Uzroci i liječenja abnormalnih krvarenja iz maternice

Marković, Daria

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:479700

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

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Daria Marković

Uzroci i liječenja abnormalnih krvarenja iz maternice

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Daria Marković

Uzroci i liječenja abnormalnih krvarenja iz maternice

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Petrova 13, pod vodstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

AMH - antimüllerov hormon

AUB - abnormalna krvarenja iz maternice (engl. *abnormal uterine bleeding*)

AVM - arterijsko venske malformacije

BTB - probojno krvarenje (engl. *breaktrough bleeding*)

COX-I - inhibitori ciklooksigenaze

DDAVP - dezmopresin acetat

E1 - estron

E2 - estradiol

EBAF - engl. *endometrial bleeding-associated factor*

ERα - estrogenski receptor α

ET-1 - endotelin-1

FGF - faktor rasta fibroblasta (engl. *fibroblast growth factor*)

FIGO - svjetska udruga ginekologa i opstetričara (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*)

FSH - folikulostimulirajući hormon

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

HIFU - engl. *high-intensity focused ultrasound*

HMB - preobilna krvarenja (engl. *heavy menstrual bleeding*)

IGF-1 - engl. *insulin like growth factor*

IL-1 (8) - interleukin-1 (8)

i.m. - intramuskularno

IMB - intermenstruacijsko krvarenje (engl. *intermenstrual bleeding*)

KOK - kombinirana oralna kontracepcija

LEFTY - engl. *left-right determination factors*

LH - luteotropni hormon

LNG-IUS - intrauterini sustav sa levonorgestrelom

LOOP - engl. *luteal out-of-phase*

MMP - matriks metaloproteinaze

MOMP - monoklonsko antitijelo protiv glavnih proteina vanjske membrane

MR - magnetska rezonancija

NF-kB - nuklearni (jezgrin) čimbenik kapa B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

NKM - nenormalna krvarenja iz maternice

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi

P4 - progesteron

P4RA - progesteronski receptor A

PA - aktivatori plazminogena

PAEC - *engl.Progesterone-Receptor Modulator- Associated Endometrial Changes*

PAI - inhibitori plazminogena

PALM-COEIN – akronim klasifikacije nenormalnih krvarenja iz maternice

PCOS - sindrom policističnih jajnika

PGI2 - prostaciklin I2

PgE2R - receptori za prostraglandin E2

PGF2α (E2) - prostaglandin F2α, E2

SPRM - selektivni modulatori progesteronskih receptora

TA - traneksamična kiselina (*engl. tranexamic acid*)

TGF-β - transformirajući čimbenika rasta beta (engl.*transforming growth factor β*)

TIMPS - tkivni inhibitori MMP

TNF-α - čimbenika nekroze tumora α (engl. *tumor necrosis factor α*)

UPA - ulipristal acetat

VEGF - engl. *vascular endothelial growth factor*

vWF - von Willebrandov faktor

SADRŽAJ

SAŽETAK I

SUMMARY II

UVOD 1

1. FIZIOLOGIJA MENSTRUACIJE 2

1.1. Građa maternice 2

1.2. Menstruacija 3

1.3. Hemostaza 4

1.4. Regeneracija 5

2. PATOFIZIOLOGIJA ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE 5

3. FIGO KLASIFIKACIJA ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE 6

3.1. Parametri normalne i nenormalne menstruacije 7

3.1.1. Akutno krvarenje 8

3.1.2. Kronično krvarenje 8

3.1.3. Preobilno krvarenje (engl. *Heavy menstrual bleeding* - HMB) 8

3.1.4. Intermenstruacijsko krvarenje (engl. Intermenstrual bleeding - IMB) 9

3.1.5. Probojno krvarenje (engl. *Breaktrough bleeding* - BTB) 9

4. UZROCI ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE 9

4.1. PALM COEIN klasifikacijski sustav abnormalnih krvarenja iz maternice 10

4.1.1. Polipi (AUB-P) 10

4.1.2. Adenomioza (AUB-A) 11

4.1.3. Leiomiomi (AUB-L) 12

4.1.4. Malignost i hiperplazija (AUB–M) 13

4.1.5. Koagulopatije (AUB-C) 14

4.1.6. Ovulacijski poremećaji (AUB-O) 14

4.1.7. Endometrijski poremećaji (AUB-E) 15

4.1.8. Jatrogeni uzroci (AUB-I) 16

4.1.9. Neklasificirani uzroci (AUB-N) 17

5. LIJEČENJE ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE 18

5.1. Opće mjere liječenja 19

5.2. Medikamentno liječenje 19

5.2.1. Kombinirani estrogensko-progesteronski preparati (KOK) 20

5.2.2. Progestagenski preparati……..20

5.2.3. Estrogenski preparati 22

5.2.4. Androgeni preparati 22

5.2.5. Analozi gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH analozi) 23

5.2.6. Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM) 23

5.2.7. Inhibitori aromataze 24

5.2.8. Inhibitori ciklooksigenaze (COX-I) 24

5.2.9. Antifibrinolitici 25

5.2.10. Dezmopresin acetat (DDAVP) 25

5.3. Kirurško liječenje 26

5.3.1. Kiretaža endometrija 26

5.3.2. Ablacija endometrija 26

5.3.3. Histerektomija 27

5.3.4. Ostali (poštedni) kirurški zahvati 27

6. TERAPIJSKI PROTOKOL LIJEČENJA AKUTNIH NKM 28

7. TERAPIJSKI PROTOKOL LIJEČENJA HMB 31

8. ZAKLJUČAK 32

9. ZAHVALE 33

10. LITERATURA 34

11. ŽIVOTOPIS 41

SAŽETAK

Naslov rada: Uzroci i liječenja abnormalnih krvarenja iz maternice
Autor: Daria Marković

Abnormalna (nenormalna) krvarenja iz maternice (NKM) su jedan od najčešćih razloga zbog kojeg žene traže liječničku pomoć. Procjenjuje se da će otprilike 30% žena u nekom periodu svog života doživjeti abnormalno krvarenje iz maternice (engl. *abnormal uterine bleeding – AUB*). Uz to što imaju negativan utjecaj na kvalitetu života žena, NKM predstavljaju i veliko financijsko opterećenje zdravstvenog sustava.

S obzirom na mnogobrojnost uzroka abnormalnih krvarenja iz maternice, dotadašnji termini kojima ih se pokušalo definirati (menoragije, menometroragije, metroragije, disfunkcionalno krvarenje iz maternice, itd) bili su zbunjujući i neprecizni. Iz tog razloga, Svjetska udruga ginekologa i opstetričara (FIGO) stvorila je novu standardiziranu klasifikaciju utemeljenu na uzrocima i kliničkoj praksi. Ona je određena akronimom PALM-COEIN prema prvim slovima uzroka poremećaja te je njome omogućeno razdvajanje strukturnih (PALM) i nestrukturnih (COEIN) NKM te prikaz više istovremenih uzroka.

Liječenje NKM će primarno ovisiti o hitnosti (obilnost NKM i hemodinamska stabilnost žene), uzrocima, dobi i reprodukcijskim željama žene. Kao prva linije liječenja, preporuča se primjena medikamentne terapije poput kombiniranih oralnih kontraceptiva ili intrauterinog sustava s levonorgestrelom (LNG-IUS). Kirurško je liječenje rezervirano za ona NKM koja su refraktorna na bilo koju medikamentnu terapiju i ozbiljnije ugrožavaju zdravlje ili život žene, te u onih pacijentica koje nemaju želja za daljnjom reprodukcijom.

Ključne riječi: abnormalna krvarenja maternice, PALM-COEIN, FIGO, kombinirani oralni kontraceptivi, LNG-IUS, kirurško liječenje.

SUMMARY

Title: Causes and treatment of abnormal uterine bleeding
Author: Daria Marković

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common reasons for women to seek medical care. Approximately 30% of women will experience abnormal uterine bleeding during their lifetime. AUB has a negative impact on the quality of life and represents a major financial burden for the health system.

Historically a lot of terms were used in connection AUB (such as menorrhagia, menometrorrhagia, metrorrhagia, dysfunctional uterine bleeding, etc.). None of them could be related to certain etiology or further clinical work-up. Therefore, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has developed a new standardized classification based on the etiology and clinical practice. It is called PALM-COEIN – the name was derived from the acronym using the first letters of the causes of the AUB. This classification makes it possible to differentiate structural (PALM) and non- structural (COEIN) causes of AUB. Simultaneous etiologies are also incorporated in the aforementioned classification.

Treatment of AUB primarily depends on the urgency (abundance of AUB and hemodynamic stability). Etiology, age and reproductive wishes are also taken into account. First line of treatment is medical therapy usually consisting of combined oral contraceptives or levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). Surgical treatment is reserved for AUB that is either unresponsive to medical therapy or seriously endangers the health of patients. Patient that desires no further reproduction is also a candidate for surgical treatment

Key words: Abnormal uterine bleeding, PALM-COEIN, FIGO, combined oral contraceptives, LNG-IUS, surgical treatment.

UVOD

Abnormalna (nenormalna) krvarenja iz maternice – NKM (engl. *abnormal uterine bleeding* – AUB) veoma su bitan klinički entitet te predstavljaju najučestaliji problem u ginekološkoj kliničkoj praksi. U reprodukcijskom razdoblju otprilike 30% žena doživi sporadična ili česta NKM, dok je u perimenopauzi taj postotak još i veći te iznosi oko 50% [1].

NKM imaju velik utjecaj ne samo na kvalitetu života žene, koja je izrazito smanjena zbog učestalog gubitka krvi, bolova, smanjenog seksualnog zdravlja i produktivnosti, već i na učestalost korištenja zdravstvenih usluga te time i na povećanje direktnog i indirektnog troška unutar zdravstvenog sustava [2].

Kroz povijest, korišteni su različiti termini (menoragija, menometroragija, metroragija, disfunkcionalno krvarenje iz maternice, polimenoreja, oligomenoreja) kojima se pokušavalo opisati simptome i uzroke NKM, no s obzirom na to da je terminologija varirala među različitim zemljama pa čak i između samih stručnjaka, to je dovelo do negativnog utjecaja na kliničku primjenu i istraživanja te do nemogućnosti korektne znanstvene analize i usporedbe. Upravo je iz tog razloga, Svjetska udruga ginekologa i opstetričara (engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO) 2004. godine utemeljila „Menstrual Disorders Working Group“ u kojoj su stručnjaci na temelju dugogodišnje analize dotadašnjeg nazivlja stvorili pretpostavke za novu klasifikaciju i terminologiju NKM-a. Ova se klasifikacija temelji na uzrocima, kliničkoj praksi, ali i na engleskom jeziku, te je određena akronimom PALM-COEIN, prema prvim slovima uzroka poremećaja, kojim je omogućeno razdvajanje strukturnih i nestrukturnih NKM te prikaz više istovremenih uzroka. PALM skupinu (polip, adenomioza, leiomiomi, malignost i hiperplazija) čine strukturni poremećaji koji se dijagnosticiraju vizualno ili patohistološki, a COEIN (koagulopatije, anovulacije, endometrijski, jatrogeni te neodređeni uzroci) skupinu čine nestrukturni poremećaji kojima su uglavnom objedinjeni uzroci disfunkcijskih krvarenja [3]. Ovim načinom klasifikacije nenormalnih krvarenja iz maternice omogućeno je precizno označavanje više mogućih uzroka, kao i načina, te obilnosti krvarenja. FIGO je preporučio globalno prihvaćanje ove klasifikacije i nazivlja u roku od 2 godine [1].

1. FIZIOLOGIJA MENSTRUACIJE

Kako bi se uopće moglo definirati abnormalna krvarenja iz maternice, potrebno je shvatiti normalan menstruacijski ciklus, parametre koji ga određuju te definirati ključne čimbenike normalnog odvijanje menstruacijskog ciklus.
U normalnom ciklusu postoji pravilnost u odljuštenju i odbacivanju endometrija menstruacijom. Ta pravilnost ograničava trajanje i obilnost krvarenja.
Histološke osobine endometrija koje dovode do normalne menstruacije su strukturna stabilnost i jednakomjernost promjena endometrija (menstruacijske promjene su istodobne) te sinkrona hemostaza nakon odbacivanja funkcionalnog endometrija [4]. Prema tome, temeljne molekularne i vazoaktivne promjene ključne za normalno odvijanje menstruacijskog ciklusa su enzimska autodigestija endometrija, vazokonstrikcija – ishemija i nekroza, porast fibrinolize i apoptoze, deskvamacija i krvarenje, primarna i sekundarna hemostaza, te angiogeneza i reepitelizacija [1].

