

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a,
Zavod za humanu reprodukciju

DISFUNKCIJSKO KRVARENJE IZ MATERNICE DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING

Miro Kasum

Pregled

Ključne riječi: disfunkcijsko krvarenje iz maternice, krvarenje iz maternice, adolescencija, perimenopauza

SAŽETAK. U članku su opisane temeljne karakteristike, klinički značaj, etiologija, patofiziologija, dijagnoza i diferencijalna dijagnoza, klinička slika i liječenje bolesti. U etiološkoj analizi prikazani su uzročni čimbenici anovulacijskih i ovulacijskih ciklusa u povezanosti s patofiziološkim zbivanjima u endometriju. U dijagnostičkom postupku navedene su kliničke, laboratorijske, ultrazvučne i operacijske pretrage. Kod diferencijalne dijagnostike prikazane su lokalne i sistemske bolesti koje mogu imitirati sliku disfunkcijskog krvarenja. Klinička slika bolesti opisuje sve vrste krvarenja u povezanosti s lokalnim patohistološkim nalazom i mehanizmima za regulaciju disfunkcijskog krvarenja. Kod liječenja i prevencije bolesti navedene su hormonske i kirurške metode koje označavaju suvremeni pristup disfunkcijskom krvarenju.

Review

Key words: dysfunctional uterine bleeding, irregular bleeding, uterine bleeding, adolescence, perimenopause

SUMMARY. In the article all the basic characteristics, clinical significance, etiology and pathophysiology, diagnosis and differential diagnosis, clinical feature and treatment are described. The etiologic analysis is expressed by presentation of all direct causative factors in anovulatory and ovulatory cycles, in correlation with pathophysiological endometrial changes. In diagnostic procedure the clinical, laboratory, ultrasonic and operative examinations were described. In differential diagnosis the local and systemic illnesses that could imitate dysfunctional bleeding were presented. The clinical feature describes different bleedings in correlation with local pathohistologic finding and with the local regulatory mechanisms. The modern therapeutic approach was expressed by presentation of all hormonal and surgical methods in the treatment and prevention of dysfunctional uterine bleeding.

Uvod

Disfunkcijsko krvarenje iz maternice je nepravilno ili neuredno krvarenje, koje se razlikuje od nepravilnog organskog krvarenja koje je uzrokovano lokalnim ili općim bolestima. To je krvarenje koje nastaje zbog poremećene sekrecije hormona jajnika i to najčešće zbog anovulacije (80%), ili rjeđe kod ovulacije, najčešće zbog disfunkcije žutog tijela (20%). Zbog anovulacije krvarenja su bezbolna, traju dulje od tjedan dana i obilna pri čemu se gubi više od 80 ml krvi (hipermenoreja), a javljaju se epizodno ili u neredovitim vremenskim razmacima. Tijekom obrade nepravilno se krvarenje iz maternice često naziva pod radnom dijagnozom disfunkcijskim, no konačna se dijagnoza potvrđuje nakon isključivanja svih lokalnih organskih ili općih razloga.

Disfunkcijsko se krvarenje može javiti bilo u koje doba od menarhe do menopauze, no najčešće je u adolescenciji i premenopauzi. Ukoliko se pravodobno i odgovarajuće ne liječi, disfunkcijsko krvarenje predstavlja ozbiljan problem, koji dugoročno dovodi do sideropenične anemije, a u akutnim situacijama može doći do opasnog krvarenja i hipovolemije s hemoraškim šokom koji može ženu vitalno ugroziti. Stoga je vrlo značajno spoznati stvarnu prirodu bolesti i na vrijeme postaviti dijagnozu te poduzeti odgovarajuće preventivne mjere i pravodobno započeti liječenjem bolesti.^{1–5}

Etiologija

Anovulacija predstavlja glavni i neposredni razlog najvećeg dijela disfunkcijskih krvarenja, a popraćena je produženim djelovanjem estrogena, koji dovode do hiperplazije endometrija. Poremećaji se javljaju najčešće u premenopauzi i adolescenciji, a zatim u reproduktivnoj dobi.^{3,4}

