



**Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo  
Klinika za ginekologijo in perinatologijo  
Univerzitetni klinični center Maribor  
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru**

# **OBRAVNAVA NENORMALNIH KRVAVITEV IN SLABOKRVNOSTI V GINEKOLOGIJI**

BRANKA ŽEGURA ANDRIČ  
UREDNIKA



---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Univerzitetna knjižnica Maribor

618.14-005(075)(0.034.2)

OBRAVNAVA nenormalnih krvavitev in slabokrvnosti v ginekologiji [Elektronski vir]  
; [dopolnilno učno gradivo] / urednica Branka Žegura Andrič. - E-učbenik. - Maribor :  
Univerzitetni klinični center, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo,  
2024

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/>  
ISBN 978-961-7196-46-7 (Pdf)  
COBISS.SI-ID 197691395

---

---

Naslov:           Obravnava nenormalnih krvavitev in slabokrvnosti v  
                          ginekologiji

Vrsta gradiva: dopolnilno učno gradivo

Urednica:       Branka Žegura Andrić

Avtorji:         Mojca Dreisinger  
                      Gregor Prša  
                      Marija Rebolj Stare  
                      Tamara Serdinšek  
                      Rok Šumak  
                      Nataša Tul Mandić  
                      Branka Žegura Andrić

Recenzent:     Milan Reljič

Lektorica:     Urška Antonič

Založnik:       Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko  
                      urologijo  
                      Univerzitetni klinični center Maribor

Tisk:            Dravski tisk, Maribor

Maribor, 2024

Objavljeno:    [www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/](http://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/)



---

# KAZALO

PREDGOVOR	7
AVTORJI	8
FIGO KLASIFIKACIJA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV - PALM IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE	11
FIGO KLASIFIKACIJA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV - COEIN IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE	25
MOŽNOSTI DOLGOTRAJNEGA KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA NENORMALNIH KRVAVITEV ZARADI MIOMOV	35
NENORMALNE GINEKOLOŠKE KRVAVITVE V ADOLESCENCI	41
POMANJKANJE ŽELEZA PRI ŽENSKAH S STALIŠČA GINEKOLOGA	53
POMANJKANJE ŽELEZA PRI ŽENSKAH S STALIŠČA HEMATOLOGA	59
HEMATOLOŠKE BOLEZNI KOT VZROK NENORMALNIH KRVAVITEV IZ MATERNICE: PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE	65
GESEA4EU	79



# PREDGOVOR

## OBRAVNAVA NENORMALNIH KRVAVITEV IN SLABOKRVNOSTI V GINEKOLOGIJI

Nenormalne ginekološke krvavitve so pomemben dejavnik, ki vpliva na obolevnost in umrljivost žensk tudi v sodobnem času. Pojavljajo se lahko v vseh življenjskih obdobjih ženske in imajo lahko zaradi tega velik negativen vpliv na življenje ženske. Žal je obravnava nenormalnih ginekoloških krvavitev v našem prostoru še vedno zapostavljena, tako pre pogosto v svoji ambulanti na sekundarni ravni obravnavam ženske, ki imajo predolgo neurejene nenormalne krvavitve, ki vodijo v slabokrvnost. Posledično so te ženske lahko tudi desetletja slabokrvne in trpijo zaradi številnih posledic kronične slabokrvnosti. Tako je dozorela ideja, da za slovensko strokovno javnost Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo Klinike za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor v sodelovanju s Fakulteto za medicino Univerze v Mariboru organizira strokovni simpozij »Obravnava nenormalnih krvavitev in slabokrvnosti v ginekologiji«. K sodelovanju smo povabili pomembne slovenske strokovnjake in plod tega sodelovanja niso le odlična predavanja sodelujočih, ampak tudi publikacija, ki je pred vami. Upam, da bo v pomoč ne le pri delu v ginekoloških ambulantah, ampak tudi v ambulantah družinske medicine in še kakšni internistični ambulanti. Zaradi širine problematike nenormalnih ginekoloških krvavitev in njihovih posledic je ključno, da se v to perečo težavo poglobijo tudi študentje medicine. V sodelovanju z Fakulteto za medicino Univerze v Mariboru si prizadevamo, da bi bila publikacija pomembno in koristno dodatno gradivo študentk in študentov medicine pri študiju ginekologije in porodništva.