1.1. Građa maternice

Razvoj maternice (uterusa) uvjetovan je spajanjem Müllerovih cijevi uz odsustvo antimüllerovog hormona (AMH), a do gubitka primarne pregrade dolazi između 9. i 12. tjedna trudnoće. Počevši od maternične šupljine, slojevi koji ju čine su sluznica (endometrij), mišićni sloj (miometrij) te ju većim dijelom prekriva seroza (perimetrij).

Sam endometrij građen je od 2 sloja: debljeg površnog – funkcionalnog (2/3 debljine) koji priliježe uz šupljinu maternice te tanjeg bazalnog endometrija koji priliježe uz miometrij. Funkcionalni sloj endometrija čine epitel i stroma, te je podložan cikličkim promjenama hormona jajnika, proliferira i sekrecijski se mijenja kako bi omogućio optimalnu implantaciju te, u slučaju izostanka trudnoće, izljuštenje i ponavljanje cjelokupnog ciklusa. Bazalni sloj endometrija čine matične stanice koje omogućuju reepitelizaciju odbačenog funkcionalnog sloja [1]. Važno je istaknuti kako se periferni dijelovi funkcionalnog sloja (istmus, ušća tuba) ne odbacuju za vrijeme menstruacije već aktivno sudjeluju u reepitelizaciji [4].

1.2. Menstruacija

Menstruacija je jedino fiziološko krvarenje iz maternice koje nastaje kao posljedica endogenih cikličkih promjena estrogena i progesterona u slučaju izostanka trudnoće.

Kako bi do nje došlo potrebna je sinkronizacija nekoliko endokrinih sustava koji uključuju hipotalamus (hormon koji otpušta gonadotropine, engl. *gonadotropin-releasing hormone* - GnRH), hipofizu (folikulostimulirajući hormon – FSH), luteotropni hormon - LH), jajnik (sazrijevanje folikula -> ovulacija) te endometrij (izostanak začeća i implantacije) [4].

Početak menstruacije iniciran je padom razine estradiola (E2) i progesterona (P4), čime se potiču različiti sistemski i lokalni mehanizmi koji će unutar nekoliko dana rezultirati odbacivanjem funkcionalnog endometrija, zaustavljanjem krvarenja te naposljetku jednolikom epitelizacijom (Tablica 1) [4, 5].

Pad razine progesterona dovodi do niza biomolekularnih promjena u glandularnom i stromalnom dijelu endometrija koje uključuju destabilizaciju lizosoma, produkciju prostaglandina PGF2α, PGE2, PGI2 i endotelina-1 (ET-1), produkciju interleukina-1 (IL-1) i čimbenika nekroze tumora α (TNF-α), oslobađanje matriks metaloproteinaza (MMP) 1,2,3,7,9,11, povišenje razine aktivatora plazminogena (PA) i smanjenje razine inhibitora plazminogena (PAI), ekspresiju anti transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-β) te LEFTY gena, čija ekspresija dovodi do aktivacije EBAF-a (engl. *endometrial bleeding-associated factor*) a time i do poticanja djelovanje MMP-a [6].

Nedostatak progesterona potiče razgradnju membrane lizosoma i time omogućuje izlazak i aktivaciju litičkih enzima (fosfolipaze i ciklooksigenaze), što će potaknuti sintezu arahidonske kiseline i prostaglandina (dominira produkcija vazokonstrikcijskog PGF2α)[5, 6]. Uz to, istovremeno je smanjena aktivnost enzima 15-hidroksi-prostaglandin dehidrogeneze ključnog enzima za inaktivaciju PGF2α [7].

Iako u endometriju dominira sinteza vazokonstriktora PGF2α, ET-1 i tromboksana, u stromi dolazi do proizvodnje vazodilatacijskog PGE2, a u površnom miometriju vazodilatacijskog PGI2 [8]. Ti su vazoaktivni čimbenici ključni za nastanak vazomotornih promjena u spiralnim arterijama, čijom će vazokonstrikcijom doći do ishemije i nekroze funkcionalnog sloja endometrija te konačno i do njegovog izljuštenja [1, 4, 5, 6].

Porast aktivnosti citokina anti TGF- β (EBAF, LEFTY-A), IL-1, TNF-α, dovodi do snažnog porasta aktivnosti proteolitičkih enzima MMP i pada aktivnosti njihovih tkivnih inhibitora TIMP-S [6]. Porastu aktivnosti MMP doprinosi i promijenjena aktivnost enzima fibrinolitičkog sustava aktivatora i inhibitora plazminogena. Oslobođenje MMP-a ubrzat će razgradnju endometrija, posebno kolagena i fibronektina te laminina. Postoji veliki broj MMP-a, a najmanje su 3 uključene u procese razgradnje specifičnih komponenti ekstracelularnog matriksa endometrijske strome čime će se olakšati ljuštenje ishemičnog funkcionalisa [5].

Tablica 1. Učinci estrogena i progesterona na endometrij (Prema: Šimunić V. i sur. Ginekologija, str. 226, 2001) [4]

UČINCI ESTROGENA NA ENDOMETRIJ	UČINCI PROGESTERONA NA ENDOMETRIJ
Povisuje broj svojih receptora	Smanjuje broj estrogenskih receptora (istodobno smanjuje broj svojih receptora)
Povisuje sintezu DNK i mitoze	Inhibira aromatazu koja pretvara testosteron u estradiol, androstendion u estron
Potiče aktivnost čimbenika rasta	Inducira 17-hidroksisteroid dehidrogenazu koja pretvara E2 u E1
Inhibira IL-6 i time pospješuje epitelizaciju	Inducira sulfotransferazu koja sulfonira estrogene
Povisuje krvni protok	Potiče pretvaranje prostaglandina F2α
	Održava integritet lizosoma
	Održava i regulira aktivnost MMP
	Utječe na aktivnost PAI-1

1.3. Hemostaza

Od trećeg dana menstruacijskog ciklusa raste potreba za pravovremenom lokalnom hemostazom koja će vršiti kontrolu i samoograničenje menstruacijskog krvarenja [7]. U većine tkiva inicijalni proces uključuje primarnu hemostazu formiranjem trombocitnog čepa, no studije formiranja endometrijskog ugruška u životinjskih modela predlažu manju ulogu formiranja trombocitnog čepa u zaustavljanju menstruacijskog krvarenja, a daleko veću i dominantniju ulogu lokalne vazokonstrikcije spiralnih arterija endometrija, nastalu pod utjecajem tromboksana, endotelina-1 i prostaglandina F2α, kao ključnog faktora u osiguravanju hemostaze

već u ranoj fazi menstruacijskog ciklusa. Aktivacija vanjskog i unutrašnjeg puta zgrušavanja udružena je s agregacijom trombocita. Aktivacijom faktora X, Xa i V dolazi do konverzije protrombina u trombin. Lokalnoj hemostazi doprinose faktor XII i aktivacija tkivnog faktora VII i IX [5].

1.4. Regeneracija

Nakon stjecanja primarne hemostaze putem vazokonstrikcije spiralnih arterija te sekundarne putem formiranja trombocitnog čepa, počinje proces reparacije, regeneracije i angiogeneze [5]. Ti procesi započinju drugog dana ciklusa, a potpuna prekrivenost površine kavuma endometrijom obično se postiže do šestog dana [6]. Brzoj endometrijskoj angiogenezi doprinosi porast razine E2 (podrijetlom iz razvijajućih folikula) [5]. Među čimbenike angiogeneze u proliferativnoj fazi ciklusa spadaju vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF), faktor rasta fibroblasta (FGF), angiopoetini, ephrini. Fibronektin i leukociti prekrivaju izljušteni sloj endometrija te dolazi do stvaranja strome i ekstracelularnog matriksa. Važnu ulogu imaju VEGF, TNFα, TGFβ aktivini i IGF-1 [7]. Reepitelizacija nastaje iz matičnih stanica bazalnog endometrija, ostataka žlijezda i funkcionalnog endometrija, koji uvijek ostaje sačuvan u području istmusa i tubarnih kuteva [4].

2. PATOFIZIOLOGIJA ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE

S obzirom na to da je menstruacija fiziološki vrlo kompleksno zbivanje, poremećaj jednog ili više koraka potrebnih za normalno odvijanje ciklusa može doprinijeti razvoju abnormalnih krvarenja iz maternice [1, 3]. Zahvaljujući modernim slikovnim, histopatološkim i molekularno biološkim tehnikama, mnogi uzroci abnormalnih krvarenja iz maternice su relativno dobro definirani. Većina stručnjaka će se složiti kako se mnogi uzroci NKM mogu podijeliti u nekoliko glavnih kategorija koje uključuju: NKM izazvana uterinom patologijom, NKM povezana s ovulacijskim poremećajima, poremećajima sistemske ili endometrijske hemostaze, NKM koja nastaju kao posljedica terapije koja utječe na normalnu funkciju endometrija te ona krvarenja kojima se ne može naći uzrok [3]. Ovi raznovrsni uzroci ukazuju na heterogenost poremećaja u miometriju, te bazalnom i funkcionalnom endometriju.

Na molekularnoj razini, ključnu ulogu u nastajanju NKM imaju nedostatak ili pad razine progesterona, neravnoteža u aktivnosti progesterona i estradiola, pojačana pretvorba estradiola u estron te progesteronska rezistencija. Dolazi do dominacije antagonističkih receptora za estradiol (ERα) i progesteron (P4RA), čime je promijenjena aktivnost steroidnih hormona u endometriju [1]. U miometriju žena s obilnim krvarenjima uočena je izrazito povišena koncentracija PgE2R [4]. Prostaglandini imaju važnu ulogu u nastanku menstruacije, ali i u lokalnoj hemostazi, te ukoliko nema progesterona koji inače povisuje razinu arahidonske kiseline kao prekursora prostaglandina, dolazi do smanjene sinteze vazokonstrikcijskog PgF2α koji djeluje na glatke mišićne stanice spiralnih arterija i miometrija. S druge strane, povišena je koncentracija vazodilatacijskih prostaglandina PgE2 i PgI2, koji relaksiraju glatke mišiće te inhibiraju agregaciju trombocita [4].

Pad razine TGF-β, te povišenje interleukina-8 (IL-8) i VEGF-a dovode do povišenja razine matriks metaloproteinaza, uz istovremeni pad njihovih inhibitora što pridonosi povećanoj proteolitičkoj aktivnosti u endometriju. Povišena razina VEGF-a te povećanje broja VEGF receptora doprinosi pojačanoj abnormalnoj angiogenezi kojom se stvaraju fragilne krvne žile. Fibrinoliza je pojačana, a hemostaza poremećena. Svi ti poremećeni mehanizmi djelovanja hormona i lokalnih čimbenika dovode do stromo-epitelne asinkronije, te se nerijetko u epitelu mogu istovremeno naći područja atrofije, proliferacije ili hiperplazije. Isto tako ti poremećeni mehanizmi potiču nenormalnu enzimsku autodigestiju, vazomotoriku, ravnotežu fibrinolize i hemostaze te angiogeneze. Opseg samog krvarenja ovisi o lokalizaciji ishemijskih nekrotičnih promjena čiji površinski ili dubinski smještaj u endometriju doprinosi odljuštenju njegovih manjih ili većih dijelova [1].

3. FIGO KLASIFIKACIJA ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE

U definiranju i istraživanju uzroka abnormalnih krvarenja maternice, pomažu nam dva FIGO klasifikacijska sustava. Prvi klasifikacijski sustav, objavljen 2007.g u časopisima «Fertility and Sterility» i «Human Reproduction», definira parametre normalne i nenormalne menstruacije kao što su učestalost, regularnost, trajanje i volumen, te time omogućuje zamjenu loše definiranih termina poput menoragije, menometroragije i disfunkcijskog krvarenja iz maternice [9, 10].

Drugi klasifikacijski sustav je PALM-COEIN klasifikacijski sustav potencijalnih uzroka NKM, koji je u konačnom obliku prihvaćen 2010. godine, te objavljen 2011. godine zajedno sa prvim klasifikacijskim sustavom koji definira parametre normalne i nenormalne menstruacije [11].

3.1. Parametri normalne i nenormalne menstruacije

Kako bi se neko krvarenje iz maternice moglo smatrati nenormalnim, potrebno je odrediti četiri osnovna parametra svakog menstruacijskog ciklusa koje će odijeliti nenormalno krvarenje od normalne menstruacije [12].

