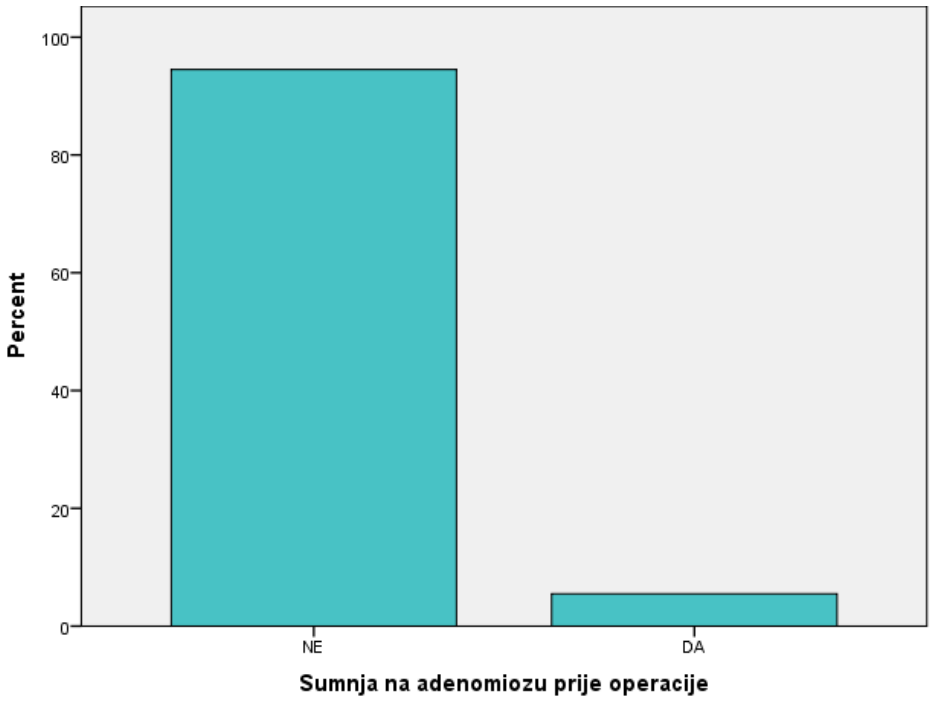
4. Rezultati

Prikupljanjem podataka obuhvaćeno je 400 pacijentica koje su u razdoblju od 2011. do 2017. godine operirane u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb te im je na patohistološkom analizom utvrđena adenomioza. Dob operiranih bolesnica varirala je od 34 do 84 godine (medijan 55 godina). Kod 85,5% bolesnica učinjena je histerektomija s obostranom adneksektomijom, histerektomija s prednjom plastikom učinjena je kod 11,5% čija je indikacija u većini slučajeva bila prolaps ženskih genitala, dok je enukleacija mioma maternice učinjena u svega 2,5%. Kod samo jedne pacijentice učinjena je ciljana ekstirpacija endometrioti čnih i adenomiotičnih čvorova, no to je u korelaciji s činjenicom da je u svega 22 bolesnice sumnja na adenomiozu postavljena prije operacije.