Branka Žegura Andrić  
urednica

## AVTORJI

1. **Izr. prof. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**

Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

2. **Doc. dr. Tamara Serdinšek, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**

Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

3. **Asist. Rok Šumak, dr. med., specialist ginekologije in porodništva**

Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

4. **Marija Rebolj Stare, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**

Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru



5. **Prof. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**

Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

MCCZ Ljubljana

6. **Mojca Dreisinger, dr. med., specialistka hematologije in hematološke onkologije**

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

7. **Gregor Prša, dr. med., specializant ginekologije in porodništva**

Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota

Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru



# FIGO KLASIFIKACIJA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV – PALM IN NJHOVO ZDRAVLJENJE

*Doc. dr. Tamara Serdinšek, dr. med., specialistka ginekologije  
in porodništva*

*Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo,*

*Klinika za ginekologijo in perinatologijo,*

*Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

*Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborška ulica 8, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Nenormalna krvavitev iz maternice pomeni krvavitev iz telesa maternice, ki je nenormalna glede na svojo pravilnost, volumen, frekvenco ali trajanje in se pojavi v odsotnosti nosečnosti. Predstavlja eno izmed najpogostejših bolezní v ginekologiji in lahko vodi v slabšo kakovost življenja bolnice. Vzroki za nenormalne krvavitve iz maternice pri nenosečih ženskah v reproduktivni dobi so številni in jih lahko zajamemo v klasifikaciji PALM-COEN. Prvi del klasifikacije, predstavljen z besedo PALM, zajema strukturne vzroke nenormalnih krvavitvev iz maternice kot so polipi endometrija ali endocerviksa (P), adenomioza (A), miomi (L) in malignomi ter atipična hiperplazija endometrija (M). Transvaginalna ultrazvočna preiskava je zraven anamneze in ginekološkega pregleda temeljna diagnostična metoda pri ugotavljanju strukturnih vzrokov nenormalnih krvavitvev iz maternice, ki jo po potrebi dopolnimo še z drugimi slikovnimi preiskavami, diagnostično histeroskopijo in/ali histološko verifikacijo odvzetih vzorcev tkiva. Zdravljenje je večinoma usmerjeno v vzrok in je odvisno tudi od izrazitosti simptomov, starosti in želja bolnice.

## UVOD

Nenormalna krvavitev iz maternice (NKM) je opredeljena kot krvavitev iz telesa maternice, ki je nenormalna glede na svojo pravilnost

(regularnost), volumen, frekvenco ali trajanje, in se pojavi v odsotnosti nosečnosti (1). NKM doživi približno 10-30 % žensk nad 35. letom starosti, s čimer predstavljajo eno najpogostejših bolezenskih stanj v ginekologiji in porodništvu (2). Razlikujemo akutno in kronično NKM. Kronična NKM je opredeljena kot krvavitev iz telesa maternice, ki je nenormalna glede na volumen, pravilnost in/ali časovno pojavljanje ter je bila prisotna večino zadnjih 6 mesecev. Običajno ne zahteva akutnega ukrepanja. Akutna NKM pa pomeni epizodo močne krvavitve, ki zahteva takojšnje ukrepanje z namenom preprečevanja nadaljnje izgube krvi. Akutna NKM se lahko pojavi v sklopu že obstoječe kronične NKM ali pa samostojno. Zraven akutne in kronične NKM poznamo še intermenstrualno krvavitev (angl. *intermenstrual bleeding* - IMB), ki se pojavi med dvema jasno opredeljenima cikličnima in predvidljivima menstrualnima krvavitvama (3). Več kot polovica žensk z NKM ne poišče zdravniške pomoči, po drugi strani pa NKM s posledično slabokrvnostjo zaradi pomanjkanja železa vodijo v slabšo kakovost življenja in produktivnost ter slabši perinatalni izhod v primeru zanositve (2).

Leta 2011 je bila s strani Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO) potrjen klasifikacijski sistem vzrokov NKM pri nenosečih ženskah v reproduktivni dobi, ki ga poznamo pod kratico PALM-COEIN (angl. **p**olyp, **a**denomyosis, **l**eiomyoma, **m**alignancy and **h**yperplasia: **c**oagulopathy, **o**vulatory dysfunction, **e**ndometrial, **i**atrogenic, **n**ot yet classified). Beseda PALM predstavlja strukturne, COEIN pa nestrukturne in še neklasificirane vzroke za NKM (3). V tem poglavju bomo predstavili vzroke, zajete v akronimu PALM, in na kratko orisali njihove značilnosti, diagnostiko in zdravljenje. Medtem, ko je v preteklosti tradicionalni pristop k zdravljenju NKM zajemal hormonsko zdravljenje ali kirurški poseg (abrazijo maternične votline, v hujših primerih histerektomijo), se danes poslužujemo bolj celovitega in individualiziranega pristopa diagnostike in zdravljenja NKM (2).

---

# 1 NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-P (POLIPI ENDOMETRIJA IN ENDOCERVIKSA)

## 1.1 ENDOMETRIJSKI POLIPI

Endometrijski polipi (PE) so proliferacije epitela maternične votline in strome z variabilno žilno, žlezno, fibromuskularno in vezivno komponentno. Pogosto so asimptomatski in večinoma benigni, le manjši delež lahko ima atipične celične spremembe ali maligne značilnosti (3). Prisotni so lahko tako pri ženskah v reproduktivni dobi kot v pomenopavzalnem obdobju, glede na obliko pa ločimo pecljate in sesilne polipe (4).