Ta četiri ključna parametra su:

- učestalost (dani): česte (<24), normalne (24-38), rijetke (>38)
- pravilnost/regularnost tijekom jedne godine/dana: bez krvarenja, regularne (+/- 2-20), iregularne (<20)
- trajanje (dana): produljene (>8), normalne (4,5-8), kratkotrajne (<4,5)
- gubitak menstrualne krvi izražene u mililitrima (ml): obilne (>80 ml), normalne (5-80 ml), oskudne (<5 ml) [12]

Normalnom menstruacijom smatraju se ona krvarenja koja imaju:

- pojavnost svaka 24-38 dana
- trajanje 4-8 dana
- obilnost 30-60 ml
- krv se ne zgrušava
- 1/3 je krv (eritrociti); ostalo endometrij i serozni transudat
- bezbolnost
- izgubljenog željeza – 16 mg
- u prva tri dana – 90% gubitka krvi (MBL – menstrual blood loss)
- jednakomjerne i sinkrone promjene
- odbacivanje endometrija je univerzalno
- pravodobna hemostaza
- reepitelizacija 5. dana [12]

Nenormalnim menstruacijama se smatraju ona krvarenja koja imaju:

- učestalost: > 38 dana ili < 24 dana
- nepravilnost u 1 g.: > 20 dana ili amenoreja

- trajanje: > 8 ili < 4 dana
- obilnost: > 80 ml (obilne), <5 ml (oskudne) [12]

Nenormalna krvarenja iz maternice - mogu biti:

- akutna
- kronična
- preobilna krvarenja (engl. *heavy menstrual bleeding* – HMB) (ranije menoragija)
- intermenstruacijsko krvarenje (engl. intermenstrual bleeding – IMB)
- probojno krvarenje (engl. *breaktrough bleeding* – BTB) [3]

3.1.1. Akutno krvarenje

Akutno krvarenje je epizoda teškog krvarenja koja dovodi do hemodinamske nestabilnosti te zahtijeva hitnu intervenciju kako bi se spriječio daljnji gubitak krvi. Može biti prisutno kao novonastala epizoda krvarenja ili se može pojaviti uz već postojeće kronično krvarenje [3]. Najčešće se pojavljuje u juvenilno i premenopauzalno doba kao posljedica anovulacije, koagulopatije, lejomioma te endometrijskih poremećaja poput hiperplazije [1, 3].

3.1.2. Kronično krvarenje

Kronično krvarenje je ono krvarenje čija se nenormalnost izražava kao nepravilnost volumena, pravilnosti ili trajanja uz učestalu pojavnost u zadnjih 6 mjeseci (najmanje 4 od 6 mjeseci). Zamjenjuje termine menometroragija i menoragija[13].

3.1.3. Preobilno krvarenje (engl. *Heavy menstrual bleeding* - HMB)

Preobilno krvarenje je preobilna menstruacija (ranije menoragija) koja se opisuje kao povećani volumen menstruacijske krvi koji ima negativan utjecaj na fizičku, emocionalnu i socijalnu kvalitetu života žene. Može se objektivno odrediti padom hemoglobina ili povećanjem broja korištenih menstrualnih proizvoda poput tampona ili uložaka [14]. Uzrok su anemijama (60%), histerektomijama (60%), te su razlog velikog broja ginekoloških operacija (25%) [1].

HMB predstavljaju veliki problem u ginekologiji, te se smatra kako će u periodu između 30 i 49 godina, 1 od 20 žena godišnje potražiti pomoć svog ginekologa primarne zdravstvene zaštite zbog krvarenja [15].

Incidencija u žena reprodukcijske dobi je 30%, a u dobi iznad 40 godina incidencija raste te iznosi 50% [1].

3.1.4. Intermenstruacijsko krvarenje (engl. Intermenstrual bleeding - IMB)

Intermenstruacijsko krvarenje je krvarenje između redovitih menstruacijskih ciklusa (probojno, točkasto (engl. *spotting*) koje je češće povezano s disfunkcijom ovulacije, upalama cerviksa te endometrijskim polipom. Zamjenjuje termin metroragija [13].

3.1.5. Probojno krvarenje (engl. *Breaktrough bleeding* - BTB)

Probojno krvarenje odnosi se na neplanirana krvarenja koja se javljaju kao posljedica smanjene razine cirkulirajućih gonadalnih steroida. Češće su uzrokovana jatrogeno (propušteno, odgođeno i nepravilno uzimanja oralnih hormonskih kontraceptiva, uporaba lijekova koji induciraju citokrom P 450 poput antikonvulziva, rifampicina, itd.), no mogu ih prouzročiti i druga patološka stanja, poput malapsorpcijskog sindroma i epizoda dijareje, koja interferiraju sa apsorpcijom egzogenih gonadalnih steroida. BTB je česti razlog prestanka korištenja hormonske kontracepcije i hormonskog nadomjesnog liječenja [3].

4. UZROCI ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE

Negestacijska akutna ili kronična abnormalna krvarenja iz maternice mogu biti izazvana poremećajima u sistemskoj hemostazi (von Willebrandova bolest), abnormalnostima endometrijske hemostaze, poremećajima ovulacije, patološkim strukturama unutar maternice te upotrebom lijekova ili intrauterine sustava (IUD) koji mogu utjecati na endometrij. Važno je uzeti u obzira da u iste osobe može istovremeno postojati više različitih mehanizama koji mogu pridonijeti krvarenju. Tako uz submukozne miome mogu postojati i poremećaji ovulacije [3].

4.1. PALM COEIN klasifikacijski sustav abnormalnih krvarenja iz maternice

Abnormalna krvarenja iz maternice su prema FIGO klasifikaciji definirana akronimom PALM-COEIN prema prvim slovima uzroka poremećaja. PALM skupinu čine strukturni poremećaji koje je moguće dijagnosticirati slikovnim tehnikama ili patohistološki. COEIN skupinu čine nestrukturni entiteti koje nije moguće dijagnosticirati slikovnim tehnikama ili patohistološki, te u njoj dominiraju ovulacijski poremećaji (Tablica 2.). Ovaj sustav uzima u obzir i mogućnost istovremenog postojanja više različitih entiteta u iste pacijentice koji bi mogli uzrokovati ili doprinijeti nastanku NKM [11].

Tablica 2. PALM-COEIN klasifikacijski sustav (Prema: Munro MG. Abnormal Uterine Bleeding, 2010) [3]

PALM	COEIN
Polipi	Koagulopatije
Adenomioza	Ovulacijski poremećaji
Lejomiomi	Endometrijski poremećaji
Malignost-hiperplazija	Iatrogeni uzroci
	Neklasificirani uzroci

4.1.1. Polipi (AUB-P)

Polipi su epitelne proliferacije endometrijskih žlijezda i stromalnog tkiva koje sadrže jednu žilu hranilicu [13]. Točan mehanizam njihovog nastajanja još uvijek je nepoznat, no vjeruje se kako nastaju lokalnom nenormalnom proliferacijom dijela endometrija, koja izbjegne cikličko izljuštenje [1,13]. Mogu biti endocervikalni i endometrijski, pojedinačni i multipli, te različitih veličina. Dok regresiju možemo očekivati u 50% malih polipa, endometrijski polipi veći od 1 cm u pravilu ne nestaju spontano. Njihova učestalost raste s dobi, te se javljaju u 15-20% žena u dobi od 30-50 godina. Uočeno je kako tamoksifen povećava učestalost nastanka endometrijskih polipa [1]. Iako su obično benigni, predstavljaju čest uzrok (30%) intermenstrualnog ili

kroničnog NKM i neplodnosti. Promatranjem polipa uočeno je da u nekima od njih nastaje površinska nekroza, dok u drugima dolazi do pucanja fragilnih površinskih krvnih žila koja će uzrokovati spontana i nepravilna intermenstrualna krvarenja [3]. U slučaju većih polipa, kronično krvarenje će se vjerojatno nastaviti sve dok se polipi ne uklone. Pritom se najčešće primjenjuje histeroskopija [13].

4.1.2. Adenomioza (AUB-A)

Adenomioza je obilježena nazočnošću žlijezda i strome endometrija unutar mišićnog sloja maternice [4]. Uglavnom se javlja u žena kasnije reproduktivne dobi i perimenopauzi (najčešće između 30 i 45 godina), te u multipara [1, 4]. Uzrokuje povećanje maternice, izraženu dismenoreju, zdjeličnu bol te je u 50-60% pacijentica povezana s HMB [1, 13]. Vavilis i suradnici su ustanovili visoku incidenciju menstrualnih poremećaja i dismenoreje u 116 / 594 (19,5%) žena kojima je prilikom histerektomije dijagnosticirana adenomioza. Prikupljajući podatke o reprodukcijskim i menstruacijskim karakteristikama tih žena, pronašli su snažnu povezanost između adenomioze i pariteta, carskog reza, induciranog abortusa, dismenoreje, abnormalnog krvarenja iz maternice te kasne dobi pojave menarhe [16]. Adenomioza može biti klasificirana kao difuzna, žarišna i polipoidna. Patogenetski mehanizam nastanka adenomioze nije jasan, no magnetskom rezonancom uočene su promjene slične endometriozi poput disfunkcije debele (> 12 mm) junkcijske zone (JZ), prekida endometrijsko miometrijske interfaze (EMI), disfunkcije kontrakcije (antero i retrogradne). Uz to, adenomiozu obilježavaju heterotopičan endometrij u miometriju, lokalni hiperestrinizam i upala, aktivacija citokina i nuklearni (jezgrin) čimbenik kapa B (eng. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-kB*), patološka vaskularizacija i lakune [1]. Da je adenomioza vrlo često dijagnosticirana tek nakon histerektomije, ranije su potvrdili Kilkku i suradnici u svojoj kohortnoj studiji u kojoj je od 212 histerektomiranih žena, 28 žena imalo patohistološki potvrđenu dijagnozu adenomioze tek nakon pregleda uzoraka maternice odstranjene histerektomijom. Zaključeno je kako, unatoč mnogobrojnim simptomima u pacijentica s adenomiozom, nije moguće naći simptom specifičan samo za adenomiozu [17].

Liječenje može uključivati nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID), intrauterini sustav koji otpušta levonorgestrel (LNG-IUS), a ukoliko je adenomioza žarišna moguća je kirurška ekscizija. Ako je dubina adenomioze manja od 2,5 mm, moguće je učiniti selektivnu embolizaciju arterija koje opskrbljuju maternicu ili

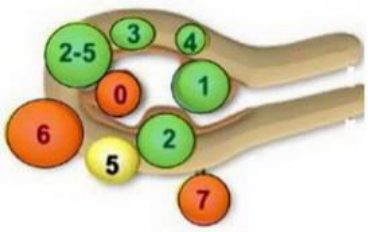
endometrijsku ablaciju. No, ukoliko je adenomioza difuzna i/ili velika, preporučeno je učiniti histerektomiju [13].

4.1.3. Leiomiomi (AUB-L)

Leiomiomi (miomi, fibroidi) su benigni fibromuskularni tumori miometrija, čija se učestalost povećava s dobi, no nerijetko se javljaju i u mlađih žena. Većina leiomioma je asimptomatska, no ukoliko su velikih dimenzija, mogu uzrokovati pritisak i bolove u zdjelici. Ovisno o lokalizaciji i veličini, uzrok su nenormalnog krvarenja iz maternice (AUB-L) ili obilnog menstrualnog krvarenja (HMB-L) [13]. Prema lokalizaciji dijele se na submukozne (s) koji ulaze u kavum uterusa i ostale (o) koji ne kompromitiraju šupljinu maternice (Slika 1). Submukozni leiomiomi češće su uzročnici IMB-Ls, a rjeđe HMB [1]. Mehanizmi koji su uključeni u nenormalno krvarenje maternice povezano s leiomiomima tek trebaju biti određeni, no temeljem dosad poznatih spoznaja postoji dovoljno prostora za pretpostavke. Leiomiomi su solidni i relativno avaskularni tumori koji mogu biti okruženi relativno bogatom vaskulaturom. Iz ovoga se može zaključiti kako je krvarenje iz samih mioma rijetkost. Uočene su mnogobrojne razlike između normalnih endometrijskih stanica i stanica leiomioma: stanice mioma otpuštaju čimbenike rasta i angiogeneze, poput VEGF i TGF-β, kao i aktivatore i inhibitore plazminogena. Povećane su aktivnosti MMP-2 i MMP-11 u miomima, no aktivnost MMP-1 i MMP-3 ostaju nepromijenjene [3]. Iako miomi sadrže i estrogenske receptore, ipak su dominantniji progesteronski receptori kojih ima u 20 puta većoj koncentraciji nego u normalnom miometriju. Povećana aktivnost progesterona lokalno utječe na angiogenezu i vazodilataciju te inhibira apoptozu [1].