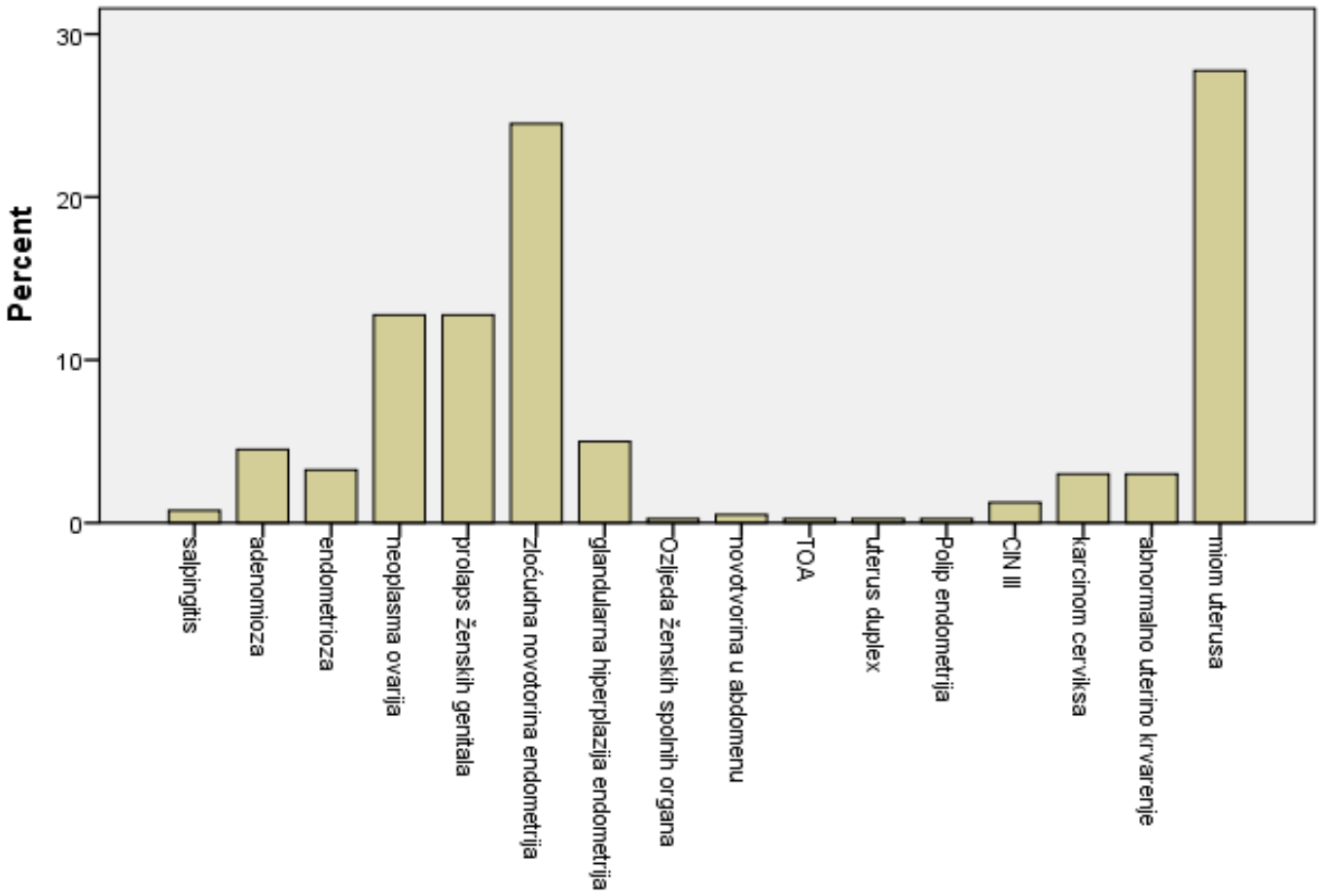
Slika 1. Najčešći tip operacije koji je proveden u pacijentica kod kojih je nađena adenomioza

Na prisutnost adenomioze posumnjalo se kod 22 bolesnice, odnosno tek 5,5%, dok u njih 378 nije bila postavljena sumnja. Na to se veže i podatak kako je adenomioza bila glavna ili bar jedna od indikacija za operaciju u 5% slučajeva ili u 20 žena. Ostalih 95% upućeno je na operaciju iz drugih razloga.



Slika 2. Sumnja na adenomiozu prije operacije

Koji su to drugi razlozi, grafički je prikazano na Slici 3. Najčešća indikacija je bila miom uterusa i to kod 111 žena što čini gotovo 30% svih indikacija. Sljedeća po učestalosti indikacija je zloćudna novotvorina endometrija koja je bila prisutna u 24,5% pacijentica, a nakon nje, najčešće indikacije su prolaps ženskih genitala te tumori jajnika. Endometrioza je bila indikacija za operaciju kod 3.3% bolesnica, a adenomioza bila je glavna indikacija u 4,5% slučajeva, tj. kod 18 žena. U skupini čija je indikacija bila abnormalna uterina krvarenja, konačna dijagnoza nije bila postavljena prije operacije, a u 50% tih žena je na PHD-u kao uzrok tih krvarenja pronađena jedino adenomioza, dok je kod ostalih to uglavnom bila kombinacija mioma i adenomioze.