Nastanek PE bi naj bil povezan z delovanjem estrogenov. V žlezni celicah PE namreč najdemo višjo koncentracijo estrogenskih receptorjev alfa ( $ER\alpha$ ) in nižjo koncentracijo progesteronskih receptorjev A in B (PRA in PRB) v primerjavi z normalnih endometrijem. Po drugi strani pa je koncentracija ER in PR v stromi PE nižja v primerjavi z normalnim endometrijem. Predpostavlja se, da zaradi tega v stromi PE v drugem delu menstrualnega cikla ne pride do decidualizacije, zaradi česar bi se nekateri PE nato med menstrualno krvavitvijo težje »odluščili« od stene maternice. Druge teorije nastanka zajemajo višjo ekspresijo Bcl-2 (angl. *B-cell lymphoma-2*) markerja, ki je inhibitor apoptoze, v epitelu in stromi PE, ali višjo ekspresijo proteina Ki67, ki je celični označevalec proliferacije in mitotske aktivnosti celic. Slednji je bil bolj izražen pri vzorcih PE žensk, ki so prejemale terapijo s tamoksifenom. Ti polipi se nasploh razlikujejo od polipov endometrija žensk, ki ne prejemajo tamoksifena, saj tamoksifen zmanjša koncentracijo ER, zviša koncentracijo PR in zmanjša stopnjo apoptoze v PE. Nastanek PE bi lahko bil povezan tudi s kroničnim vnetjem, saj so v njih našli višjo koncentracijo mast celic in prostaglandinov v primerjavi z zdravim endometrijem, kar bi naj vodilo v nastanek novih žil in rast tkiva (4).

Kot je bilo že omenjeno, je večina PE asimptomatskih. Velika danska raziskava, ki je zajela naključno izbrane ženske v starosti 20-74 let, je na podlagi transvaginalne ultrazvočne preiskave (angl. *transvaginal ultrasound* - TVUS) in sonohisterografije (angl. *saline infusion sonography* - SIS) ugotovila, da so bili PE prisotni pri 7,8 % preiskovank, prevalenca pa je naraščala s starostjo. Kar 82 % žensk, pri katerih so

odkrili PE, je bilo asimptomatskih (5). Po drugi strani pa so PE prisotni pri do 50 % žensk z NKM in 35 % žensk, ki se soočajo z neplodnostjo (4). Najpogostejši simptomi PE pri ženskah z NKM so intermenstrualne krvavitve in močne menstrualne krvavitve (6).

Dejavniki tveganja za nastanek PE zajemajo starost, debelost in zdravljenje s tamoksifenom, medtem, ko si literatura glede vpliva hormonskega nadomestnega zdravljenja na pojav PE zaenkrat še ni enotna. Po drugi strani oralni hormonski kontraceptivi in maternični vložek z levonorgestrelom na njihov nastanek delujejo preprečevalno (6).

Glavna diagnostična orodja za oceno prisotnosti PE so TVUS, SIS in histeroskopija (4, 6):

- **TVUS:** PE dajejo na TVUS videz hiperehogene spremembe pravilne oblike, njihovo prisotnost pa najlažje ocenimo do 10. dne menstrualnega cikla. Znotraj PE so lahko vidne sonolucetne cistične žleze. Lahko jih vidimo kot fokalne spremembe ali nespecifične zadebelitve endometrija, z uporabo Dopplerjevega učinka pa si lahko prikažemo tudi značilno žilo, ki prehranjuje PE, s čimer jih lažje ločimo od submukoznih miomov, ki prejemajo prekrvavitve iz več žil v notranji plasti miometrija.

TVUS ima glede na podatke iz literature v diagnostiki PE senzitivnost 19-96 %, specifičnost 53-100 %, pozitivno napovedno vrednost (angl. *positive predictive value* - PPV) 75-100 % in negativno napovedno vrednost (angl. *negative predictive value* - NPV) 87-97 %. Z uporabo Dopplerjevega učinka lahko dodatno povečamo senzitivnost, specifičnost in NPV preiskave, dodatno pa nam pomaga pri opredelitvi za malignom sumljivih sprememb.

- **SIS:** PE na SIS izgledajo kot gladke, ehogene, intrakavitarne spremembe. SIS poveča diagnostično natančnost klasične TVUS, saj prikaže tudi manjše PE, ki jih na TVUS ne vidimo.
- **Histeroskopija:** S histeroskopijo lahko identificiramo praktično vse PE, hkrati pa jih lahko med samo preiskavo tudi odstranimo.