Ukoliko su miomi asimptomatski nije ih potrebno liječiti jer će najvjerojatnije regredirati nakon menopauze [13]. No ukoliko su dovoljno veliki da izazivaju pritisak ili bol u zdjelici, primjenom GnRH agonista, mifepristona, ulipristal acetata ili inhibitora aromataze, dolazi do njihovog smanjenja [18]. Nakon redukcije veličine mogu se, ovisno o dobi žene i želji za reprodukcijom, preporučiti miomektomija, embolizacija maternice ili histerektomija. U slučajevima postojanja submukoznih leiomioma koji uzrokuju kronično NKM histeroskopska resekcija je vrlo učinkovita metoda liječenja [13,19].

SM – Submukozni	0	Pedunkularni intrakavitarni
	1	< 50% intramuralni
	2	≥ 50% i više intramuralni
O – Ostali	3	Dodiruje endometrij; 100% intramuralni
	4	Intramuralni
	5	Subserozni ≥ 50% intramuralni
	6	Subserozni < 50% intramuralni
	7	Pedunkularni subserozni
	8	Ostali (npr. cervikalni, parazitski)



Slika 1. Podklasifikacijski sustav leiomioma
(Prema: Munro M et al. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Apr.113(1):3-13.) [20]

4.1.4. Malignost i hiperplazija (AUB–M)

Oznaka "M" upućuje na krvarenja zbog premalignih promjena endometrija poput endometrijskih intraepitelnih neoplazija ili zbog malignih promjena endometrija [20]. Incidencija obaju dijagnoza raste s porastom broja pretilih žena i porastom prevalencije metaboličkog sindroma [13]. Pretile žene imaju povišenu dnevnu proizvodnju estrona u masnom tkivu (> 100 μg) što pridonosi razvoju hiperplazije endometrija [1]. Hiperplazija endometrija nastaje zbog kroničnih anovulacija i produljenog djelovanja estrogena, te je čest uzrok HMB-M u premenopauzi [1]. Dokazano je da žene, koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na obiteljski nepolipozni kolorektalni karcinom, imaju 60% veći rizik za razvoj karcinoma endometrija u dobi između 48 i 50 godina [3]. Karcinom endometrija je četvrti najčešći rak kod žena, s vrhuncem incidencije u dobi između 60 i 65 godina [13]. Iako se smatraju rijetkima (3-7/100 000 u SAD-u), sarkomi uterusa mogu biti uzročnici AUB-M [21]. Nedavna metaanaliza je potvrdila njihovo neočekivano dijagnosticiranje tokom kirurških zahvata uklanjanja benignih mioma (2,94/ 1000 žena, odnosno 1/300) [22, 23]. Incidencija leiomioma i leiomiosarkoma u žena crne rase je dva puta veća [21]. Incidencija leiomiosarkoma raste s dobi, pa tako iznosi 1/500 žena u dobi do 30 g., te 1/98 u dobi od 75-79 godina [2, 22, 23]. Upotreba tamoksifena [24], terapijsko zračenje zdjelice [25], te rijetki nasljedni poremećaji poput hereditarne leiomiomatoze i karcinoma bubrežnih stanica [26] smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj leiomiosarkoma [2].

Ako je ženi dijagnosticirana endometrijska intraepitelna neoplazija, a želi sačuvati reprodukcijsku funkciju, preporučuje se liječenje progesteronom. U svim ostalim slučajevima preporučuje se histerektomija zbog visoke incidencije prelaska u karcinom [13, 27]. Rizik progresije jednostavne atipične hiperplazije u rak iznosi 8-10%, dok je u slučaju složene atipične hiperplazije taj rizik znatno veći i iznosi 30-50% [1].

4.1.5. Koagulopatije (AUB-C)

Koagulopatije, bilo kongenitalne, stečene ili jatrogene, mogu biti osnovni uzrok teških kroničnih NKM [3]. Navodi se da su one uzročnik krvarenja u 13% žena koje se prezentiraju sa kliničkom slikom HMB, te da je 20% juvenilnih HMB povezano sa poremećajima koagulacije [1, 28]. Većina tih žena pati od von Willebrandove bolesti koja predstavlja autosomno dominantni poremećaj hemostaze [28]. Iako se najčešće dijagnosticira u vrijeme adolescencije, to nije pravilo te se pojavnost ove bolesti uočava u svim životnim razdobljima [13]. Postoje tri vrste von Willebrandove bolesti.

Tip 1 je blaži oblik bolesti koji se najčešće dijagnosticira tek mjerenjima razine von Willebrandovog faktora (vWF). Tip 2 je oblik bolesti kod kojeg razina vWF iznosi 10-45% normalne razine, te se ovisno o tome može prezentirati različitim kliničkim slikama od sklonosti nastajanju modrica pa sve do HMB. Najteži oblik bolesti je tip 3 kod kojeg su razine vWF toliko niske, da već i blage ozljede mogu dovesti do teškog krvarenja. Obično se dijagnosticira u djetinjstvu ili u vrijeme menarhe kada je menstruacijsko krvarenje preobilno. Iako je uloga trombocita u fiziologiji endometrijske hemostaze puno manja nego li u ostalim tkivima, teške trombocitopenije i trombocitopatije poput Glanzmannove bolesti, te mijelosupresija uzrokovana kemoterapijom, mogu rezultirati HMB. Rjeđi uzroci HMB su nedostaci kolagulacijskih faktora II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII [3]. Liječenje uključuje primjenu traneksamične kiseline, kombiniranu oralnu kontracepciju, primjenu LNG-IUS ili endometrijsku ablaciju. Ako navedeni postupci ne dovedu do poboljšanjai/ili je žena hemodinamski nestabilna preporuča se učiniti histerektomiju [29].

4.1.6. Ovulacijski poremećaji (AUB-O)

Nenormalna krvarenja iz maternice su u 60-70% slučajeva, posljedica poremećaja ovulacije [1]. Sumnja na ovulacijski poremećaj postoji kod žena u kojih se javlja nepredvidljivost u duljini, volumenu i trajanju menstruacije u period od 4 do 6 mjeseci [13]. Klinička slika može varirati od slabog i neredovitog krvarenja pa sve do

HMB koje zahtjeva hitnu kiruršku intervenciju. Neredovita ovulacija i/ili anovulacija dovode do pretjeranog izlaganja endometrija endogenom estrogenu. Također, dolazi i do smanjenja lokalne razine prostaglandina F2α koji je neophodan za učinkovitu hemostazu. Dokazano je kako u žena u kasnijim reproduktivnim godinama dolazi do pojave još jednog ovulacijskog poremećaja koji se zove „LOOP“ (engl. *luteal out-of-phase*), a označava neuobičajen razvoj folikula koji stvaraju estradiol dok je žena još u ranoj lutealnoj fazi što rezultira visokim razinama estradiola u cirkulaciji i posljedičnog HMB. Ranije su se, a u nekim slučajevima još i danas, poremećaji ovulacije nazivali disfunkcijskim krvarenjima iz maternice, entitetom koji je uz ovulacijske poremećaje uključivao i AUB-E te nedijagnosticirane slučajeve AUB-C [11]. Poznati su mnogi endokrini poremećaji, poput sindroma policističnih jajnika, hipotireoze i hiperprolaktinemije, koji mogu doprinijeti razvoju ovulacijskih poremećaja. Pretilost, nagli gubitak tjelesne težine, anoreksija, stres i pretjerana tjelovježba također mogu pridonijeti razvoju poremaćaja ovulacije [11].

Ciljevi liječenja AUB-O su prevencija anemije, razvoja endometrijske intraepitelne neoplazije i raka endometrija. Od medikamentog liječenja AUB-O na raspolaganju nam stoje kombinirana hormonska kontracepcija, progestageni ili LNG-IUS [13].

4.1.7. Endometrijski poremećaji (AUB-E)

Pojava AUB-a u žena sa strukturno normalnom maternicom i urednim menstruacijskim ciklusima bez dokaza o postojećoj koagulopatiji i/ili o nekom drugom uzroku, može sugerirati postojanje primarnih poremećaja u samom endometriju [2]. Gubitak lokalnih kontrolnih mehanizama, koji ograničavaju količinu krvi koja će se izgubiti prilikom svakog menstruacijskog ciklusa te dovesti do reparacije funkcionalnog sloja endometrija (ishemija, upala, hemostaza, angiogeneza), može doprinijeti pojavi intermenstrualnog krvarenja, produljenog trajanja menstruacijskog krvarenja i/ili povećanog volumena izgubljene krvi, te razvoju HMB. Postoje dokazi koji ukazuju na to kako se u endometriju žena s HMB-E javlja nedostatak u lokalnoj proizvodnji vazokonstriktora kao što su ET-1 i PGF2α, povećanje proizvodnje vazodilatacijskih PGE2 i PGI2, porast broja PGI2 receptora, ubrzana razgradnja endometrijskog ugruška te pojačana fibrinoliza kao posljedica povećanja endometrijskih razina tkivnog aktivatora plazminogena. Isto tako, moguće je pronaći

snižene razine VEGF-a, MMP-2, MMP-9, povećane razine TNF-α i ekspresije EBAF (ili LEFTY) gena na kromosomu 1 [3, 11].

Visoka prevalencija potencijalne disfunkcije endometrija upućuje na to kako će se u žena s AUB-L često javljati i neki od elemenata iz AUB-E skupine koji pridonose povećanom menstrualnom gubitku krvi što svakako treba uzeti u obzir prilikom ordiniranja terapije [2]. Terapija se određuje ovisno o tome koji je od mehanizama poremećen te može uključivati primjenu NSAID-a, traneksamične kiseline, kombinirane hormonske kontracepcije, LNG-IUS ili ablaciju endometrija [13].

4.1.8. Jatrogeni uzroci (AUB-I)

Različite medicinske intervencije, intrauterini sustavi sa ili bez farmakološkog djelovanja te primjena različitih lijekova, djelujući na koagulacijski mehanizam, sistemsku kontrolu ovulacije ili direktnim djelovanjem na samo tkivo endometrija, mogu uzrokovati ili doprinijeti razvoju AUB-I [3, 11, 13]. Teško krvarenje moguće je izazvati primjenom antikoagulantnih lijekova poput heparina i varfarina, koji sprečavaju stvaranje ugruška. Lijekovi poput tricikličkih antidepresiva (amitriptilin ili nortriptilin) i fenotiazina koji, reducirajući pohranu serotonina, djeluju na metabolizam dopamina dovodeći do smanjenja inhibicije otpuštanja prolaktina i posljedičnih poremećaja ovulacije te moguće anovulacije, mogu dovesti do NKM [3].

Primjena kombinirane oralne kontracepcije, oralne progesteronske kontracepcije, intrauterinog sustava sa levonorgestrelom (LNG-IUS) ili hormonskog nadomjesnog liječenja povezuje se s visokom incidencijom pojave probojnog krvarenja u prva 3 mjeseca korištenja tih preparata zbog smanjenje razine cirkulirajućih estrogena i progestina [1]. Prilikom cikličke primjene kombiniranih estrogensko-progesteronskih pripravaka (oralno, transdermalno, vaginalno, injekcije), pojavi redovitog krvarenja prethodi periodičko povlačenje (engl. *withdrawl*) steroida. Ukoliko dođe do neplaniranog BTB krvarenja prilikom sekvencijske primjene kombiniranih hormona, ono se najčešće smatra jatrogenom posljedicom. Kontinuirana primjena steroidnih preparata rezultira amenorejom. Pojava neplaniranog krvarenja prilikom njegovog korištenja se svakako mora razmotriti kao AUB-I. Izostalo, zakašnjelo ili neredovito korištenje tableta, transdermalnih naljepaka ili vaginalnih prstenova isto može rezultirati epizodama BTB, jer dolazi do smanjenja supresije proizvodnje FSH, što će kao posljedicu imati razvoj folikula koji stvaraju

endogeni estradiol i time dovode do dodatne, nepravilne stimulacije endometrija te pojave BTB [20].