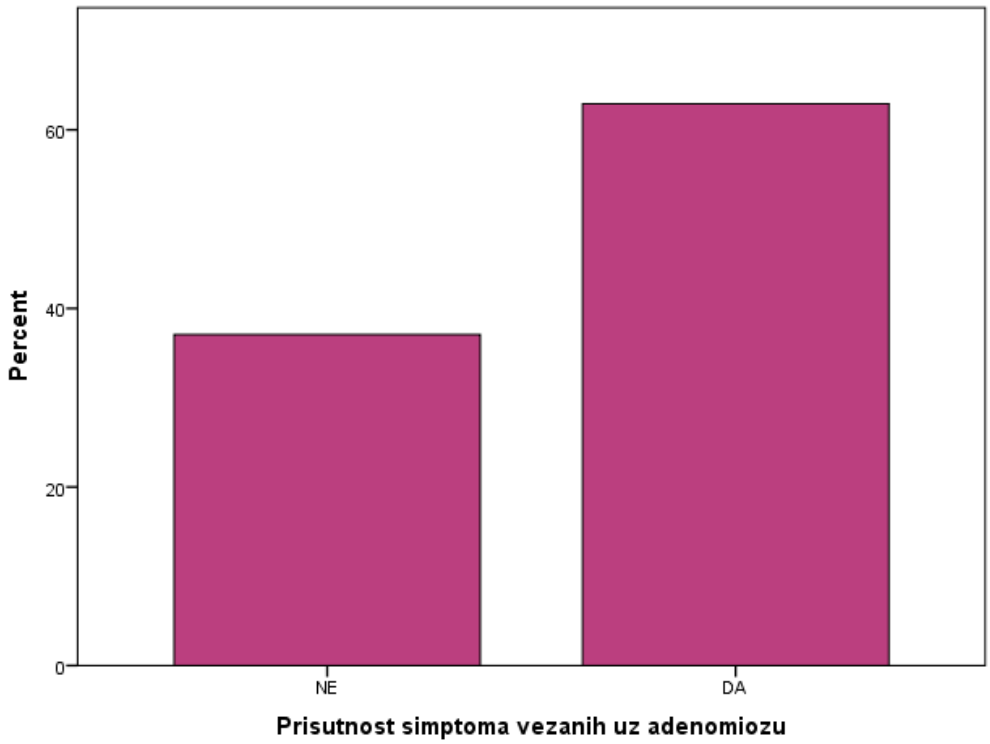


Slika 3. Najčešće indikacije za operaciju kod bolesnica s adenomiozom

Bolesnica kod kojih je patohistološkom analizom nađena jedino adenomioza bilo je 7,8% (31 bolesnica). Najčešća popratna dijagnoza nađena kod čak 222 (55,5%) bolesnice bio je miom, zatim adenokarcinom endometrija s učestalošću od 24,3%, te hiperplazija endometrija koja je nađena u 23 bolesnice (5.8%). Endometrioza je u ovom uzorku bolesnica nađena 43 puta (10,8%) što endometriozu čini trećim najčešćim nalazom na patohistologiji u pacijentica s adenomiozom.

Unatoč tome što se na adenomiozu kod ovih pacijentica uglavnom nije sumnjalo pri obradi, više od polovice ih je imalo simptome vezane uz adenomiozu. Jasni anamnestički podaci o prisutnosti

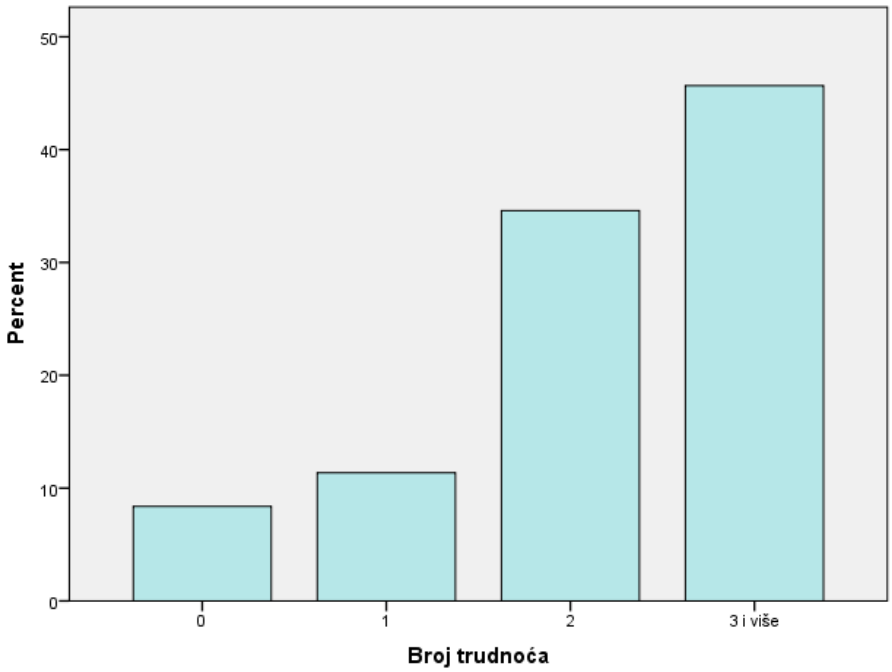
simptoma bili su dostupni za 329 žena. Od njih, čak 62,9% navodi jedan ili više simptoma koji se mogu povezati s adenomiozom.



Slika 4. Postotak pacijentica s prisutnim simptomima koji se najčešće povezuju s adenomiozom

Za 327 bolesnica u dokumentaciji je naveden podatak o postojanu simptoma vezanih uz adenomiozu. Najčešći simptom bila je metroragija, prisutna u 37,6% žena te menoragija u 16,5%. Menometroragija je bila prisutna u 11,3% žena, a dismenoreja 13,7%. Nešto su rjeđi poremećaji menstrualnog ciklusa pri čemu se polimenoreja javlja u 2,4% pacijentica, oligomenoreja u 1,5%, a amenoreja nije zabilježena u anamnestičkim podacima.