Zdravljenje PE je odvisno od simptomov, tveganja za prisotnost rakaste bolezni in morebitnih težav z neplodnostjo. Majhne, asimptomatske polipe lahko zgolj spremljamo, medtem ko lahko pri ostalih poslužujemo tako kirurških kot nekirurških tehnik zdravljenja

(4, 7, 8):

- **Histeroskopija:** Histeroskopska polipektomija predstavlja zlati standard kirurškega zdravljenja PE. Sama metoda zdravljenja ima nizko stopnjo zapletov in ponovitve PE. Stopnja ponovitve po histeroskopski polipektomiji znaša 0-15 %.
- **Abrazija maternične votline:** Večina PE je locirana v predelu svoda maternice ali tubarnih kotov, zaradi česa jih lahko pri klasični abraziji maternične votline težje dosežemo. Glede na podatke iz literature se tekom abrazije zgreši kar 50-85 % polipov, saj so le-ti mobilni, sam poseg pa se izvaja na slepo.
- **Zdravljenje s progestogeni:** Terapija s progestogeni je učinkovita pri preprečevanju ponovnega nastanka PE po histeroskopski polipektomiji, prav tako pa povzroči regresijo PE pri približno polovici žensk.

Velika večina PE je benignih, maligna transformacija se opisuje v do 5 % primerov. Dejavnika tveganja za maligno transformacijo sta pomenopavzalni status ženske, velikost polipa več kot 1,5 cm, NKM in zdravljenje s tamoksifenom (6).

## **1.2 ENDOCERVIKALNI POLIPI**

Endocervikalni polipi so proliferacije benigne endocervikalne strome in so prekriti z mucinoznim kolumnarnim epitelom. Pogosteje se pojavljajo pri mnogorodkah. Običajno so asimptomatski, lahko pa povzročajo postkoitalne ali intermenstrualne krvavitve. Odkrijemo jih lahko bodisi med ginekološkim pregledom v zrcalih, bodisi s TVUS. Gre za večinoma benigne spremembe, maligna transformacija je prisotna v manj kot 1 % primerov. Odstranimo jih lahko s prijemalko ali histeroskopsko. Stopnja ponovitve po odstranitvi znaša 6-15 % (6).

## 2 NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-A (ADENOMIOZA)

Adenomioza je benigna ginekološka bolezen, za katero je značilna migracija endometrijskih žlez in strome iz bazalne plasti endometrija v miometrij s posledično hiperplazijo gladkomišičnih celic in povečanjem maternice. Adenomiozo namreč povzročita hiperplazija in hipertrofija miocitov, ki obkrožajo heterotopno endometrijsko tkivo (9,10). Ločimo žariščno in difuzno obliko adenomioze (11). Povezava med adenomiozo in nastankom NKM je izjemno zapletena in še ne v celoti raziskana. Ocenjena prevalenca adenomioze je zelo variabilna, od 5 % do 70 %, kar je v veliki meri povezano z nedoslednostmi v histopatoloških kriterijih za diagnozo adenomioze (3).

Dejavniki tveganja za nastanek adenomioze so kirurška prekinitev nosečnosti, carski rez, povečana izpostavljenost estrogenom in mnogorodnost, njena patogeneza pa še ni v celoti pojasnjena (9, 12). Sklepa se, da nastane zaradi poškodbe endometrijsko-miometrijske junkcijske cone, ki omogoča širjenje endometrijskega tkiva v miometrij (12). Med najpogostejšimi simptomi se navajata NKM in pelvična bolečina, najpogosteje pa se pojavijo po 40. letu starosti (9).

Glavno diagnostično metodo adenomioze predstavlja TVUS. Leta 2015 so bila prvič izdana priporočila za sonografsko morfološko oceno miometrija in tumorjev maternice (angl. *Morphological Uterus Sonographic Assessment* - MUSA), ki so zajemala tudi oceno miometrija v primeru suma na adenomiozo (11). Leta 2022 so priporočila za oceno značilnosti adenomioze nekoliko posodobili in uvedli neposredne in posredne ultrazvočne značilnosti. Med neposredne značilnosti sodijo miometrijske ciste, hiperehogeni otočki in ehogene subendometrijske linije ter brsti (angl. *buds*), med posredne pa asimetrična zadebelitev maternice, globularna oblika maternice, iregularna ali prekinjena junkcijska cona, vaskularizacija adenomiotičnih lezij in miometrijske sence v obliki žarkov (angl. *fan-shaped shadowing*) (10). Glede na priporočila MUSA bi morali v primeru opisa adenomioze upoštevati naslednji vrstni red poročanja (10):



- prisotnost adenomioze,
- lokacija adenomioze (sprednja stena/zadnja stena/leva ali desna lateralna stena/svod),
- oblika adenomioze (žariščna/difuzna),
- ali gre za cistično ali ne-cistično obliko adenomioze,
- zajetje plasti maternice (junkcijska cona/srednji del miometrija/zunanji del miometrija),
- obseg adenomioze (blaga/srednja/razširjena oblika),
- in velikost adenomiotičnih sprememb.