U *premenopauzi* žena od 40. godine do menopauze nalazimo prirodno slabljenje funkcije jajnika, zbog odumiranja preostalih folikula i granuloznog sloja. Involucijske promjene u jajnicima praćene su endokrinološki sniženim vrijednostima inhibina, zbog čega se pojačano luči folikularni stimulirajući hormon (FSH), koji potiče rezidualne stanice zrnatog sloja jajnika. Mehanizmom selekcije odabire se dominantni folikul koji stvara estradiol (E2) u koncentracijama koje su često nedostatne (<250–350 pg/mL) za poticanje luteinizirajućeg hormona (LH) i pozitivnu povratnu spregu. Stoga folikul pod utjecajem FSH perzistira stvarajući estrogene, što se odražava u poremećajima ciklusa: anovulacijom, nedostatnom funkcijom žutog tijela, skraćanjem luteinske faze i oligomenorejom. Učestalost ovulacijskih ciklusa 5 do 6 godina prije menopauze iznosi 50% do 60%, a šest mjeseci prije menopauze samo je 5% ciklusa s ovulacijom. Osim toga, pod kontinuiranim lučenjem estrogena, zbog izostanka ovulacije i bez oponirajućeg djelovanja progesterona (P4), nastaje

hipertrofija i hiperplazija endometrija s posljedičnim nepravilnim krvarenjima koja čine 50% svih disfunkcijskih krvarenja. Nepravilna krvarenja obično završavaju posljednjom menstruacijom uz povišene gonadotropine i nizak E2 što konačno dovodi do atrofije endometrija.⁶⁻⁹

U *adolescenciji* postoji fiziološka nezrelost hipotalamo-hipofizne osovine u doba prvih tzv. ginekoloških godina. Endokrinološke pretrage u krvi pokazuju normalne ili povišene vrijednosti inhibina, FSH i E2, dok su vrijednosti LH niske. Zbog nezrelosti hipotalamusa i adenohipofize, koja se očituje izostankom pozitivne povratne sprege za LH, pod utjecajem FSH odabire se dominantni folikul koji nekoliko tjedana perzistira stvarajući sve više estrogena. Zbog produženog djelovanja estrogena i izostanka ovulacije ciklus je u 75% slučajeva produžen i ima oblik oligomenoreje, što se odražava u hiperplaziji endometrija, a polimenoreja se nalazi u samo 5% do 7% adolescentica. Kako zbog izostanka pozitivne povratne sprege perzistentni folikul ne ovulira, E2 i inhibin mehanizmom negativne povratne sprege nakon nekoliko tjedana inhibiraju FSH, zbog čega uslijedi pad E2 popraćen produljenim i obilnim krvarenjem.^{6,7}

U *reprodukcijskoj dobi* rjeđe nalazimo anovulaciju jer je neuroendokrinološka kontrola menstrualnog ciklusa ujednačenija. Anovulacija u toj dobi može biti naslijeđena kao sličan poremećaj iz adolescencije, zatim nakon pobačaja ili poroda te kod sindroma policističnih jajnika (PCOS). Zbog anovulacije nastaje produženo djelovanje estrogena zbog čega opet nastaje hiperplazija endometrija s nepravilnim krvarenjima koja čine 30% svih disfunkcijskih krvarenja.³⁻⁵

Kod *ovulacijskih ciklusa* rjeđe se javljaju disfunkcijska krvarenja i to uglavnom zbog poremećene funkcije žutog tijela ili predovulacijskog pada E2, a najčešća su u generativnoj dobi. Nedostatna funkcija žutog tijela karakterizirana je sniženim vrijednostima P4 i E2, zatim povišenim omjerom E2/P4 ili refrakternošću endometrija. Kod insuficijencije žutog tijela zbog sniženog P4 skraćuje se luteinska faza, dok je kod povišenog P4 produljena luteinska faza ciklusa, a u oba slučaja je poremećeno sazrijevanje i sekrecijska preobrazba endometrija. Osim poremećene funkcije žutog tijela kod ovulacijskih ciklusa, zbog relativno manjeg pada E2 neposredno pred ovulaciju nastaju ograničene degenerativne promjene u proliferiranom endometriju.^{3,4,8,9}

Patofiziologija

Kod *izostanka ovulacije* i nakon formiranja perzistentnog folikula uz produženo djelovanje povišenih razina E2 endometrija sve više proliferira. Izostankom formiranja žutog tijela nema progesteronskog zaustavljanja rasta hiperplaziranog endometrija, inhibicijom aromataze i estrogenih receptora, kao ni stimulacijom sulfotransferaze i 17-hidroksisteroid-dehidrogenaze, čime se održava relativna hiperestrogenemija.¹⁰ U hiperplastičnom endometriju nalazimo brojne umnožene žlijezde i obilnu vaskularizaciju, sa žilama koje nisu spiralizirane kao u sekre-

cijskoj fazi menstrualnog ciklusa, već su ravne i protežu se cijelom visinom endometrija. Osim toga, bez progesteronskog djelovanja izostaje diferencijacija stromalnih stanica u predeciduu (zona compacta) i stvaranje proteolitičkih enzima matriks metaloproteinaza. Kako nije formirana predecidua kao u sekrecijskom endometriju, hiperproliferirana sluznica nije povezana i kompaktna, nego je nestabilna i osjetljiva. Zbog toga kod pada estrogena sluznica maternice ne reagira univerzalno i sinkronizirano, nego se u pojedinim dijelovima endometrija vremenski neusklađeno događaju degenerativne promjene. Osim toga, zbog nedostatka proteolitičkih enzima koji se stvaraju u predecidui, usporeno je i otežano odljuštenje nekrotiziranih dijelova hiperplaziranog endometrija. Zbog nedostatka P4 smanjuje se integritet membrane lizosoma, čime se dodatno narušava stabilnost i univerzalnost sluznice.^{1-5,8,9}