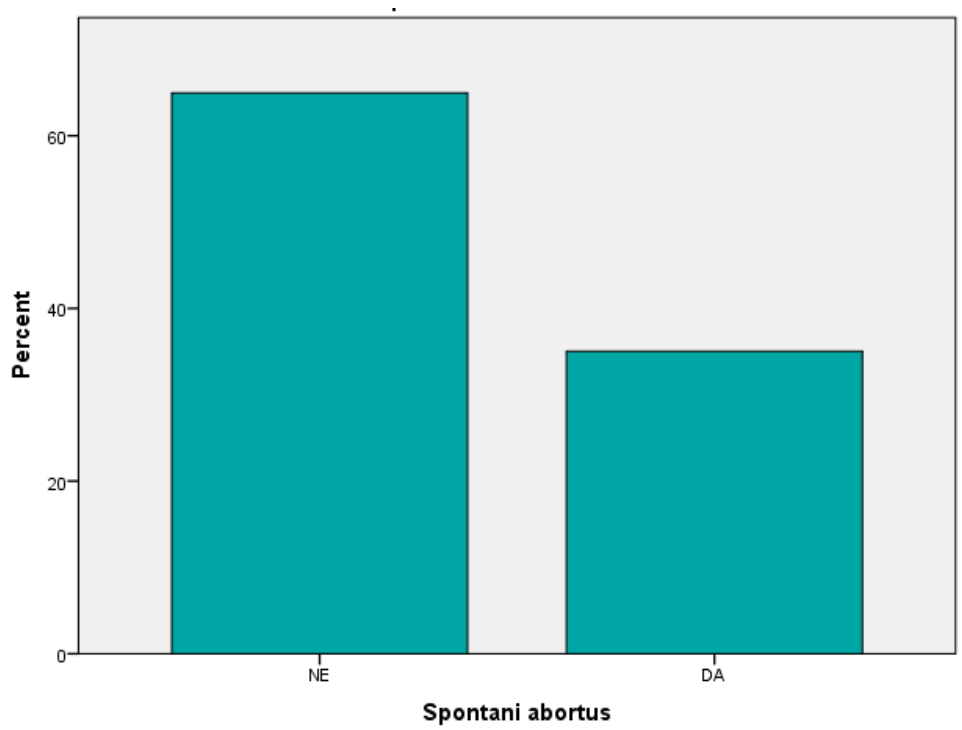
Reprodukcijske karakteristike bolesnica obrađene su kroz učestalost poroda, pobačaja, opstetričkih komplikacija te pokušajima liječenja neplodnosti i rezultatima, ako je takvo liječenje bilo provedeno. Podaci o trudnoćama bili su dostupni za 370 od 400 pacijentica. U tom uzorku, najveći broj pacijentica je imao tri i više trudnoća, njih 169 što čini 45,7%, dvije trudnoće je imalo 128 pacijentica, odnosno 34,6%. Deset pacijentica imalo je više od 7 trudnoća, a najveći broj trudnoća bio je 12 kod jedne pacijentice te 11 kod druge.



Slika 5. Broj trudnoća u pacijentica s adenomiozom

Kod 8,4% žena nije zabilježena niti jedna trudnoća, a u ukupno 9 žena provedeni su postupci liječenja neplodnosti od kojih niti jedan nije rezultirao trudnoćom. Kada pogledamo raspodjelu po broju poroda, situacija je nešto drugačija. Podaci o broju poroda nisu bili dostupni za 12 žena. Ostatak od 388 žena u najvećem broju slučajeva (51,5%) imalo je dva poroda. Postotak žena koje nisu niti jednom rodile je 13,7% (53 žene), jednom je rodilo njih 18,8% (73), a tri ili više puta rodile su 62 žene, tj.16%.

Podaci o broju spontanih pobačaja bili su dostupni za 371 ženu od kojih je jedan ili više spontanih pobačaja imalo 35% žena. Pri tome ih je najviše imalo jedan pobačaj – 71 žena što čini 19,1%, dva su imale 44 žene (11,9%), tri ili više je imalo 15 žena pri čemu je najveći zabilježeni broj pobačaja 7.