Dokazano je kako 55% žena koje koriste LNG-IUS sa 52 mg može očekivati BTB šest mjeseci nakon insercije, najvjerojatnije zbog postojanja relativnog deficita lokalnog endometrijskog E2 do kojeg sekundarno dolazi zbog privremenog porasta lokalne razine 17-β hidroksidaze koja konvertira E2 u manje potentan E1, kasnije se taj postotak smanjuje na 15-20% [11]. Studija u Velikoj Britaniji, ukazala je na to kako čak 10% novih korisnica LNG-IUS prestaje s njegovim korištenja upravo zbog pojave neplaniranog krvarenja [30]. Prema brazilskoj studiji, čak 25% žena se žalilo na probojno krvarenje u prvih 6 mjeseci korištenja LNG-IUS, te su upravo iz tog razloga prestale s njegovim korištenjem [31]. LNG-IUS otpušta relativno visoke razine levonorgestrela lokalno u endometrijski okoliš, a relativno niže razine u sistemsku cirkulaciju što dovodi do promjena u morfologiji i histopatologiji samog endometrija [3].

Upotreba antikonvulziva kao što je valproična kiselina i antibiotika kao što su rifampin i griseofulvin mogu doprinijeti smanjenju razine cirkulirajućih estrogena i progestina, a time i do pojave BTB [11]. Valproična kiselina može utjecati na metabolizam gonadalnih steroida i na način da povećava serumske razine androgena i time pridonosi nastajanju obilježja sindroma policističnih jajnika (PCOS) [11]. Visoka incidencija BTB primijećena je i u žena koje su pušači, jer je kod njih uočeno pojačanje metabolizma kontraceptivnih steroida u jetri koji će doprinijeti smanjenju njihove razine u cirkulaciji [20].

Terapija ovih uzroka najčešće je bazirana na uklanjanju medicinskog preparata koji je do krvarenja i doveo [13].

4.1.9. Neklasificirani uzroci (AUB-N)

Postoji niz entiteta koji su iznimno rijetki ili čiji je patogenetski mehanizam još uvijek nepoznat, a koji mogu doprinijeti nastanku NKM. Primjeri uzročnika koji spadaju u AUB-N skupinu su arterijsko-venske malformacije, endometrijske pseudoaneurizme, hipertrofije miometrija, pa čak i ožiljci od carskog reza („isthmocele“) [2, 11].

Postoje studije koje dokazuju povezanost endometritisa sa intermenstrualnim, produljenim i teškim krvarenjima. Toth i suradnici, napravili su studiju čija je svrha bila identificirati različite upalne markere u endometrijskim tkivima žena s NKM i infekcijom Chlamydiom trachomatis. Ispitivanje se vršilo na uzorcima endometrijskih

tkiva prikupljenim od 92 randomizirano odabrane žene u premenopauzi sa kliničkom slika NKM, te je korišteno specifično monoklonsko antitijelo protiv glavnih proteina vanjske membrane (MOMP). Chlamydia trachomatis detektirana je u 44 od 92 uzorka (48%) [32]. U upalno promijenjenom endometriju uočen je poremećaj angiogeneze, prilikom čega nastaju fragilne krvne žile sklone krvarenju [3].

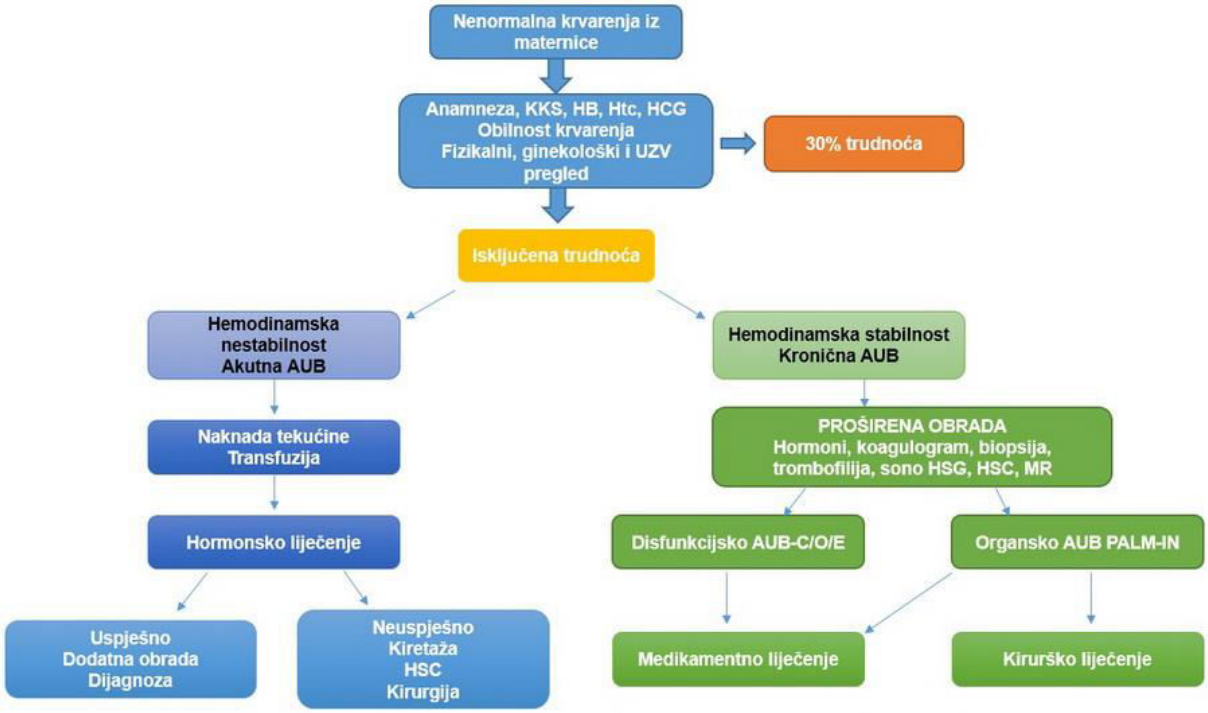
Arterijsko venske malformacije (AVM) su lokalizirane nakupine patološki povezanih arterija i vena. Mogu biti kongenitalne i stečene, te uzrokovati epizode teškog akutnog krvarenja. Kongenitalne AVM su rijetke, te vrlo vjerojatno nastaju kao posljedica nenormalnog embrionalnog razvoja primitivnih vaskularnih struktura prilikom čega nastaju brojne patološke veze između arterija i vena. Stečene AVM su najčešće posljedica trauma koje nastaju prilikom kirurških zahvata na uterusu (uključujući i kiretažu). Patogenetski mehanizam uključuje nastajanje mnogih malih arterijsko-venskih fistula između intramuralnih arterija i miometrijskih venskih pleksusa [3]. Histerektomija je ranije predstavljala i dijagnostičku i terapijsku metodu izbora. Danas, zahvaljujući korištenju color Doppler ultrazvuka, moguće je bez kiruškog zahvata postaviti dijagnozu AVM [3].

5. LIJEČENJE ABNORMALNIH KRVARENJA IZ MATERNICE

S obzirom na to da postoji široki spektar različitih uzroka, ali i kliničkih slika abnormalnih krvarenja iz maternice, liječenje istih će primarno ovisiti o hitnosti (obilnost NKM i hemodinamska stabilnost žene), uzrocima, dobi i reprodukcijskim željama žene, no ovisit će i o mogućim posljedicama, obiteljskim i osobnim rizicima pacijentice te o uspjehu dotadašnjeg liječenja.

Liječenje uključuje opće mjere kojima se utječe na psihičko i fizičko zdravlje žene, te medikamentno i kirurško liječenje. Važno je istaknuti kako medikamentno liječenje čini barem 80% početnog liječenja AUB [1]. Medikamentna terapija je općenito prva linija liječenja kojoj je cilj regulirati menstruacijski ciklus, korigirati anemiju ili u potpunosti zaustaviti krvarenje [33]. Simptomatske strukturne AUB poput AUB-P, AUB-Ls, AUB-A, te akutna krvarenja koja ugrožavaju život i zdravlje žene kod kojih je medikamento liječenje neučinkovito, liječe se primarno kirurški [1]. Treba imati na umu da kirurško liječenje zbog svoje invazivnosti predstavlja daleko veći rizik

od medikamentne terapije [33]. Protokol liječenja abnormalnih krvarenja maternice prikazuje slika 2.



Slika 2. Protokol liječenja abnormalnih krvarenja maternice (Prema: Šimunić V, Barišić D, Pavičić-Baldani D. Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, str. 26, 2014)
Dostupno na: http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf [1]

5.1. Opće mjere liječenja

Pretilost, metabolički sindrom, stres, pušenje i druga stanja koja utječu na psihički i fizički život žene mogu doprinijeti razvoju NKM. Prema tome, opće mjere liječenja se temelje na postizanju optimalne tjelesne težine, korekciji poremećaja hranjenja, izbjegavanju prekomjerne tjelovježbe, prekidu pušenja duhana i korištenja droga, izbjegavanju stresa, otkrivanju i liječenju bolesti i organskih uzroka [1].

5.2. Medikamentno liječenje

Medikamentna terapija koristi se, u većini slučajeva, kao prva linija liječenja nenormalnih krvarenja iz maternice. S obzirom na različitost patogenetskih mehanizama kojima dolazi do NKM, postoje različiti preparati kojima se nastoji korigirati i zaustaviti NKM. Kao terapija mogu se koristiti antifibrinolitici, sistemski

gonadalni steroidi (bilo pojedinačno ili u kombinaciji), GnRH agonisti, LNG-IUS, inhibitori ciklooksigenaze, inhibitori aromataze, analozi vazopresina i željezo.

5.2.1. Kombinirani estrogensko-progesteronski preparati (KOK)

Kombinirani hormonski kontraceptivi (oralni, transdermalni, vaginalni prstenovi) najčešća su prva linija liječenja NKM te predstavljaju metodu izbora za liječenje NKM u adolescenata [33, 34]. Smatraju se veoma učinkovitim u liječenju AUB-E, AUB-O i HMB-C [3]. Prema Belleru i Ebertu, ukoliko kombinirana oralna kontracepcija sadrži minimalno 0.5 μg etinil estradiola, njihova primjena će povećavati aktivnost faktora VIII i vWF. Primjena KOK se pokazala učinkovitom u 88% žena kod kojih je HMB bio povezan sa von Willebrandovom bolešću tipa 2 i 3, dok je taj postotak u žena sa tip 1 bolešću iznosio 24%, odnosno kod primijenjenih visokih doza KOK 37% [3, 35].

Napravljena je velika randomizirana klinička studija u SAD-u, koja je uključivala 201 ženu sa HMB-E, O, C (dob od 15 do 50 godina) koje su liječene KOK ili placebom. U više od 80 % ispitanica koje su primale KOK potvrđeno je poboljšanje u kliničkoj slici [36].

Ovi se preparati mogu primjenjivati kontinuirano ili ciklički. Uz kontinuiranu primjenu češće dolazi do pojave točkastog (engl. *spotting*) ili probojnog krvarenja, no ukupan broj dana krvarenja manji je nego li kod cikličke primjene [37].

U slučaju teškog akutnog krvarenja mogu se primjenjivati kombinirani oralni kontraceptivi koji sadrže 20-30 μg etinil estradiola 3-4 puta dnevno sve dok ne prestane krvarenje, nakon čega se doza smanjuje na jednu tabletu dnevno. Na takvu terapiju nastavlja se dugotrajna terapija KOK kroz barem 3 mjeseca [33, 38].

5.2.2. Progestagenski preparati

Progestageni poput medroksiprogesterona, noretindrona, mikroniziranog progesterona, didrogesterona i LNG-IUS mogu se koristiti za liječenje AUB-O, AUB-C, AUB-M (neatipične hiperplazije), AUB-E, AUB-I. Prilikom odabira vrste progestagenskog preparata, prednost imaju prirodni progestageni (didrogesteron i mikronizirani progesteron) zbog manjih nuspojava, odnosno manjeg broja štetnih metaboličkih ili androgenih učinaka. Primjenom snažnih progestagena kao nuspojava može nastati atrofija endometrija koja se može manifestirati jatrogenim BTB-om. Na takav atrofičan endometrij ali i u AUB-O, bolji učinak imaju progestageni slabijeg

uterotropnog indeksa. Ženama koje imaju NKM, a planiraju zanijeti, preporuča se korištenje didrogesterona [1].

Aksu F. i suradnici, napravili su studiju koja je uključivala 24 adolescentice sa NKM kod kojih je kao terapija izbora korišten medroksiprogesteron acetat u dozi od 60-120 mg tokom prvog dana, te u dozi od 20 mg/dan slijedećih 10 dana. Smanjenje volumena izgubljene krvi uočeno je u svih pacijentica; 25% njih je prestalo krvariti već unutar prva 24 sata, dok je ostatak djevojaka prestao krvariti do 4 dana od započinjanja liječenja [39].