Zdravljenje izbora je v prvi vrsti hormonsko (maternični vložek z levonorgestrelom, progestogeni, kombinirani oralni hormonski kontraceptivi), v literaturi pa se omenja tudi možnost zdravljenja z agonisti receptorjev za gonadotropin sproščujoči hormon (angl. *gonadotropin releasing hormon* - GnRH) (12, 13). V naslednji stopnji zdravljenja oziroma v primeru kontraindikacij za hormonsko zdravljenje se lahko poslužujemo minimalno invazivnih kirurških tehnik kot so histeroskopska resekcija in ablacija ali ekscizijska adenomiomektomija, redkeje pa obsežnejših posegov, pri katerih se poskuša odstraniti vso obolelo tkivo in narediti rekonstrukcijo preostalega miometrijskega tkiva, kot je na primer metoda trojnega režnja (angl. *triple-flap technique*), ki jo je prvi opisal Osada. Kljub temu, da so ti posegi uspešni z vidika izboljšanja simptomov, nosijo veliko tveganje za zaplete tekom morebitne kasnejše nosečnosti, pri čemer nas predvsem skrbi morebitna ruptura maternice. Dokončno kirurško zdravljenje predstavlja histerektomija, nekateri pa kot alternativo histerektomiji omenjajo tudi embolizacijo uterine arterije (14).

### 3 NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-L (LEIOMIOM)

(Leio)miomi so benigni fibromuskularni tumorji miometrija. Podobno kot polipi in adenomioza, so lahko tudi miomi asimptomatski, njihova prisotnost pa ne pomeni nujno vzroka za NKM. Zelo pomembni so odnos mioma do maternične votline in seroze, položaj mioma v maternici, njegova velikost in število miomov. Klasifikacija PALM-COEIN vseh teh značilnosti ne opredeli, saj opiše zgolj prisotnost mioma/miomov, z dodatno podoznako pa opredeli še lokacijo mioma glede na stik z endometrijem in sicer uporabljamo podoznako SM (angl. *submucosal*) za submukozne miome in O (angl. *other*) za ostale, saj v splošnem velja, da submukozni miomi najbolj prispevajo k NKM (3).

Miomi nastanejo s klonsko ekspanzijo ene patološko spremenjene celice v miometriju. Podatki o prevalenci so zelo različni in znašajo med 4,5 % in 68,8 % žensk, ta razlika v prevalenci pa je posledica raznolikosti preučevanih populacij in uporabljenih diagnostičnih metod (15). Slovenska presečna raziskava iz leta 2016 je ugotovila, da so bili pri TVUS miomi prisotni pri 21,1 % naključnega vzorca žensk, starih med 25 in 56 let (16). Miomi se sicer pogosteje pojavljajo pri ženskah afriškega porekla, med dejavniki tveganja za njihov nastanek pa sodijo tudi stanja, povezana z daljšo izpostavljenostjo estrogenu in/ali progesteronu, kot so zgodnja menarha, pozna menopavza, debelost, sindrom policističnih jajčnikov. (15) Miomi so estrogensko in progesteronsko odvisni tumorji, zaradi česar se najpogosteje pojavijo prav v reproduktivnem obdobju. Miomi si ustvarijo hiperestrogensko okolje, kar je predispozicija za njihovo rast. To dosežejo z večjo gostoto ER, manjšo pretvorbo estradiola v šibkejši estron in višjimi nivoji citokroma P450 aromataze, ki katalizira pretvorbo androgenov v estrogen. Višji nivo estrogenov povzroči povečano gostoto in vzdrževanje PR, prav progesteron pa predstavlja kritični mitogen za rast in razvoj miomov (6).

Miomi so v 50-80 % asimptomatski (9,17), lahko pa povzročajo NKM, bolečine v medenici ali križu, občutek pritiska v medenici, pritisk na okoliške strukture ali težave z neplodnostjo, tekom nosečnosti pa tudi številne zaplete (6,9,18). NKM predstavljajo najpogostejši

simptom miomov. NKM, povzročena z miomi, je značilno podaljšana in močna menstrualna krvavitev, medtem ko intermenstrualne in pomenopavzalne krvavitve niso značilne za miome (17).

Pri velikem deležu žensk z NKM so vzrok miomi, natančneje SMM. Obstaja več razlag za nastanek NKM ob SMM (9,17):

- povečana površina endometrija, s čimer se poveča tudi površina krvavitve v času menstruacije,
- povečana prekrvavitev maternice,
- izpostavljenost in ulceracija površine SMM,
- vnetje endometrija,
- disregulacija angiogenih faktorjev,
- denegeracija mioma in
- spremembe v kontraktilnem vzorcu maternice.

Poleg SMM lahko NKM povzročajo tudi intramuralni miomi. Natančen mehanizem tega je neznan, vendar bi lahko zajemal tako nepravilnosti žilja maternice kot moteno hemostazo endometrija (17). Pri kar tretjini žensk z miomi so prisotni tudi PE in hiperplazija endometrija, zato se tekom obravnave žensk z NKM in miomi priporoča vzorčenje in histopatološka preiskava endometrija (9).