Slika 6. Postotak spontanih pobačaja u žena s adenomiozom

Najčešća zabilježena komplikacija pri porodu je carski rez. Učestalost carskih rezova u ovoj populaciji je 9,2%, odnosno 31 porod od ukupno 335 bolesnica koje su barem jednom rađale. Ukupan broj carskih rezova na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u navedenom razdoblju iznosi 6196 što čini 24,27% svih poroda (ukupno 25519 poroda) u istom razdoblju. Kod jedne bolesnice porod je dovršen vakuum ekstrakcijom, a kod druge je, zbog prevelikog gubitka krvi, učinjena nadoknada transfuzijom krvnih pripravaka.

5. Rasprava

Rasprava o adenomiozi kao o jednom od razloga neplodnosti vodi se tek odnedavno. Istraživanja su dosad, s obzirom na prirodu bolesti, učinjena s nedostatnim brojem bolesnica. Međutim, činjenica je da je adenomioza ipak stavljena u fokus znanstvenika i liječnika koji se bave neplodnošću te je perspektiva iz koje se ta bolest dugo vremena promatrala ponešto promijenjena. Sada se sve više doživljava kao stanje od kojeg pate i mlađe bolesnice, a sve je izvjesnije kako pritom ometa i njihov reprodukcijski ishod. Rezultati ovog istraživanja daju naslutiti da se adenomioza, barem u našim okvirima, i dalje promatra u svjetlu bolesti koja je češće popratni nalaz nego primarna dijagnoza što dokazuje činjenica da je 95% žena iz obrađenog uzorka na operaciju upućeno iz nekog drugog razloga (u većini slučajeva je to bio jedan ili više mioma uterusa). Ipak, u 5% žena se prije operacije ultrazvučno posumnjalo na prisutnost adenomioze, no magnetska rezonanca nije rađena. Najveći udio pacijentica prezentirao se sa simptomom nepravilnih uterinih krvarenja, prvenstveno metroragijom, a u 50% pacijentica čija je indikacija za operaciju bila abnormalna uterina krvarenja, na PHD-u je pronađena jedino adenomioza. U prilog tome govori i dob ispitanica. Medijan dobi pacijentica s dijagnozom adenomioze u ovom je radu 55 što odgovara prosjeku godina u kojima se do sada uvijek dijagnosticirala ova bolest. Naime, kako u svom radu objašnjavaju Naftalin i sur.[4], u nešto starijim istraživanjima (Bird i sur., 1972) adenomioza je u velikoj većini slučajeva dijagnosticirana upravo u dobi između 40 i 50 godina. Ipak, Bergholt i sur. su ne tako davno pokazali da se adenomioza ne razvija nužno u starijoj dobi. Međutim, Bergholt, kao i Vercellini i Weiss svoje zaključke o povezanosti adenomioze s dobi temelje na nalazima nakon histerektomije, što opet sužava raspon dobi za postavljanje dijagnoze. U novijim istraživanjima koja zaključke temelje na ultrazvučnim nalazima u žena koje nisu histerektomirane,

medijan dobi se pomiče prema tridesetim godinama. Tako je u istraživanju koje su proveli Naftalin i sur.[4], 65,6% žena s adenomiozom dijagnosticirano u dobi ispod 45 godina, dok je u Bergholtovoj studiji, desetak godina ranije, njih samo 31,2% sa manje od 45 godina. Na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, udio žena u obrađenom uzorku kojima je dijagnoza adenomioze postavljenja prije 45. godine života je 13% što pokazuje kako se u našim okvirima adenomioza još uvijek doživljava kao bolest starije i srednje životne dobi.

Chih-Ching Yeh i sur.[14] u svojem su kohortnom istraživanju povezali adenomiozu s većom pojavnošću nekih vrsta raka. Odabrali su pacijentice kod kojih su rak i adenomioza dijagnosticirani u roku od 6 mjeseci. Tako su našli da je učestalost karcinoma endometrija kod tih pacijentica 64,47%, karcinoma cerviksa 84,21% te jajnika 52,94%. Podaci koji su prikupljeni obradom pacijentica s KBC-a Zagreb također daju naslutiti povezanost adenomioze s nekim vrstama karcinoma. Slična raspodjela učestalosti nekih karcinoma u našem uzorku vidljiva je već iz indikacija zbog kojih su pacijentice poslane na operaciju. Iako je u našem uzorku na prvom mjestu ipak dobroćudna dijagnoza mioma uterusa, ako se usredotočimo na maligne dijagnoze, najčešća je karcinom endometrija, a nakon njega slijedi prolaps ženskih genitala te tumori ovarija. Potvrđuje to i nalaz na patohistološkoj analizi gdje miom također zauzima prvo mjesto po učestalosti (55,5%) no, zloćudna novotvorina endometrija je najčešća maligna dijagnoza kod pacijentica s adenomiozom u postotku od 24,5%. Karcinom cerviksa pronađen je u ukupno 2,75%, a neoplazma ovarija u 6,8%.