Intrauterini sustav koji luči levonorgestrel u dozi od 20 µg /dan u periodu od 5 godina vrlo je potentno liječenje NKM s obzirom da se njegovom primjenom postižu najviše koncentracije progestina lokalno, na razini endometrija [3, 33]. Pogodan je za liječenje NKM u nulipara i u žena starijih od 35 godina [7]. Učinkovitost LNG-IUS usporediva je s učinkovitošću endometrijske ablacije. Obje su metode djelotvorne u kontroli HMB, međutim načini krvarenja iz maternice nakon liječenja su različiti [40]. Za žene koje nisu rađale i adolescentice vjerojatno je pogodnija primjena manje forme LNG-IUS koja luči levonorgestrel u dozi od 13,5 mg u periodu kroz 3 godine. Intrauterina sprava s levonorgestrelom koristi se i kod žena koje se liječe tamoxifenom sa svrhom sekundarne prevencije promjena endometrija te u perimenopauzi prilikom prelaska na estrogensku nadoknadu hormona. S obzirom da ne sadrži estrogen, čime se izbjegavaju rizici nastanka venske tromboembolije, LNG-IUS predstavlja najbolji terapijski izbor za liječenje obilnih menstruacijskih krvarenja u teških i za operaciju visoko rizičnih pacijentica [7].

Bahamondes i suradnici u svojoj studiji ističu učinkovitost primjene LNG-IUS u žena sa dismenorejom kao posljedicom adenomioze ili endometrioze [41]. Prema Grigorieva i suradnicima, primjena LNG-IUS je veoma učinkovita u smanjenju menstruacijskog gubitka krvi u žena s AUB-Ls čiji volumen uterusa iznosi manje 380 ml. [42].

Kingman i suradnici su u svojoj studiji potvrdili pozitivno djelovanje LNG-IUS u žena s nasljednom koagulopatijom [43]. Lete i suradnici su proveli prospektivno-opservacijsku studiju s jednogodišnjim praćenjem, u kojoj su uključili 225 žena u kojih je korištena LNG-IUS za kontrolu NKM. Uočeno je statistički značajno smanjenje količine izgubljene krvi, povećanje razine hemoglobina i feritina, te je zabilježen visok stupanj zadovoljstva u 98% žena [44].

Česta nuspojava primjene LNG-IUSa je intermenstrualno krvarenje, amenoreja koja se javlja u 1/3 žena kao posljedica sistemske apsorpcije, nadutost te bolnost dojki [3].

5.2.3. Estrogenski preparati

Estrogeni svoju važnu primjenu nalaze u zaustavljanju epizode teškog akutnog krvarenja ili kao terapijska opcija dugotrajnih i obilnih NKM [3, 4]. Mehanizmi kojima se objašnjava učinak estrogena u liječenju NKM uključuju stabilizaciju membrane lizosoma, indukciju brze epitelizacije endometrija, vazokonstrikciju i djelovanje na lokalne čimbenike koagulacije [4]. U epizodi teškoga akutnog krvarenja može se primijeniti sam estradiol u dozi od 10-20 mg ili kombinaciji sa progesteronom u dozi od 100 mg i.m. (ili MPA depo) ili sam estradiol u dozi 20-50 mg ili uz progestine primjenjene u višim dozama *per os* [1].

Nuspojave korištenja estrogenskih preparata uključuju mučninu, napetost u dojkama te glavobolju [7].

5.2.4. Androgeni preparati

Danazol je sintetski androgen koji uzrokuje atrofiju endometrija te amenoreju. Njegova je primjena ograničena zbog širokog raspona androgenih nuspojava kao što su povećanje tjelesne težine, masna koža, akne, dubok glas [3, 33]. Ovisno o primijenjenoj dozi, raspon učinaka danazola seže od supresije ovulacije, smanjenja produkcije estradiola u jajniku, djelovanja na estrogenske receptore kao i smanjenja gubitka menstrualne krvi [3].

Chimbira i suradnici su u svojoj studiji istraživali učinak danazola primijenjenog u dnevnoj dozi od 200mg ili 100mg tokom tri mjeseca, te učinak dnevno primijenjenog danazola tokom lutealne faze ciklusa ili menstruacije. Njihovi rezultati sugeriraju kako je primjena danazola u većim dozama (200 mg/dan i više) učinkovitija u liječenju NKM (vjerojatno zbog postizanja supresije ovulacije), te je povezana s relativno niskom incidencijom nuspojava [45]. Manje doze danazola pokazuju manju učinkovitost u liječenju HMB-E, no ipak se koriste kod žena koje uz primjenu danazola u višim dozama razvijaju mastalgiju. Stoga se danazol može savjetovati ženama sa HMB-E ili AUB-O koje uz primjenu estrogena razvijaju izraženu mastalgiju [3]. Također je ova terapija pogodna za pacijentice koje boluju od u

idiopatske trombocitopenične purpure s obzirom da je primjena estrogena kod njih kontraindicirana [46].

5.2.5. Analozi gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH analozi)

Analozi GnRH mogu se koristiti u liječenju NKM jer izazivaju reverzibilno hipogonadotropno stanje putem „down" regulacije GnRH receptora te time uvode ženu u stanje nalik menopauzi [3]. Učinkoviti su u smanjivanju veličine fibromioma i smanjenju krvarenja (AUB-A, AUB-L), ali njihove nuspojave poput osteopenije i osteoporoze te brz povratak simptoma nakon prestanka njihovog korištenja ograničavaju njihovu dugoročnu primjenu [3]. Iz tog razloga, ukoliko GnRH analoge primjenjujemo dugotrajno (više od 3 mj.), važno je i neophodno uz njih u terapiju dodati (engl. *add back*) i estrogene ili progestagene ili KOK [47].

Thomas je u svojoj studiji istaknuo kako dodavanje estradiola/norgestrela terapiji goserelin acetatom u žena sa NKM, dovodi do značajnog smanjenja trajanja menstruacije, smanjenja broja dana teškog krvarenja i smanjenja volumena izgubljene krvi. Uz to, uočeno je da u 51 pacijentice sa simptomatskim fibromiomima uterusa, u kojih je primijenjena kombinirana estrogensko-progesteronska terapija tokom 21 mjeseca nakon inicijalnog tromjesečno liječenja GnRH agonistima, nije došlo do ponovnog rasta fibromioma [48].

5.2.6. Selektivni modulatori progesteronskih receptora (SPRM)

Selektivni modulatori progesteronskih receptora imaju važnu ulogu u zaustavljanju krvarenja iz maternice, posebice kod žena sa simptomatskim fibromiomima, s obzirom na njihov dokazanu ulogu u značajnom i potencijalno dugoročnom smanjenju volumena fibromioma te specifičnom djelovanju na endometrij [49]. Ulipristal acetat (UPA) primijenjen u dozi od 5 mg je danas registriran za liječenje simptoma koji se povezuju s fibromiomima kod žena reprodukcijske dobi. Ulipristal acetat u navedenoj dozi primarno djeluje na progesteronske receptore na fibromiomima, endometriju i hipofizi. UPA blokira progesteronske receptore na stanicama mioma što dovodi do inhibicije proliferacije stanica i indukcije apoptoze s posljedičnim smanjenjem volumena fibromioma [50, 51, 52]. UPA također ima izravan učinak na endometralnu vaskulaturu i stimulira benigne i reverzibilne promjene u tkivu endometrija nazvane „promjene endometrija povezane s modulatorom progesteronskih receptora" (engl. *Progesterone-Receptor Modulator- Associated*

Endometrial Changes – PAEC) što dovodi do brzog zaustavljanja krvarenja i nastanka amenoreje što za posljedicu ima poboljšanje krvne slike i ukupno poboljšanje kvalitete života. Mehanizmu nastanka amenoreje doprinosi i učinak na hipofizu. UPA dovodi do inhibicije lučenja LH, a time i ovulacije. Iako praktički sve žene uz korištenje UPA nemaju ovulaciju, ovaj lijek nije registriran kao kontraceptiv. Za razliku od LH, FSH je samo parcijalno suprimiran, tako da razvoj folikula nije u potpunosti eliminiran što omogućuje zadržavanje vrijednosti estradiola u cirkulaciji na razini rane folikularne faze čime u većine pacijentica izostaju nuspojave vezane za estrogenski manjak, što se viđa kod jedinih drugih lijekova registriranih za liječenje mioma, kao što su GnRH analozi [49].

5.2.7. Inhibitori aromataze

S obzirom na to da se djelovanje inhibitora aromataze temelji na reduciranju konverzije androgena u estrogen te posljedičnom smanjenju sistemske estrogenske aktivnosti, oni svoju primjenu nalaze u liječenju AUB-L [3]. Prema Varelasu i suradnicima, te Guratesu i suradnicima, primjena inhibitora aromataze (anastrazola, letrozola) u žena s leiomiomima, dovodi do smanjenja veličine samih leiomioma u rasponu od oko 50% [53, 54].

S obzirom na postojeća velika klinička istraživanja o upotrebi inhibitora aromataze kao adjuvantne terapije u žena sa rakom dojke, njihovi benefiti se mogu iskoristiti u terapiji postmenopauzalnih žena oboljelih od karcinoma dojke sa pozitivnim estrogenskim receptorima [3].

5.2.8. Inhibitori ciklooksigenaze (COX-I)

Lokalna aktivnost prostaglandina je bitna za početak menstruacije kao i za lokalnu endometrijsku hemostazu. Uočeno je da žene sa HMB-E i održanim ovulacijskim ciklusima tipično imaju povećane razine PGE2 i PGI2, uz apsolutno ili relativno smanjene razine PGF2α, te bi u njih taj disbalans razine prostaglandina mogao upućivati u poremećaj aktivnosti COX enzima. Cox inhibitori djeluju na način da inhibiraju konverziju arahidonske kiseline u prostaglandine te time smanjuju razinu endomiometrijskih prostaglandina [3]. Prema Cohrane analizi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIDs) su učinkovitiji u smanjenju HMB u odnosu na placebo, no njihova učinkovitost je manja u odnosu na traneksamičnu kiselinu,

danazol ili LNG-IUS [55]. U pogledu liječenja teških krvarenja maternice, najviše se proučavaju mefenamična kiselina i naproksen [33]. Svi NSAID reduciraju gubitak krvi za 20-50%, te smanjuju učestalost dismenoreja u gotovo 70% žena. U liječenju HMBa i dismenoreje koristi se 0,5-2 grama dnevno mefenamične kiseline i naproksena, ili 600 do 1200 mg/dnevno ibuprofena [3]. Nuspojave NSAID su uglavnom prolazne naravi te uključuju mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, glavobolju. Rjeđe nuspojave su razdražljivost, šum u ušima, nesanica, parestezije, erozivni gastritis, okultno krvarenje, iznimno peptički ulkus te rijetko reakcije preosjetljivosti (angioedem, osip, bronhospazam, hunjavica) [7].

5.2.9. Antifibrinolitici

Traneksamična kiselina (TA) je antifibrinolitik koji djeluje na način da inhibira aktivator plazminogena te time sprečava konverziju plazminogena u plazmin [3].
Randomizirane kliničke studije su pokazale da TA, korištena u dozi od 1g svakih 6 sati tokom prva 4 dana ciklusa, reducira gubitak menstrualne krvi za 40-60% [56]. Isto tako, dostupni dokazi sugeriraju kako korištenje TA ne povećava incidenciju gastrointestinalnih tegoba niti tromboembolijskih bolesti čak ni kod visokorizičnih žena [56, 57].

Kadir i suradnici su u svojoj studiji provedenoj na 37 žena, pokazali kako primjena 1g TA 4 puta dnevno tokom trajanja menstruacije, značajno smanjuje krvarenje u 40% žena sa HMB-C [58].
Preporučeno liječenje je kroz 1-4 dana od početka menstruacije u dozi od 3-4 grama dnevno. Ukoliko se uspjeh ne postigne u 3 ciklusa treba prekinuti liječenje traneksamičnom kiselinom. U Hrvatskoj taj lijek nije registriran [7].