Večino miomov diagnosticiramo z uporabo TVUS. Ultrazvočno jih vidimo kot dobro omejene spremembe, katerih lokacijo oziroma položaj v maternici opredelimo z uporabo FIGO klasifikacije za miome s stopnjami od 0 do 8. Spremembe so običajno mešane ehogenosti z občasnimi ehogenimi ali cističnimi področji. Rob lezije je lahko slabo definiran, hipoehogen ali hiperehogen. Pri dodatni opredelitvi sta nam lahko v pomoč tudi tridimenzionalna ultrazvočna preiskava, s katero lažje opredelimo lokacijo miomov, in uporaba Dopplerjevega učinka, kjer moramo ob znatno povečani osrednji prekrvavitvi pomisliti na maligno bolezen. Uporaba magnetno resonančne preiskave (MR) je prav tako izjemno senzitivna v zaznavi miomov, tudi zelo majhnih, prav tako pa je uporabna pri bolnicah s prekomerno telesno težo (9). MR se običajno poslužujemo tudi pri razlikovanju med miomi in leiomiosarkomi, vendar je to razlikovanje velikokrat zelo zahtevno (15). Glede na podatke iz meta-analize, objavljene leta 2023, je senzitivnost MR preiskave za ločevanje med miomi in leiomiosarkomi 90 % in specifičnost 96 % (19). Za dodatno opredelitev lege SMM se v

literaturi opisuje uporaba kontrastne histerosalpingosonografije (angl. *hysterosalpingo-contrast sonography* - HyCoSy) (9).

Zdravljenje miomov je odvisno od večih dejavnikov - njihovih simptomov, števila, lege, starosti ženske, želje po zanositvi, ohranitvi rodne sposobnosti ženske itd. V splošnem se lahko poslužujemo naslednjih pristopov (15):

- **Spremljanje:** Skrbno spremljanje (angl. *watchful waiting*) je primerno za asimptomatske tumorje pri ženskah brez želje po zanositvi. Stopnja maligne transformacije mioma v leiomiosarkom je sicer zelo nizka (0,26 %).
- **Zdravljenje z zdravili:** Z zdravili želimo zmanjšati stopnjo NKM, zdraviti slabokrvnost in izboljšati kakovost življenja. Pri tem v klinični praksi najpogosteje uporabljamo kombinirane oralne hormonske kontraceptive, progestogene, maternični vložek z levonorgestrelom, selektivne modulatorje progesteronskih receptorjev, GnRH agoniste in antagoniste, od nehormonskih zdravil pa tudi traneksamsko kislino, nesteroidna protivnetna zdravila in peroralne preparate železa.
- **Operativno zdravljenje:** Operativno zdravljenje je odvisno od lege miomov, njihovega števila, starosti ženske in njene želje po ohranitvi maternice oziroma rodne sposobnosti. Tako ločimo miomektomijo, ki je kirurški postopek odstranitve mioma brez odvzema maternice, in histerektomijo. Sam pristop k miomektomiji (histeroskopski, laparoskopski, odprt) je odvisen od značilnosti mioma. Histerektomija predstavlja najbolj dokončno metodo zdravljenja simptomatskih miomov, lahko pa se izvede vaginalno, laparoskopsko, kombinirano ali odprto. Pri nekaterih izmed teh pristopov je potrebno maternico ali miom morselirati oziroma razkosati. Pri tem lahko pride do razsoja tkiva (malignega ali benignega) po telesu. Pri morselaciji mioma lahko tako nastanejo tako imenovani parazitski miomi, tveganje za to pa je po literaturi do 1,25 %.
- **Zdravljenje z intervencijsko radiologijo:** Sem sodita embolizacija uterine arterije in z MR vodena radiofrekvenčna ablacija mioma. Ta pristopa v našem prostoru uporabljamo izjemno redko.

## **4 NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-M (MALIGNOMI IN HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA)**

Atipična hiperplazija endometrija in malignomi so pomemben, vendar sicer redke vzrok NKM, nanje pa moramo pomisliti pri praktično vseh ženskah v reproduktivni dobi (3). Čeprav lahko NKM povzroča več vrst rakov, se bomo na tem mestu osredotočili le na rak endometrija kot najpogostejše rakavo obolenje rodil pri nas.

### ***4.1 ATIPIČNA HIPERPLAZIJA ENDOMETRIJA***

Hiperplazija endometrija je pogosta patologija, ki nastane zaradi izpostavljenosti endogenim ali eksogenim estrogenom ob relativnem pomanjkanju progesterona, kar vodi v nepravilno rast endometrija in nenormalno razmerje med žlezami in stromo. Je prekursor karcinoma endometrija (20).

Dejavniki tveganja za razvoj hiperplazije endometrija so sledeči: starost, nerodnost, debelost, genetsko nagnjenje, sladkorna bolezen, anovulatorni ciklusi, granulozacelični tumorji jajčnika, zeliščni preparati z visoko vsebnostjo estrogena in Lynchev sindrom (20).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2014 sprejela novo klasifikacijo hiperplazije endometrija, ki se tako deli na hiperplazijo brez atipij in atipično hiperplazijo (AH)/endometriodno intraepitelno neoplazijo (EIN) (21). Stopnja napredovanja AH v karcinom endometrija znaša 29 % (6), pri enostavni hiperplaziji pa do 5 % v 20 letih (20). Klinično se AH najpogosteje kaže kot NKM, potrdimo pa jo s histološkim pregledom vzorca endometrija. Primarno zdravljenje AH je kirurško, svetuje se izvedba totalne histerektomije (20). V primeru, da si bolnica želi ohraniti rodno sposobnost, je v določenih primerih možna terapija s progestogeni s serijskimi histološkimi verifikacijami endometrija na 3 mesece. Po zaključku fertilitnosti se pri teh bolnicah svetuje izvedba histerektomije (6).