Još uvijek je sporno jesu li adenomioza i endometrioza povezane ili zasebne bolesti. Generalno se vjeruje kako su te bolesti povezane s obzirom na to da ih odlikuje zajednička karakteristika pronalaska ektopičnih endometralnih stanica i strome, međutim o tome nema čvrstih dokaza. Pogotovo danas kada su otkriveni različiti oblici adenomioze od kojih su neki vrlo suptilni (samo

zadebljanje junkcijske zone) stoga je teško odrediti točnu povezanost. U literaturi se ističe kako je povezanost izrazito ovisna o načinu istraživanja, a točni kriteriji sistematizacije same adenomioze još nisu utvrđeni.[13] U uzorku prikupljenih pacijentica na KBC-u Zagreb, endometrioza je bila indikacija za operaciju kod 3,3% posto pacijentica, a na PHD-u je endometrioza pronađena u 10,8% pacijentica s adenomiozom. Istraživanje koje su proveli Leyendecker i sur.[23] temelji se na nalazu magnetske rezonance u pacijentica koje su odabrali na osnovu patoloških nalaza transvaginalnog ultrazvuka. Učestalost endometrioze u žena s adenomiozom ovisi o kriteriju postavljenom za pozitivan nalaza adenomioze na MR. Najuži kriterij predstavljao je promjer junkcijske zone koji je veći ili jednak 12 mm. Po tom kriteriju, prisutnost endometrioze u bolesnica s adenomiozom pacijentica iznosi 78,6%, dok prisutnost adenomioze u bolesnica s endometriozom iznosi 58,9%.[23] Ovdje je važno uzeti u obzir način postavljanja sumnje na endometriozu, odnosno adenomiozu. Dok se u navedenim istraživanjima, endometrioza dijagnosticirala slikovnim tehnikama ili se barem tako postavila sumnja, u našem se uzorku radi isključivo o patohistološki potvrđenim dijagnozama. U samo malom broju slučajeva (3,3%), bolesnica je na operaciju bila upućena radi endometrioze stoga patolog u svim ostalim slučajevima nije tražio prisutnost endometrioze te je unatoč tome bila prisutna u više od 10% uzoraka. Moguće je stoga da bi, kada bismo ciljano tražili povezanost tih dviju bolesti, učestalost bila mnogo veća.

Reproduktivne karakteristike pacijentica bilo je teško detaljno i precizno obraditi zbog nedostatka anamnestičkih podataka. Međutim, iz prikupljenih podataka vidljivo je kako je više od 90% pacijentica imalo barem jednu trudnoću. Niti jednom nije bilo trudno 8,4%, odnosno ukupno 31 pacijentica. Unutar tog uzorka, 6 je pacijentica za koje sa sigurnošću možemo reći iz

dokumentacije da su infertilne te da su bile podvrgnute nekim postupcima liječenja infertiliteta. Pet pacijentica podvrgnuto je višestrukim pokušajima inseminacije te *in vitro* fertilizacije, a kod jedne je izvedena samo laparoskopska salpingoovarioliza. Konačni ishod je kod svih ovih pacijentica bio negativan, tj. one nikada nisu zatrudnjele. U ovom uzorku žena koje nisu imale niti jednu trudnoću, 8 je pacijentica imalo endometriozu, a kod njih 4 je sumnja na adenomiozu bila postavljena i prije operacije. Dvije su pacijentice u postupku liječenja neplodnosti podvrgnute operaciji resekcije adenomiotičnih i endometriotičnih žarišta. Niti taj postupak nije rezultirao uspjehom po pitanju postizanja trudnoće. Osim žena koje nisu nisi jednom zatrudnjele, još su tri žene iz uzorka bile dijagnosticirane kao neplodne. Od kojih je jedna imala tri trudnoće i sve su rezultirale spontanim pobačajem, jedna žena je bila trudna samo jednom, no nikada nije došlo do poroda, a za jednu nema podataka o trudnoćama, ali je evidentno da je bila u postupku liječenja infertiliteta na Klinici. Niti jedan pokušaj liječenja infertiliteta u obrađenom uzorku nije bio uspješan. Prema rezultatima studije provedene u Japanu, stopa trudnoća kod žena s adenomiozom koje su bile u postupku asistirane reprodukcije bila je 41,7%. Uzorak je bio veličine 535 žena od kojih je 295 žena bilo u postupku asistirane reprodukcije, dok je ostatak od 240 pacijentica primio samo uobičajenu terapiju za neplodnost. U prvoj skupini postotak postignutih trudnoća bio je 44.4%, dok je u skupini koje nisu bile podvrgnute postupcima asistirane reprodukcije bio 37,5%. Ovi se rezultati poklapaju s rezultatima sličnih studija, a pokazuju da terapija neplodnosti kod pacijentica s adenomiozom ima smisla jer je stopa postignutih trudnoća ipak između 40% i 50% čak i sa samo medikamentoznom terapijom neplodnosti.[17]