5.2.10. Dezmopresin acetat (DDAVP)

Dezmopresin acetat je sintetski analog antidiuretskog hormona vazopresina koji povećava plazmatske koncentracije faktora VIII, vWF i t-PA te se njegova primjena pokazuje učinkovitom pri liječenju tipa 1 i tipa 2 von Willebrandove bolesti, te blažeg oblika hemofilije A. Prilikom primjene DDAVP mogu se javiti nuspojave poput tahikardije, glavobolje, hiponatrijemije [59]. Njegova primjena u kliničkoj praksi mora biti individualizirana. Obično se koristi tokom prva 3 dana menstruacijskog ciklusa u tipičnoj dozi od 300 μg/dan [3].

5.3. Kirurško liječenje

Primarno kirurško liječenje se primjenjuje kod polipa većih od 10 mm koji ne prolaze spontano, submukoznih mioma, te premalignih i malignih lezija endometrija, dok se liječenje ostalih abnormalnih krvarenja iz maternice primarno temelji na medikamentnoj terapiji [1]. Ipak, otprilike će se polovica svih medikamentno liječenih žena odlučiti za kirurško liječenje [33]. Zbog negativnog utjecaja na potencijalno buduće začeće i rađanje, kirurško je liječenje rezervirano za ona NKM koja su refraktorna na bilo koju medikamentnu terapiju i ozbiljnije ugrožavaju zdravlje ili život žene, te u onih pacijentica koje nemaju želja za daljnjom reprodukcijom. Adenomioza i miom, sa ili bez HMB, predstavljaju najčešće indikacije za kirurške zahvate u žena dobi iznad 40 godina [1].

U metode kirurškog liječenja NKM/HMB ubrajaju se kiretaža (dijagnostička i terapijska), ablacija endometrija (resektoskopska/neresektoskopska), histeroskopija (ablacija endometrija, polipektomija, enukleacija mioma), laparoskopija (miomektomija, ablacija mioma (destrukcija), resekcija adenomioze), laparotomija (histerektomija, enukleacija mioma, resekcija adenomioze), embolizacija uterine arterije te ultrazvučna ablacija mioma – (engl. *high-intensity focused ultrasound* - HIFU) [1].

5.3.1. Kiretaža endometrija

Kiretaža endometrija je metoda koja se može primjenjivati kod HMB ili akutnog NKM. Ona je samo privremena, dijagnostička ili terapijska metoda koja ne dovodi do konačnog izlječenja nenormalnih krvarenja iz maternice. Njena primjena nije indicirana u juvenilnih i adolescentnih NKM, te u mladih žena sa NKM [1].

5.3.2. Ablacija endometrija

Ablacija endometrija je ciljana destrukcija endometrijskog tkiva koja je indicirana u žena s NKM bez abnormalnosti uterusa ili uz submukozni miom koji je manji od 3cm, te kod žena koje su završile reprodukciju [3, 33]. Tehnike ablacije se dijele na primarnu (resekcija endometrija, ablacija kuglicom i laserska ablacija) i sekundarnu generaciju (termalna ablacija balonom, mikrovalna ablacija, laserska termoterapija, krioterapija i hidrotermoablacija), odnosno na resektoskopske (histeroskopija) i neresektoskopske tehnike [3, 33]. Sve se metode ablacije mogu izvoditi bez opće anestezije i na taj način rezultirati manjim morbiditetom, kraćim

boravkom u bolnici te bržim oporavkom pacijentica. Prihvatljiva su alternativa histerektomiji u žena koje žele izbjeći veliki kirurški zahvat. Ablacija je kontraindicirana u žena sa pozitivnom biopsijom endometrija na atipiju ili rak [33].

Komplikacije su češće prilikom primjene tehnika prve generacije te mogu uključivati perforaciju uterusa, oštećenje okolnih struktura poput crijeva ili krvnih žila, krvarenje i neuspjeli pristup [3].

5.3.3. Histerektomija

Histerektomija je postupak odstranjenja dijela ili cijelog uterusa, koji se primjenjuje kao zadnja linija liječenja NKM u slučajevima kada se sve ostale vrste liječenja pokažu neuspješnima. Ovisno o tome odstranjuje li se cijeli uterus ili samo korpus uterusa uz zadržavanje cerviksa, može biti totalna ili supracervikalna. Može se izvoditi laparotomijom, laparoskopijom ili vaginalno. Najmanji morbiditet povezan je sa vaginalnim pristupom, a najveći sa totalnom abdominalnom histerektomijom. Dostupni su dokazi koji ukazuju kako izvođenje supracervikalne histerektomije nema značajnijeg utjecaja na seksualnu funkciju i funkciju urinarnog trkta u usporedbi sa totalnom histerektomijom [3]. Iako se smatra metodom izlječenja, histerektomija je povezana sa povećanim rizikom nastanka komplikacija poput krvarenja, infekcije i trauma abdominalnih i/ili zdjeličnih organa [33].

5.3.4. Ostali (poštedni) kirurški zahvati

Ukoliko su uzročnici NKM strukturne abnormalnosti samog uterusa poput polipa ili mioma, primjena poštednih kirurških zahvata (ukoliko je moguća) ima niz prednosti nad histerektomijom. Njihovom primjenom moguće je očuvanje plodnosti i skraćenje vremena hospitalizacije. Ovdje spadaju zahvati poput polipektomije, embolizacije i laparoskopske ablacije arterije uterine, laparoskopske i histeroskopske miomektomije, fokusiranog UZV visoke snage (HIFU), laserske ablacije uz MR i miolize [3].

Dobra alternativa histerektomiji u liječenju fibromioma su miomektomija i embolizacija arterije uterine. U slučaju polipa, histeroskopska polipektomija dovodi do značajne redukcije krvarenja [33].

6. TERAPIJSKI PROTOKOL LIJEČENJA AKUTNIH NKM

Akutna NKM se najčešće pojavljuju neočekivano te mogu uzrokovati hemodinamsku nestabilnost žene. U slučaju akutnih NKM bitno je nadoknaditi tekućinu, te smanjiti ili u potpunosti zaustaviti krvarenje u prva dva dana liječenja. Pritom su se najučinkovitijima pokazale primjene visokih doza estrogena (Premarin, Estrofem, Progineva), visokih doza kombinacije E2 i P4, analoga GnRH, SPRM-ova i visokih doza progestina [1]. U većine pacijentica (otprilike 70%), primjena estrogena ili kombinacije estrogena i gestagena, zaustavit će krvarenje unutar 6-12 sati. Nastavi li se krvarenje i nakon drugog dana primjene terapije, potrebno je ponovno razmotriti organske uzroke. Ukoliko se primjena medikamenata pokazala uspješnom, potrebno je nastaviti s nižim dozama iste terapije slijedećih 5 do 7 dana. Nakon prvog dana moguće je u terapiju dodati i oralnu hormonsku kontracepciju, gestagene ili analoge GnRH. Svaki slijedeći menstruacijski ciklus potrebno je kontrolirati, te nastaviti s liječenjem barem slijedeća 3-4 tjedna. Od kirurški metoda moguće je primjeniti: intrakavitarnu tamponadu, terapijsku kiretažu, ablaciju endometrija, embolizaciju uterinih arterija i histerektomiju [7].

Terapijske opcije za zaustavljanje akutnih NKM prikazane su u tablici 3, a protokol liječenja na slici 3.

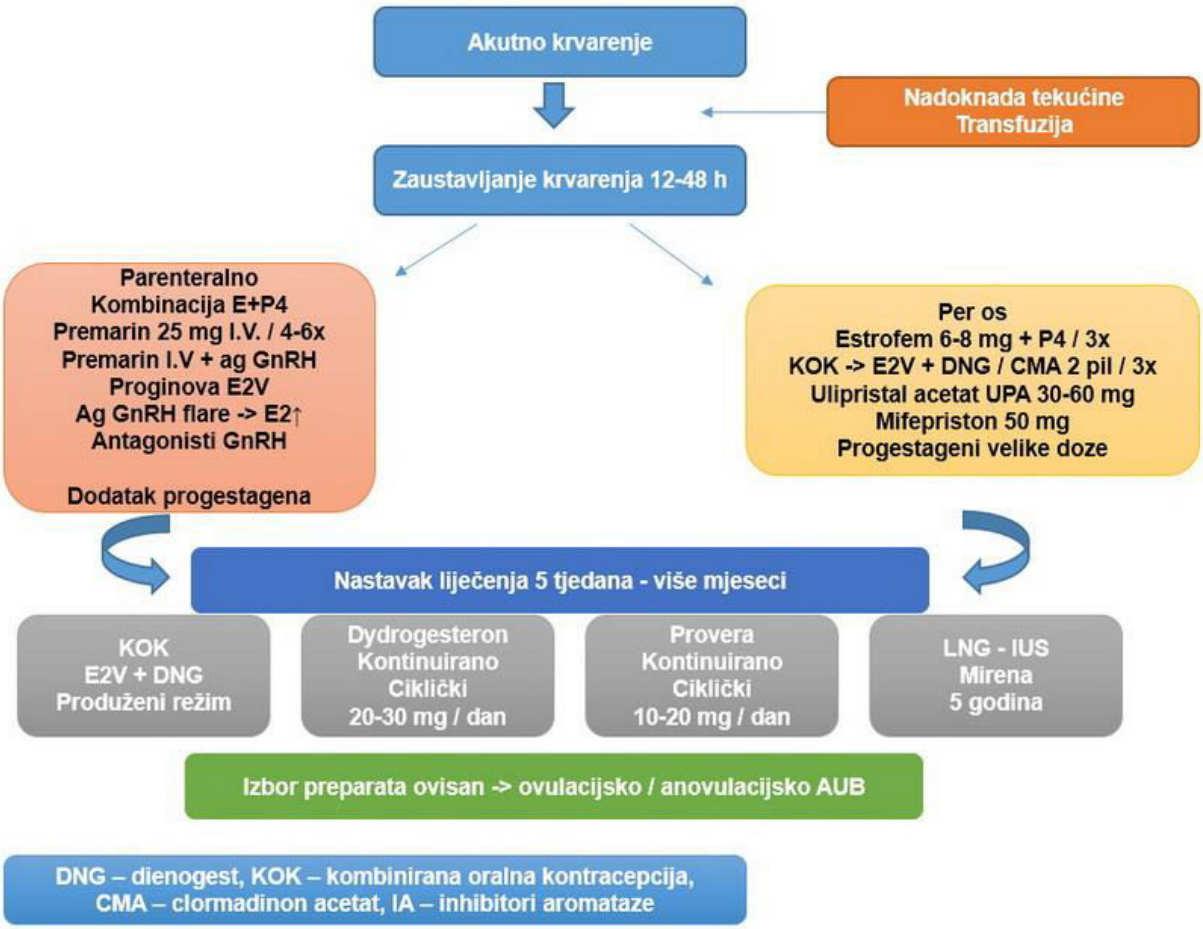
Tablica 3. Terapijske opcije akutnih nenormalnih krvarenja iz maternice

(Prema: Šimunić V, Barišić D, Pavičić-Baldani D, Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, str. 28, 2014)

Dostupno na: http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf [1]

TERAPIJA AKUTNIH AUB
Estradiol 10-20 mg sam ili uz progesteron 100 mg I.M. (ili MPA depo)
Estradiol 20-50 mg sam ili uz progesteron više doze (DIDRO, MPA, MEGACE) per os
Pilule više doze – 3x2 per os
Agonist ili antagonist GnRH* depo supkutano
Visoke doze progestagena-depo Provera 150 mg I.M. ili per os (DIDRO 40-50 mg, MPA 60 mg)
Ulipristal acetat 30-60 mg per os*
Letrozol 5 mg per os*
Desmopresin 300 µg – supkutano ili nazalni sprej