Nadalje, zbog nedostatka predecidue ne stvaraju se plazminogen aktivator-inhibitor (PAI-I) i tkivni faktor (TF), koji su važni inhibitori fibrinolize i proteolitičke aktivnosti, zbog čega je lokalna hemostaza i trombogeneza nedostatna u odnosu na menstrualno krvarenje. Osim toga, zbog manjka P4 ne stvaraju se iz arahidonske kiseline prostaglandini F2-alfa (PG-F2-alfa), već dominiraju prostaglandini koji opuštaju glatko mišićje arterija i maternice, smanjuju bol i dezagregiraju trombocite (PG-E2, tromboksani), a zbog inverzije razine PG-F2 alfa/PG-E2 krvarenje je dugotrajno i obilno.^{1,3,4} Dakle, patohistološka građa hiperplaziranog endometrija i endogeni regulacijski mehanizmi krvarenja koji su više otklonjeni od mehanizama koji upravljaju menstrualnim krvarenjem, stvaraju anatomsku i patofiziološku podlogu i pretpostavke za pojavu produženog, obilnog, neredovitog i bezbolnog anovulacijskog krvarenja.⁵⁻⁹

Kod *ovulacijskog ciklusa* s poremećenom funkcijom žutog tijela, zbog nižeg P4 najčešći je patohistološki supstrat nedostatna sekrecijska transformacija endometrija. Pripadajući regulacijski mehanizmi krvarenja slični su mehanizmima kod anovulacije, no s manjim odstupanjem u odnosu na menstrualne mehanizme zbog djelomične prisutnosti P4. Nedostatna sekrecijska preobrazba endometrija i blaže otklonjeni mehanizmi za regulaciju krvarenja odgovorni su za pojavu oskudnih i recidivirajućih krvarenja.^{1,3-5,9}

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Anamnestički je važno kod nepravilnog krvarenja iz maternice isključiti pojavu psihičkih, emocionalnih i fizičkih stresova, anksiozna stanja, pseudocijezu, poremećaje prehrane, nagle promjene tjelesne težine, anoreksiju i naporne fizičke vježbe. Uz to, potrebno je saznati o ranijim bolestima jetre i štitnjače, krvarenjima i dijabetesu. Treba saznati o mogućoj uporabi hormonskih preparata, antikoagulansa, psihofarmaka, alkohola, uterinih kontracepcijskih uložaka te o nehotičnim ili nasilnim spolnim povredama. Obilnost krvarenja vrednuje se prema subjektivnoj procjeni količine ugrušaka u sekretu te uporabi više od 8 higijenskih uložaka.⁵⁻⁷

Pri diferencijalnoj dijagnozi važno je prosuditi je li krvarenje anovulacijsko ili je prethodila ovulacija. Kod ovulacije krvarenja su najčešća redovita i praćena su predovulacijskom boli i premenstrualnim tegobama (mastodinija, dismenoreja i nakupljanje tekućine). Nepravilna krvarenja koja su organski uvjetovana mogu biti redovita ili neredovita i obično su produljena i obilna. U slučajevima anovulacije izostaju klinički znaci ovulacije uz pojavu neredovitog ciklusa i nepravilnog krvarenja, premda istodobno može postojati organski supstrat npr. submukozni miom.³⁻⁶

Pregledom u spekulum i palpacijom treba isključiti upalu, povredu, strano tijelo, tumore jajnika, maternice, trudnoću i prohodnost cerviksa. U daljnjoj obradi korisne su citološke, mikrobiološke i patohistološke analize (biopsija endometrija, frakcionirana kiretaža) kod sumnji na patološke promjene endometrija u fertilnoj dobi i naročito u premenopauzi.⁸⁻¹¹