Postotak spontanih pobačaja u ovoj grupi pacijentica iznosi 35%. U općoj populaciji iznosi 10 – 15% kliničkih trudnoća završava spontanim pobačajem, što pobačaje čini značajno češćima kod žena s adenomiozom. U studiji koju su proveli Levgur i sur.[21] postotak spontanih pobačaja u

skupini žena kod kojih je na patohistološkim uzorcima nađena jedino adenomioza iznosio je, slično kao i u našem uzorku, 35,3%, a u skupini pacijentica koje su imale adenomiozu i miom, postotak spontanih pobačaja iznosio je 31,6%. Spontane pobačaje imalo je 25% žena kod kojih nije pronađena niti adenomioza niti miom. Iz ovih se podataka može zaključiti kako adenomioza povećava učestalost spontanih pobačaja. Tri se pacijentice u našem uzorku ističu brojem pobačaja većim od pet, a najveći broj spontanih pobačaja imala je jedna pacijentica te on iznosi 7. Ista ta pacijentica zatrudnjela je 9 puta, a u njezinoj dokumentaciji nema podatka je li ikad bila obrađivana ili liječena zbog učestalih abortusa. Kod dvije je pacijentice dijagnosticirana izvanmaternična trudnoća . Kod jedne je pacijentice izvanmaternična trudnoća dijagnosticirana čak dva puta, a uz to imala je još i tri spontana pobačaja čija etiologija nije utvrđena.

Mocihimaru i sur.[22] istraživali su povezanost adenomioze s lošijim ishodima trudnoće. Oni su u svojem istraživanju slučajeva i kontrola adenomiozu povezali sa značajno višim postotkom prijevremenih porođaja nego u kontrola (41,7% naspram 12,5%), preranom rupturom plodovih ovoja (19,4% naspram 4,2%), nepravilnih položaja čeda *in utero* (27,8% naspram 8,3%). Također, pronašli su i statistički značajno učestalije carske rezove kod pacijentica s adenomiozom 58,3% dok je kod kontrolne skupina učestalost carskih rezova bila 24,3% (OR 4.5, CI 2,1–9,7, P<0,001). U najvećem broju slučajeva, indikacija za carski rez bio je nepravilan položaj čeda što se može povezati s povećanjem maternice zbog adenomioze. Učestalost carskih rezova u populaciji pacijentica s adenomiozom na KBC-u Zagreb bila je 9,2%, dok je učestalost među bolesnicama koje nemaju adenomiozu iznosila 24,3%. Manjkavost dostupnih anamnestičkih podataka o tijeku porođaja mogla bi biti razlog ovakvoj razlici u rezultatima.

6. Zaključak

Adenomioza je u našim okvirima još uvijek uglavnom promatrana kao bolest srednje i starije dobi te se u većini slučajeva dijagnosticira na histerektomiranim pacijenticama. Međutim, na adenomiozu bi bilo uputno posumnjati i kod mlađih pacijentica koje imaju neredovite, bolne cikluse često s obilnim krvarenjima. Posebno zabrinjava da su kod ovih bolesnica pobačaji češći nego u općoj populaciji te se bolest povezuje s učestalim implantacijskim neuspjesima nakon postupaka umjetne oplodnje koji su sve češći. Dijagnoza se danas sve više postavlja slikovnim tehnikama (UZV, MR) iako se na preciznim kriterijima za dijagnozu još uvijek radi. Zbog nedostatka jasnih dijagnostičkih kriterija, prisutna je određena diskrepancija u učestalosti adenomioze i njezinih posljedica u literaturi što posebno ovisi o tome je li dijagnoza postavljena slikovnim metodama ili patohistološki. Ono što se na ultrazvuku ili MR-u proglasi adenomiozom, ne mora nužno imati patohistološku potvrdu dijagnoze. S obzirom na to da se svi podaci u ovom radu odnose na patohistološki potvrđene dijagnoze, nije neobično da neki podatci odudaraju od podataka prikazanih u literaturi koji su uglavnom prikupljeni slikovnim metodama te samim tim imaju veću učestalost.

6. Zahvale

Prije svega, želim se zahvaliti svojoj mentorici dr.sc. Maji Banović na srdačnoj pomoći te svom vremenu, trudu i razumijevanju uloženom u izradu ovog diplomskog rada. Neizmjerno hvala mojim prijateljima, prijateljicama i partneru bez kojih ne mogu niti zamisliti studiranje na ovom fakultetu - vi ste duša mojih studentskih dana i svaki uspon i pad ne bi bio isti bez vas.