* preparati koji nisu u potpunosti istraženi i registrirani za tu indikaciju



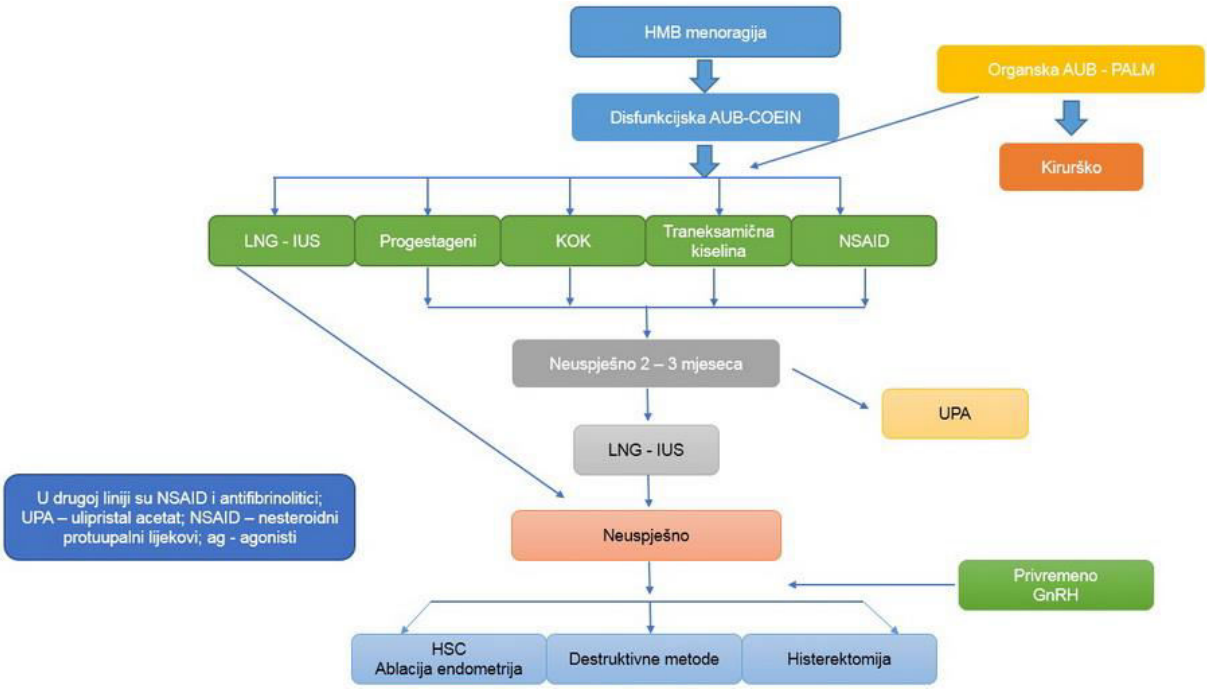
Slika 3. Protokol medikamentnog liječenja akutnih NKM (Prema: Šimunić V, Barišić D, Pavičić-Baldani D, Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, str. 27, 2014)

Dostupno na: http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf [1]

7. TERAPIJSKI PROTOKOL LIJEČENJA HMB

Prilikom odluke o terapiji kroničnih NKM, potrebno je uvažiti želju pacijentice za reprodukcijom i kontracepcijom te korigirati anemiju. Liječenje kroničnih NKM temelji se na dugotrajnoj primjeni preparata koji se ujedno koriste kao prva linija liječenja i za HMB. Dugotrajnu terapiju koja se primjenjuje u Republici Hrvatskoj čine ciklički *per os* primjenjeni progestageni od 12. do 14. dana ciklusa, kontinuirano primjenjeni progestageni od 1. do 21. dana ciklusa (iili dugi ciklus), kombinirani oralni hormonski kontraceptivi, intrauterini sustav s levonorgestrelom te rjeđe nesteroidni protuupalni lijekovi [1].

Protokol medikamentnog liječenja HMB- prikazan je na slici 4.



Slika 4. Protokol liječenja HMB menoragije (Prema: Šimunić ., Barišić D, Pavičić-Baldani D, Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, str. 29, 2014)

Dostupno na: http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf [1]

8. ZAKLJUČAK

Abnormalna krvarenja iz maternice su čest razlog posjete žena ginekološkoj ambulanti. S obzirom na različitu etiologiju, loš utjecaj na kvalitetu života žene te na mogućnost razvoja životno ugrožavajučeg krvarenja, pravovremena dijagnoza i odgovarajuće liječenje od izrazite su važnosti. Odluku o liječenju potrebno je donositi individualno pritom uzimajući u obzir hitnost nastalog stanja, uzroke krvarenja, dob žene, te ukoliko je moguće, uvažavajući želju pacijentice za reprodukcijom. U većine žena s kliničkom slikom abnormalnih krvarenja iz maternice, primjena medikamentne terapija bit će prva linija liječenja, dok će se kirurški postupci primjenjivati u žena s neodgovarajućim odgovorom na medikamentno liječenje ili u žena koje nemaju želju za daljnjom reprodukcijom.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Pavičić Baldani na beskrajnom razumijevanju, strpljenju, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tokom cijelog studija.

Zahvaljujem svojoj sestri i dečku, kojima ujedno i posvećujem ovaj rad. Hvala vam što ste kroz cijelo moje školovanje bili moja najjača potpora, najčvršći oslonac i moji najveći motivatori.

10. LITERATURA

1. Šimunić V, Barišić D, Pavičić Baldani D. Nenormalna krvarenja iz maternice - Kliničke smjernice za dijagnostiku i liječenje, Hrvatski liječnički zbor, HDGO, HDGEHR, MEF Zagreb - Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Zagreb, 2014. dostupno na: http://hdhr.org/izdanja/nenormalna-krvarenja-iz-maternice.pdf
2. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jul;34:54-65. Epub 2015 Nov 25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
3. Munro MG. Abnormal Uterine Bleeding, Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
4. Šimunić V i suradnici. Ginekologija, Ljevak, Zagreb, 2001
5. Munro MG, Abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Part I--pathogenesis and clinical investigation, J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1999 Nov;6(4):393-416
6. Maybin JA, Critchley HO. Steroid regulation of menstrual bleeding and endometrial repair, Rev Endocr Metab Disorder. 2012 Dec;13(4):253-63. doi: 10.1007/s11154-012-9228-2
7. http://www.poliklinika-ivf.hr/docs/ginekologija/V.Simunic%20-%20Nepravilna%20krvarenja.pdf pristupano dana 19.5.2017.
8. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird. DTA role for prostacyclin (PGi2) in excessive menstrual bleeding, Lancet. 1981 Mar 7;1(8219):522-4.
9. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Fertility and sterility. 2007;87:466-76.
10. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? Human reproduction. 2007;22:635-43.
11. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr;40:3-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011. Epub 2016 Oct 1.

12. Munro MG. Classification of menstrual bleeding disorders, Rev Endocr Metab Disorder. 2012 Dec;13(4):225-34. doi: 10.1007/s11154-012-9220-x
13. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. J Midwifery Womens Health. 2016 May;61(3):376-9. Epub 2016 Mar 11. doi:10.1111/jmwh.12440.
14. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011 Sep;29(5):383-390. Epub 2011 Nov 7. doi: 10.1055/s-0031-1287662.
15. Garside R, Stein K, Wyatt K, Round A, Price A. The effectiveness and cost-effectiveness of microwave and thermal balloon endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a systematic review and economic modelling. Health Technol Assess. 2004 Feb;8(3):iii, 1-155.
16. Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J, Loufopoulos A, Vakiani M, Constantinidis T, Patsiaoura K, Bontis J. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. Clin Exp Obstet Gynecol. 1997;24(1):36-8.
17. Kilkku P, Erkkola R, Grönroos M. Non-specificity of symptoms related to adenomyosis. A prospective comparative survey. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984; 63(3):229-31.
18. Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas, Int J Gynaecol Obstet. 2015 Nov; 131(2):117-22. Epub 2015 Aug 5. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
19. Spies JB, Bradley LD,Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. Obstet Gynecol. 2010 Sep;116(3):641-652. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ed36b3.
20. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13. Epub 2011 Feb 22. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011

21. Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecol Oncol. 2004 Apr;93:204-8.
22. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, et al. Fibroids: diagnosis and management. BMJ. 2015 Oct 13;351:h4887. doi: 10.1136/bmj.h4887.
23. Brohl AS, Li L, Andikyan V, et al. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. Oncologist. 2015 Apr;20(4):433-9. Epub 2015 Mar 12. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0361.
24. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, et al. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. Int J Gynecol Cancer. 2008 Mar-Apr;18(2):352-6. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01025.x.
25. Giuntoli 2nd RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003 Jun;89(3):460-9.
26. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 Mar 13;98(6):3387-92. Epub 2001 Feb 27.
27. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: endometrial intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2015 Oct;126(4):897. doi: 10.1097/AOG.0000000000001071.
28. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, et al. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG. 2004 Jul;111(7):734-40.
29. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Oct;152(2):133-7. Epub 2010 Aug 4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.016.
30. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. J Fam Plann Reprod Health Care. 2002 Apr;28(2):73-7.

31. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. Contraception. 2002 Feb;65(2):129-32.

32. Toth M, Patton DL, Esquenazi B, Shevchuk M, Thaler H, Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. Am J Reprod Immunol. 2007 May;57(5):361-6. doi:10.1111/j.1600-0897.2007.00481.x

33. Davidson BR, Dipiero CM, Govoni KD, Littleton SS, Neal JL. Abnormal uterine bleeding during the reproductive years. J Midwifery Womens Health. 2012 May-Jun;57(3):248-54. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00178.x.

34. Wilkinson JP, Kadir RA. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010 Dec;23(6 Suppl):S22-30. Epub 2010 Sep 24. doi: 10.1016/j.jpag.2010.08.007.

35. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. Obstet Gynecol Surv. 1985 Jul;40(7):425-36.

36. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol. 2000 Dec;96(6):913-20.

37. Shrader SP, Dickerson LM. Extended- and continuous-cycle oral contraceptives. Pharmacotherapy. 2008 Aug;28(8):1033-40. doi: 10.1592/phco.28.8.1033.

38. Frishman GN. Evaluation and treatment of menorrhagia in an adolescent population. J Minim Invasive Gynecol. 2008 Nov-Dec;15(6):682-8. doi: 10.1016/j.jmig.2008.08.014.

39. Aksu F, Madazli R, Budak E, Cepni I, Benian A. High-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1997 May;37(2):228-31.

40. de Souza S, Camargos A, de Rezen C, Pereira F, Araujo C, Silva Filho A. A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. Contraception. 2010 Mar;81(3):226-31. doi: 10.1016/j.contraception.2009.09.012. Epub 2009 Oct 29
41. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. Contraception. 2007 Jun;75(6 Suppl):S134-9. Epub 2007 Feb 16.
42. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. Fertil Steril. 2003 May;79(5):1194-8.
43. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. BJOG. 2004 Dec;111(12):1425-8.
44. Lete I, Obispo C, Izaguirre F, Orte T, Rivero B, Cornellana MJ, Bermejo I. Spanish Society of Gynaecology Obstetrics (SEGO). The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008 Sep;13(3):231-7. doi: 10.1080/13625180802075075.
45. Chimbira TH, Anderson AB, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. Br J Obstet Gynaecol. 1980 Dec;87(12):1152-8
46. Ambríz R, Pizzuto J, Morales M, Chávez G, Guillén C, Avilés A. Therapeutic effect of danazol on metrorrhagia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Nouv Rev Fr Hematol. 1986;28(5):275-9
47. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. Obstet Gynecol. 2002 May;99(5 Pt 1):709-19
48. Thomas EJ. Add-back therapy for long-term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids. Br J Obstet Gynaecol. 1996 Oct;103 Suppl 14:18-21

49. Bouchard P, Chabbert-Buffet N. The history and use of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate for heavy menstrual bleeding with uterine fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr;40:105-110. Epub 2016 Dec 18. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.12.002.
50. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. UPA vs placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):409-20. doi: 10.1056/NEJMoa1103182
51. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, et al. UPA vs Leuprolide Acetate for fibroid treatment. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):421-32. doi: 10.1056/NEJMoa1103180
52. Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al. Long term treatment of uterine fibroids with UPA. Pearl III and Pearl III extension study. Fertil Steril. 2014 Jun;101(6):1565-73.e1-18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008. Epub 2014 Mar 12
53. Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrazole on symptomatic uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):643-9.
54. Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, Celik H, Kumru S, Simsek M. Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole. Reprod Biomed Online. 2008 Oct;17(4):569-74.
55. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD000400
56. Cooke I, Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding, Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000249
57. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. Thromb Haemost. 1993 Aug 2;70(2):238-40.

58. Kadir RA, Lukes AS, Kouides PA, Fernandez H, Goudemand J. Management of excessive menstrual bleeding in women with hemostatic disorders. Fertil Steril. 2005 Nov;84(5):1352-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.062
59. Davies J, Kadir RA. Endometrial haemostasis and menstruation. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Dec;13(4):289-99. doi: 10.1007/s11154-012-9226-4

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.10.1988. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam 2003. godine u Osnovnoj školi Kustošija u Zagrebu. Nakon završetka osnovne škole upisala sam Žensku opću gimnaziju Družbe sestara milosrdnica sa pravom javnosti, gdje sam 2007. godine maturirala s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i u pismu.

Područja interesa su mi ginekologija, pedijatrija, psihijatrija i patologija.