U prosudbi hormonskog djelovanja na endometriju koristan je *transvaginalni ultrazvuk* za mjerenje debljine i morfologije sluznice maternice. Debljina endometrija značajni je i proporcionalni pokazatelj estrogene aktivnosti, uz morfološki prikaz tri uzdužne hiperehogene linije koje predstavljaju kavum i bazalne slojeve, između kojih se nalazi hipoehogeni spongiozni sloj. Nasuprot tome, nakon ovulacije zbog progesteronskog djelovanja i nastanka vaskularne spiralizacije te žljezdane sekrecije, dolazi do pojačanja ehogenih odjeka unutar spongioznog sloja endometrija. Tehnološki napredak uporabom transvaginalnog obojenog i pulzirajućeg doplera pokazao se boljim od bilo koje druge tehnike u prikazivanju miometrija, endometrija i krvnih žila. Tako je mjerenjem krvnog protoka uterinih arterija endometrija u proliferaciji nađen indeks otpora (RI) 0,88 do 13. dana ciklusa, a nakon ovulacije pod utjecajem P4 opaženo je povećanje RI, omjera sistole i dijastole te indeksa pulzatilnosti (PI), dok je kod anovulacijskih ciklusa uočen stalan porast RI u uterinoj arteriji. Kvantitativna analiza subendometrijskog protoka omogućena je pomoću 3D »power« doplera koristeći indekse vaskularizacije (VI), intenzitet protoka (FI) te indekse vaskularizacije i protoka (VFI). Transvaginalna histerosalpingo-kontrastna sonografija (HyCoSy) je dijagnostička pretraga kojom se uspješno otkrivaju intrauterine promjene pomoću anehogene fiziološke tekućine (saline infusion sonography, SIS) ili pozitivnog kontrastnog sredstva (Echovist). U daljnjoj obradi korisne su klasična histerosalpingografija (HSG), histeroskopija te po potrebi magnetna rezonancija (MR) i kompjuterizirana tomografija (CT).¹³⁻¹⁵

Klinički opći status uključuje procjenu hemodinamske stabilnosti, krvnog tlaka i pulsa, tjelesne visine i težine, uhranjenosti, indeksa tjelesne mase (BMI), spolnih karakteristika, hirzutizma, štitnjače i galaktoreje, ekhimoza, petehija i hematoma. U bolesnica s disfunkcijskim krvarenjem koje su duže i obilnije krvarile bez odgovarajućeg liječenja, u krvnoj slici se nalazi pad eritrocita, hemoglobina i hematokrita, a u koagulogramu se mogu naći sekundarni poremećaji parametara zgrušavanja. Ovisno o ranijim pretragama u laboratorijskoj obradi analizira

se SE, KKS, CRP, jetrene i bubrežne funkcije (ureja, kreatinin), koagulogram (adolescentice), zatim hormonske pretrage adenohipofize (FSH, LH, PRL, TSH), štitnjače (T3, T4), jajnika (E2, P4, testosteron), nadbubrežne žlijezde (DHEAS, kortizol) i trudnoće (beta-HCG). Naravno, *sve navedene pretrage nisu uvijek potrebne*. Uzevši u obzir anamnezu, dob, osobine nepravilnog krvarenja, lokalnu ili sistemsku bolest, potrebno je laboratorijske pretrage koristiti minimalno da bi se došlo do ispravne dijagnoze.^{3-5,8,9}

Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti sve ostale moguće uzroke krvarenja u koje spadaju lokalni organski razlozi reproduktivnog sustava u zdjelici, sistemske bolesti i uzimanje pojedinih lijekova.^{3,4,11}

Od *lokalnih poremećaja* u zdjelici, koji mogu imitirati disfunkcijsko krvarenje najčešće su komplikacije trudnoće (pobačaj, ektopična trudnoća i trofoblastične bolesti), upale te benigni i maligni tumori, endometrioza te granuloma i tekacelularni tumori jajnika. Kondilomi, cervikalni polip i ektropij mogu dovesti do pojave kontaktnih, postkoitalnih krvarenja.

Rak spolnih organa predstavlja najvažniji uzrok neurednih krvarenja i nalazimo ga u 10% žena koje krvare u perimenopauzi, do u 25% kod krvarenja u postmenopauzi. Od *stranih tijela* najčešći je uzrok dugotrajnih i obilnih intermenstruacijskih krvarenja uterini uložak. Od lokalnih genitalnih razloga treba još isključiti policistične jajnike, koji su zbog endokrinoloških poremećaja karakterizirani produljenim ciklusima s nepravilnim krvarenjima, i urođene anomalije maternice kod kojih zbog mehaničkih razloga nalazimo otežano i produženo krvarenje.^{2-5,8,9}