### ***4.2 KARCINOM ENDOMETRIJA***

Karcinom endometrija je najpogostejši ginekološki rak, za katerim v Sloveniji letno zboli več kot 350 žensk (22). Ločimo več histoloških tipov karcinoma endometrija, ki pa jih glede na klinično-patološke značilnosti lahko razdelimo v dve skupini (6, 22):

- **Endometrijski karcinomi tipa I:**
- Zbolevajo večinoma pre- in perimenopavzalne ženske. Za te karcinome je značilna kronična izpostavljenost estrogenom. Običajno nastanejo iz AH.
- V večini primerov so dobro diferencirani in imajo ugoden potek.
- V to skupino sodita endometrioidni in mucinozni karcinom endometrija.
- **Endometrijski karcinomi tipa II:**
- So bolj agresivni, zanje sta značilna globoka invazija in slabša prognoza.
- Večinoma zbolevajo pomenopavzalne ženske, nastanek teh karcinomov ni povezan z delovanjem estrogena ali AH.
- V to skupino sodijo serozni, svetlocelični, nevroendokrini, mešanocelični in dediferencirani karcinom endometrija ter karcinosarkom.

Vodilni simptom karcinoma endometrija je nepravilna krvavitev iz nožnice - bodisi premenopavzalna, bodisi postmenopavzalna. Predvsem pozorni moramo biti pri pomenopavzalnih krvavitvah, pri katerih obstaja 5-10 % tveganje za prisotnost karcinoma endometrija. Prvo slikovno diagnostično metodo predstavlja TVUS, pri tem pa moramo pridobiti tudi vzorec endometrija za histopatološko preiskavo (6). V Sloveniji imamo uradno sprejeta priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa, ki nam opredeljujejo tako diagnostiko kot zdravljenje te bolezni. Preživetje bolnic je več kot 80 %, v primerih, ko je bolezen omejena samo na maternico, pa celo 95 % (22).

## ZAKLJUČEK

NKM je pogosto stanje, ki lahko kvarno vpliva na kakovost življenja ženske. Pri sami obravnavi žensk s temi težavami moramo imeti v mislih možne vzroke NKM, pri čemer nam je v pomoč klasifikacija PALM-COEIN. Prvi del klasifikacije zajema strukturne vzroke NKM, ki so zelo pogosti in jih lahko v veliki večini odkrijemo že s TVUS, zaradi česar so dobre ultrazvočne veščine za ginekologe izjemnega pomena. Zdravljenje je v veliki večini usmerjeno v vzrok NKM in prilagojeno starosti, simptomom ter željam bolnice.

---

## VIRI

1. Committee Opinion No. 557: Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4): 891.
2. Ono M, Hiraiki O, Kitahara Y, Maekawa R, Ota I, Yoshino O, et al. Text mining in a literature review of abnormal uterine bleeding according to the FIGO classification. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(7): 1827-37.
3. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113(1): 3-13.
4. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119848247.
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(1): 102-8.
6. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*, Third Edition. McGraw Hill Professional; 2016. 1297 p.
7. Garcia Ramos AM, Garcia Ramos ES, dos Reis HLB, de Rezende RB. Quality Evaluation of Cone Biopsy Specimens Obtained by Large Loop Excision of the Transformation Zone. *J Clin Med Res* 2015; 7(4): 220-4.
8. Venturella R, Miele G, Cefali K, Lico D, D'Alessandro P, Arduino B, et al. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26(1): 143-7.
9. Tanos V, Berry KE. Benign and malignant pathology of the uterus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46: 12-30.
10. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 60(1): 118-31.
11. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(3): 284-98.
12. Van den Bosch T, de Buijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(5): 576-82.
13. Moawad G, Youssef Y, Fruscalzo A, Faysal H, Kheil M, Pirtea P, et al. The Present and the Future of Medical Therapies for Adenomyosis: A Narrative Review. *J Clin Med* 2023; 12(19): 6130.
14. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, Mousa R, Libda Y. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. *Insights Imaging* 2019; 10: 48.
15. But Š, Serdinšek T, But I. Prevalenca, etiopatogeneza in zdravljenje miomov maternice. *Med Razgl* 2021 (60): 187-202.