Bez prijatelja studiranje ne mogu zamisliti, ali bez roditelja ne bi bilo moguće. I zato najveća hvala mojim roditeljima Suzani i Draženu na bezuvjetnoj ljubavi i pruženoj potpori od prvih školskoj klupa pa do danas i bratu Davidu, najboljem lijeku protiv stresa kojeg sam mogla imati.

7. Literatura

1. Saremi A et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reproductive BioMedicine Online (2014)
2. Alabiso G, Alio L, Arena S et al. Adenomyosis: What the Patient Needs, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2016), doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.017.
3. Vannuccini V et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms, Reproductive BioMedicine Online (2017), doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
4. J. Naftalin, W. Hoo, K. Pateman, D. Mavrelos, T. Holland, and D. Jurkovic, How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic
5. Grace Younes, Togas Tulandi, Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: a Systematic Review, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017) http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.014.
6. Dimitrios Mavrelos, Tom K Holland, Oliver O'Donovan, Mohamed Khalil, George Ploumpids et al., The impact of adenomyosis on the outcome of IVF–embryo transfer, Reproductive BioMedicine Online (2017), http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.026.
7. J. M. Puente, A. Fabris1, J. Patel1, A. Patel1, M. Cerrillo et. al, Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease
8. Nilima G. Sawke, Gopal Krishna Sawke, and Hanisha Jain, Histopathology findings in patients presenting with menorrhagia: A study of 100 hysterectomy specimen
9. Bergholt T, Eriksen L, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy.

10. Bird C, McElin T, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited
11. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T et al., Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics.
12. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, et al., Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN).
13. Philippe R. Koninckx, Anastasia Ussia, Errico Zupi, Victor Gomel, The Association of Endometriosis and Adenomyosis: Vast Literature but Scant Conclusive Data., The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2018), https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.03.012.
14. Chih-Ching Yeh, Fu-Hsiung Su, Chii-Ruey Tzeng, Chih-Hsin Muo, Wen-Chang Wang , Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study
15. Maria Rosa Maduro, PhD, News on Adenomyosis, Reproductive Sciences 2018, Vol. 25(4) 469-470
16. Taina ´ Pezzin Rocha, MD, Marina Paula Andres, MD , Giuliano Moyse ´s Borrelli, MD, and Mauricio Simo ˜es Abra ˜o, MD, Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options, Reproductive Sciences 1-7
17. Hiroshi Tamura,[1] Hiroshi Kishi, [2] Mari Kitade, [3] Mikiko Asai-Sato, [4] Atsushi Tanaka,et al , Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan
18. Tasuku Harada, MD, PhD, DMSci,[*] Yin Mon Khine, MB, BS,[†] Apostolos Kaponis, MD, PhD,[‡] Theocharis Nikellis, MD,[§] George Decavalas, MD, PhD,[‖] and Fuminori Taniguchi, MD, PhD, The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility

19. Paola Vigano, Ph.D.,a Laura Corti, Ph.D.,a and Nicola Berlanda, M.D., Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis
20. YoheiKishiM.D. MakiYabutaM.D. FumiakiTaniguchiM.D., Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility?
21. MICHAEL LEVGUR, MD, MARIA A. ABADI, MD, AND ANDREW TUCKER, MD, Adenomyosis: Symptoms, Histology, and Pregnancy Terminations
22. Aya Mochimaru1, Shigeru Aoki1, Mari S. Oba2, Kentaro Kurasawa1, Tsuneo Takahashi1 and Fumiki Hirahara3, Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement
23. G. Leyendecker, A. Bilgicyildirim, M. Inacker, T. Stalf, P. Huppert, G. Mall, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study
24. Yasuo OTSUBO, Masato NISHIDA, Yuko ARAI, Ryota ICHIKAWA, TANEICHI and Miyako SAKANAKA, Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis

8. Životopis

Rođena sam 19. listopada, 1993. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu završila sam u Karlovcu. Maturirala sam 2012. godine u Gimnaziji Karlovac s odličnim uspjehom te iste godine upisala Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta, nekoliko sam godina sudjelovala u organizaciji studentskog kongresa CROSS te aktivno sudjelovala u Danima zdravstvenih karijera koju organizira Hrvatsko društvo mladih liječnika. Sudjelovala sam u javnozdravstvenim akcijama koje se održavaju u sklopu kongresa Štamparovi dani u Požeško-slavonskoj županiji. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu pete godine studija.

Osim aktivnosti vezanih uz fakultet, više sam godina radila u organizaciji filmskog festivala ,,Four River Film Festival" u Karlovcu kao voditeljica Media sekcije te sam nakon pete godine studija radila na glazbenom festivalu u Puli kao djelatnik prve medicinske pomoći.