Od *sistemskih razloga* nepravilnih krvarenja najčešće su koagulopatije koje nalazimo u 20% obilnih, dugotrajnih i cikličkih krvarenja koja u adolescentica počinju od menarhe. Takva su krvarenja vrlo često jedini znak poremećaja u zgrušavanju krvi. Najčešća je von Willebrandtova bolest u koje je smanjena agregacija trombocita i trombogeneza zbog nepravilnog faktora VIII, zatim poremećaji zgrušavanja koji uključuju trombocitopeniju, razne trombocitopatije, leukemiju, trombocitopeničnu purpuru i manjak faktora XI.¹³ U djevojaka u kojih je hemoglobin manji od 10 g/100 ml ili kada je zbog anemije potrebna transfuzija krvi, postoji 25% do 35% vjerojatnosti da boluju od neke vrste koagulopatije.^{3,4,6,7} Nadalje od sistemskih bolesti treba isključiti bolesti jetre, štitnjače, izraženiji gubitak tjelesne težine, debljinu, hiperprolaktinemiju, dijabetes, stres, eritematozni lupus, zatim teže bolesti srca, bubrega i nadbubrežne žlijezde. Zbog *bolesti jetre* poremećen je metabolizam estrogena, stvaranje globulina koji prenosi spolne hormone (SHBG) i faktora koagulacije, što sve može rezultirati nepravilnim krvarenjima. Kod *hipertireoze* u 21,5% slučajeva nalazimo nepravilnosti ciklusa koje karakterizira oskudno i dugotrajno krvarenje te amenoreja, a kod *hipotireoze* u 23,4% slučajeva postoji oligomenoreja i produženo krvarenje. Kod primarne hipotireoze nalazimo i hiperprolaktinemiju zbog čega nastaju poremećaji ovulacije i nedostatna funkcija žutog tijela.^{3,4,8,9,16}

Od *lijekova* koji mogu dovesti do nepravilnih krvarenja najčešći su steroidni hormoni, antikoagulansi, psihofarmaka, digitalis i salicilati. Specifičnost u ovoj skupini predstavljaju medicinirani uterini ulošci i stanja nakon opsežnije destrukcije jajovoda kod sterilizacije.^{4,8,9,17}

Klinička slika

Kod anovulacijskih disfunkcijskih krvarenja iz maternice postoje dva glavna klinička oblika krvarenja. Nakon *kraće perzistencije folikula* pod utjecajem FSH s izostankom LH i pozitivne povratne sprege nalazimo pravilan ili lagano poremećen ciklus, pri čemu se stvara sve više estrogena koji omogućuju proliferaciju endometrija. Pomoću mehanizma negativne povratne sprege centralnim djelovanjem E2 i inhibina snizuje se FSH, nakon čega pada E2 i slijede degenerativne i nekrotične promjene u proliferacijskom endometriju, a zbog nedostatnih mehanizama za regulaciju krvarenja nastaje bezbolno, obilno i produženo krvarenje. Slična nepravilna krvarenja nalazimo nakon obostrane ovarijektomije, zračenja ili po prestanku davanja estrogena kastriranoj ženi. Takva krvarenja nastala zbog oduzimanja estrogena nazivaju se *estrogenskim prijelomnim krvarenjima* (engl. estrogen withdrawal bleeding).^{1–5,8,9}

Češće nalazimo *dulju perzistenciju folikula* kod izostanka negativne povratne sprege za FSH i pozitivne sprege za LH, folikul pod utjecajem FSH perzistira 7 do 8 tjedana i pretvara se u manju cistu, pri čemu se stvara sve više estrogena. Zbog povišene razine i naročito produženog djelovanja estrogena, endometrij postaje hipertrofičan i hiperplastičan, debljine do 12 mm, s obilnom stromom i žlijezdama. Premda perzistentni folikul pojačano stvara estrogene, za održavanje cjelovitosti hiperplastičnog endometrija potrebne su dodatne količine hormona, zbog čega uslijedi relativni manjak estrogena koji se očituje degenerativnim i nekrotičnim promjenama u hiperplastičnoj sluznici. Taj relativno manji deficit estrogena odražava se u obliku oskudnog i diskontinuiranog krvarenja nalik prljanju. Slična se nepravilna krvarenja javljaju kod kastriranih žena nakon kontinuiranog davanja estrogena u trajanju 7 do 8 tjedana. Veći manjak estrogena koji uslijedi nakon dužeg vremena u trajanju od 7 tjedana do 4 mjeseca, dovodi do većeg oštećenja endometrija, sa žarišnim degenerativnim i nekrotičnim promjenama u hiperplastičnoj sluznici. Zbog hiperplazije endometrija i nedostatka P4, uz lokalni poremećaj koagulacije i prostaglandina, te uz manjak predecidue, javlja se akutno, obilno, bezbolno i dugotrajno krvarenje koje može trajati od 4 do 6 tjedana. To predstavlja klasični oblik krvarenja i nalazimo ga u 50% slučajeva svih disfunkcijskih krvarenja (metropathia haemorrhagica po Schröderu). Takva nepravilna krvarenja koja nastaju zbog relativnog manjka estrogena nazivaju se *estrogenskim probojnim krvarenjima* (engl. estrogen breakthrough bleeding).^{1,3,4,6–9}

Kod ovulacijskog ciklusa s *nedostatnom funkcijom žutog tijela* zbog manjeg pada P4 nastaje slabija sekrecijska transformacija endometrija uz sporadične degenera-

tivne promjene, što se klinički očituje kao menoragija uz povremeno oskudno krvarenje prije i nakon menstruacije. Nepravilna krvarenja nastala zbog oduzimanja P4 nazivaju se *progesteronskim prijelomnim krvarenjima* (engl. progesterone withdrawal bleeding). Kod produžene funkcije žutog tijela uz povišen P4 zbog poremećene sekrecijske preobrazbe endometrija, nastaju degenerativne promjene koje se odražavaju recidivnim oskudnim krvarenjima. Slična se krvarenja mogu inducirati farmakološki kada je znatno povišen omjer gestagena u odnosu na estrogene. Takva se nepravilna krvarenja nazivaju *progesteronskim probojnim krvarenjima* (engl. progesterone breakthrough bleeding). Osim poremećaja u lučenju P4, predovulacijski manji pad E2 dovodi do ograničenih nekrotičnih promjena u proliferacijskom endometriju, što se odražava kao kratkotrajno i oskudno krvarenje. Takvo krvarenje neposredno pred ovulaciju naziva se *estrogenskim prijelomnim krvarenjem* (engl. estrogen withdrawal bleeding).^{1,3–6,8,9}

Liječenje

Nakon što se klinički i laboratorijski utvrdi veći gubitak krvi liječenje se sprovodi nadoknadom volumena transfuzijom i zaustavljanjem krvarenja hormonskim preparatima. Kod liječenja disfunkcijskog krvarenja glavni su ciljevi zaustaviti krvarenje, spriječiti recidive i uspostaviti ovulaciju. Kako se u većini slučajeva disfunkcijsko krvarenje događa zbog anovulacije iz hiperplaziranog endometrija koji je nastao pod utjecajem estrogena, potrebno je sekrecijski transformirati endometrij i uspostaviti prirodne kontrolne mehanizme slične menstruacijskim. Stoga je najprije potrebno primijeniti P4 ili gestagene koji sprečavaju daljnju proliferaciju endometrija i potiču patohistološke promjene počevši od sekrecijske transformacije, formiranja predecidue, spiralizacije arterija do uspostavljanja svih fizioloških kontrolnih mehanizama za regulaciju krvarenja.

Ukoliko je disfunkcijsko krvarenje iz hiperplastičnog endometrija bilo obilno i dugotrajno, a endometrij je djelomično hipoplastičan, tada je potrebno najprije dati estrogene koji dovode do proliferacije i epitelizacije oštećenog endometrija, stabilizacije membrane lizosoma, poboljšanja lokalne hemostaze, a indukcijom progesteronskih receptora ujedno ga pripremaju podesnim za djelovanje gestagena. Vrlo je opasno zaustaviti krvarenje estrogenima bez nastavka liječenja gestagenima, jer pored prolaznog poboljšanja, nakon prestanka davanja estrogena ponovno nastaju obilna i dugotrajna krvarenja.^{1,3,4,6–9,18}

Estrogeni se daju u visokim dozama parenteralno ili peroralno i u pravilu disfunkcijsko krvarenje treba prestati u prvih 24 sata, nakon čega se daju do 2 tjedna u sniženoj dozi. Od estrogena uspješno se koriste Estradiol-17-beta (Estrafem) per os 4–8 mg svakih 4–8 h, Estradiol valerat (Progynova) u istoj dozi ili konjugirani estrogeni (Premarin) 25 mg i.v. svaka 4 h. Kod davanja visokih doza estrogena potreban je oprez u osoba s povećanim rizikom vaskularnih komplikacija i nastanka tromboza, jer estrogeni mogu dovesti do tromboembolije pa stoga tada treba koristiti preparate s nižim dozama.

Nakon što je krvarenje prestalo nastavlja se obvezatno gestagenima ili kombinacijom estrogena i gestagena kroz 2–4 tjedna, nakon čega se endometriju sekrecijski transformira ili hipotrofira. Osim preparata P4 koji se daju dnevno 25–50 mg im, od gestagena peroralno se uspješno koriste mikronizirani P4 (Utrogestan) 200–300 mg, didrogesteron (Dabroston) 20 mg i medroksiprogesteron acetat (MPA, Provera) 5–10 mg. Intramuskularno se može dati 250–500 mg Provera ili noretisteron (Primolut-Nor) 5–10 mg. Od kombiniranih hormonskih preparata koriste se Lutestrol 2 amp. 2–3 × dnevno, Estradiol 4–8 mg dnevno peroralno s Progesteron amp. a 25–50 mg im. 2–4 × dnevno te oralna kontracepcija s 35–50 mcg etinil-E2 (1–2 tbl. svakih 8–12 h). Nekoliko dana po prestanku davanja kombiniranih preparata ili gestagena, zbog oduzimanja hormona javlja se očekivano krvarenje nalik menstruacijskom (hormonska kiretaža).^{1,3,4,6,7}

U prevenciji recidiva disfunkcijskog krvarenja u osoba zainteresiranih za trudnoću koriste se lijekovi za indukciju ovulacije. U žena koje ne žele rađati primjenjuju se gestageni od 15. do 25. dana ciklusa, a u spolno aktivnih osoba u adolescenciji i u reproduktivnoj dobi nezainteresiranih za trudnoću dolazi u obzir oralna kontracepcija. Sprečavanjem pojave hiperplazije i disfunkcijskog krvarenja, ujedno se prevenira pojava atipija u hiperplastičnom endometriju i pojava karcinoma.^{3–5,18}

Primjena uterinog uloška s progesteronom ili levonorgestrelom koristi kod bolesnica koje imaju sistemske bolesti i obilna krvarenja, jer se smanjuje gubitak krvi do 50% uz amenoreju do 20% slučajeva.¹⁹

Od daljnjeg hormonskog liječenja u zaustavljanju disfunkcijskog krvarenja koriste se nesteroidni antireumatici kao inhibitori sinteze prostaglandina, jer inhibiraju ciklične endoperokside i tako sprečavaju konverziju arahidonske kiseline u prostaglandine. Njihovu terapijsku primjenu opravdava normalizacija poremećenog odnosa vazokonstriktora trombokšana i vazodilatatora prostaciklina, zbog čega se kod disfunkcijskog anovulacijskog ili ovulacijskog krvarenja smanjuje gubitak krvi za 40% do 50%. Od lijekova najčešće se koriste Ketoprofen (Knavon, Ketonal) 2–3 × 50 mg, Ibuprofen (Ibuprofen, Brufen) 3 × 400 mg te mefemička kiselina 3 × 800 mg dnevno.^{3,4,20–22}

Liječenjem superagonistima GnRH kratkotrajno se smanjuju nepravilna krvarenja, što je prikladno u bolesnica s renalnim bolestima, koagulopatijama ili nakon transplantacije organa gdje steroidni hormoni nisu poželjni zbog imunosupresivnog djelovanja. Postoji mogućnost i dugotrajne uporabe superagonista u kombinaciji s konjugiranim estrogenima (0,625 mg) ili s E2 (2,5 mg) uz MPA (0,35 mg) (engl. add-back therapy).^{3,4,23}

Od kirurškog liječenja u akutnoj fazi obilnog disfunkcijskog krvarenja kada postoji vitalna ugroženost, koristi se frakcionirana kiretaža, ablacija endometrija, ligiranje krvnih žila i histerektomija. Kirurški se zahvati u pravilu primjenjuju kod neuspješnog pokušaja hormonskog liječenja. Za kiretažu se odlučuje kod nepravilnih krvarenja u generativnoj dobi, a naročito i najčešće u premenopauzi, dok vrlo rijetko ili iznimno u adolescenciji. Kire-

taža ima pored terapijskog i dijagnostički značaj, jer se nakon histološke analize endometrija potvrđuje ili postavlja dijagnoza disfunkcijskog krvarenja.^{3,4}

Ablacija endometrija se primjenjuje u slučajevima neuspješnog hormonskog liječenja, a izvodi histeroskopski pomoću lasera ili radio valova, s ciljem destrukcije endometrija nakon isključenja organske podloge nepravilnog krvarenja.²⁴ Ovaj način liječenja dovodi do amenoreje ili vrlo oskudnih krvarenja u 70% do 80% slučajeva, dok se nažalost u preostalih 20% do 30% slučajeva zahvat treba ponoviti ili se kod 15% do 20% žena kasnije mora odstraniti maternica.^{3,25} Ablacija je endometrija relativno uspješan zahvat, ali postoji nemogućnost uvida u rezidualne djele endometrija koji mogu progredirati u karcinom, pa se još uvijek ne odbacuje vrijednost *histerektomije* kao alternativnog i definitivnog zahvata. Histerektomija je metoda izbora u liječenju disfunkcijskog krvarenja ako postoji neka dodatna patološka promjena ili u slučajevima neuspjeha svih ranijih terapijskih postupaka. Premda ablacijske tehnike imaju uvijek prednost zbog manjih troškova i komplikacija te želja bolesnica, ipak se u fertilnoj dobi čak oko 20% histerektomija učini zbog disfunkcijskog krvarenja.^{3,4,25–27}

Literatura

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Dysfunctional uterine bleeding. U: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:575–95.
2. Mishel DR, Stenchever MA, Drögmüller W, Herbst A. Abnormal uterine bleeding. U: Mishel DR, Stenchever MA, Drögmüller W, Herbst A. Comprehensive gynecology. St. Louis: Mosby, 1997;1027–30.
3. Šimunić V. Disfunkcijska krvarenja i ostala neuredna krvarenja iz maternice. U: Šimunić V. i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001;223–34.
4. Šimunić V, Vujić G. Disfunkcijska krvarenja iz maternice. U: Šimunić V. Humana reprodukcija, ginekološka endokrinologija, klimakterij i postmenopauza. Zagreb: Litograf, 1999:27–42.
5. Shwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:219–36.
6. Berenson AB. Adolescent gynecology. Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:1–78.
7. Coupey SM. Menstrual dysfunction. U: Stenchever MA. Atlas of clinical gynecology, vol. I: Pediatric and adolescent gynecology. Philadelphia: Appleton & Lange, 1998:7.9–7.11.
8. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. U: Yen SSC, Jaffe RB. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986:441–91.
9. Fraser IS. The dysfunctional uterus: dysmenorrhoea and dysfunctional uterine bleeding. U: Shearman RP. Clinical reproductive endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985: 579–99.
10. Kirkland JL, Murthy J, Stancel GL. Progesterone inhibits the estrogen induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. Endocrinology 1992;130:3223–9.
11. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996;175:766–9.

12. Edlund M, Blomback M, von Schultz M. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol* 1996;53:234–9.
13. Zaidi J, Campbell S, Petroff R, Tan SL. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:191–8.
14. Kurjak A, Kupešić S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color Doppler in the assesment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991;56:870–3.
15. Kupešić S, Bekavac I, Bjeloš D, Kurjak A. Assesment of endometrial receptivity by transvaginal and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001;20:125–34.
16. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000;74:63–70.
17. Rulin MC, Turner JH, Dunworth R. Post tubal sterilization syndrome: a misnomer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:13–9.
18. Munro MG. Medical management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:287–304.
19. Crosignani PG, Vercelini P, Mosconi P. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257–63.
20. Fraser IS. Prostaglandin inhibitors in gynecology. *Aus NZ J Obstet Gynecol* 1985;25:114–8.
21. Grover V, Usha R, Gupta U. Management of menorrhagia with prostaglandin synthetase inhibitor. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1990;16:255–9.
22. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, Thomas WR. The effects of mefemic acid and noretisteron on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990;76:85–9.
23. Thomas FJ, Okuda KJ, Thomas NM. The combination of a depot gonadotrophin releasing hormone agonist and cyclical hormone replacement therapy for dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:18–21.
24. O'Connor H, Magos A. Endometrial resection for the treatment of menorrhagia. *New Engl Med J* 1996;335:151–6.
25. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DJ, Naji A, Alexander DA, Kitchener HC. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *Br Med J* 1994;309:979–83.
26. Nagele F, Rubinger T, Magos A. Why do women choose endometrial ablation rather than hysterectomy? *Fertil Steril* 1988;69:1063–6.
27. Valle RF, Baggish MS. Endometrial carcinoma after endometrial ablation: high risk factors predicting its occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:569–75.

Članak primljen: 11. 02. 2002.; *prihvaćen:* 13. 06. 2002.

Adresa autora: Doc. dr. sci. Miro Kasum, Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb

**VIJESTI
NEWS**

X. SAVJETOVANJE O PERINATALNOM MORTALITETU HRVATSKE

Zagreb, 7. XII. 2002.

Savjetovanje će se održati u subotu 7. prosinca 2002. u **velikoj predavaonici Hrvatskog liječničkoga zbora**, Šubićeva 9, od 10–14 sati.

Kotizacija: 150 Kn.

Skup će biti vrednovan od **Hrvatske liječničke komore**.

Krajnji rok za prijavu slobodnih priopćenja te slanje sažetaka je 15. listopada 2002.

Dodatne obavijesti: Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu, tajnik mr. dr. sci. Branimir Peter, Zagreb, Petrova 13, tel. 01/4604 621, ili prof. A. Dražančić, tel. 01/4664 922.