16. Bizjak T, Turkanović AB, But I (2016) Prevalence and Risk Factors of Uterine Fibroids in North-East Slovenia. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 6: 350. doi: 10.4172/2161-0932.1000350.
17. Lasmar RB, Lasmar BP. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 82-8.
18. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546680/>
19. Raffone A, Raimondo D, Neola D, Travaglino A, Giorgi M, Lazzeri L, et al. Diagnostic accuracy of MRI in the differential diagnosis between uterine leiomyomas and sarcomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 2024; 165(1): 22-33.
20. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
21. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(2): 135-6.
22. Šegedin B, Merlo S. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018.



# FIGO KLASIFIKACIJA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV - COEIN IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

*Asist. Rok Šumak, dr. med., specialist ginekologije in  
porodništva*

*Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo  
in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000  
Maribor*

*Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Obstaja širok spekter vzrokov za nenormalne krvavitve iz maternice. PALM-COEIN klasifikacijski sistem za nenormalne krvavitve v reproduktivnem obdobju jih razdeli na strukturne vzroke (PALM), kamor spadajo polipi, adenomioza, (leio)miomi in malignomi ter nestrukturne vzroke (COEIN), kamor spadajo koagulopatije, ovulacijske disfunkcije, endometrijski vzroki, iatrogeni ter zaenkrat še nevrščeni vzroki. V tem poglavju bodo obravnavani COEIN vzroki za nenormalne krvavitve.

## UVOD

V razvitem svetu nenormalne krvavitve iz maternice (NKM), ki se pojavijo v reproduktivnih letih, čeprav redko ogrožajo življenje, pogosto nižajo kakovost življenja. NKM so najpogostejši vzrok za pregled pri ginekologu (1). Kronična NKM je povezana z zmanjšanjem delovne sposobnosti za približno 30 %, kar ima za posledico nižje dohodke žensk (2). V državah v razvoju je visoka prevalenca pomanjkanja železa pri ženskah, povezana s številnimi dejavniki, vključno s slabo prehrano, omejenim dostopom do nadomestkov železa, kot tudi z NKM. Ocenjena razširjenost NKM je visoka, prizadene približno 30 % žensk v rodni dobi, najpogosteje v letih pred nastopom menopavze (3). NKM ima za posledico slabokrvnost, bolečino, zmanjšano spolno

zdravje in znižano produktivnost žensk. Zaradi NKM se poveča uporaba zdravstvenih storitev, kar je povezano z višjimi stroški (4). Veliko nejasnih izrazov je v preteklosti označevalo NKM, vključno z menoragijo, menometroragijo, metroragijo, disfunkcionalno krvavitvijo iz maternice, polimenorejo in oligomenorejo. Leta 2011 je Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (*angl. International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO*) za menstrualne motnje v reproduktivnem obdobju objavila novi klasifikacijski sistem - PALM-COEIN (*angl. **p**olyp, **a**denomyosis, **l**eiomyoma, **m**alignancy and **h**yperplasia: **c**oagulopathy, **o**vulatory dysfunction, **e**ndometrial, **i**atrogenic, **n**ot yet classified*) (5). Akutna NKM je opredeljena kot ena epizoda hude krvavitve iz maternice, ki je zadostna, da zahteva takojšnje ukrepanje za preprečitev nadaljnje izgube krvi. Kronična NKM je opredeljena kot nenormalna krvavitve iz maternice v obdobju vsaj 4 od 6 mesecev, kjer se nenormalna krvavitve lahko kaže s povečano prostornino izgube krvi, prepogostimi krvavitvami in/ali podaljšanim časom trajanja krvavitve. Povečana prostornina izgube krvi med menstruacijo opredeljuje izraz močna menstrualna krvavitve (*angl. heavy menstrual bleeding - HMB*). Izvenciklična krvavitve je krvavitve iz maternice, ki se pojavi med rednimi menstrualnimi cikli. Medmenstrualne krvavitve so lahko naključne ali predvidljive. Obstaja širok spekter vzrokov za NKM, od bolezni reproduktivnega trakta, iatrogenih vzrokov in sistemskih bolezni. Pri klasifikacijski sistem PALM-COEIN se PALM nanaša na strukturne vzroke NKM in COEIN na nestrukturne vzroke NKM.

## NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-C (KOAGULOPATIJE)

*Tabela 1: Klinično presejanje osnovnih motenj hemostaze pri bolnicah s prekomerno menstrualno krvavitvijo*

Močna menstrualna krvavitev od menarhe

En vzrok od naslednjih:

- poporodna krvavitev
- krvavitev, povezana s kirurškim posegom
- krvavitev, povezana z zobozdravstvenimi posegi

Dva vzroka od naslednjih:

- pojav modric na koži 1–2x na mesec
- epistaksa 1–2x na mesec
- pogoste krvavitve dlesni
- družinska anamneza motenj strjevanja krvi

*a Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. Fertil Steril 2005;84(5):1345–51.*

Izraz „koagulopatija“ zajema spekter sistemskih motenj hemostaze, ki so lahko povezane z NKM. Približno 13 % žensk z močno menstrualno krvavitvijo ima biokemično zaznavne sistemske motnje hemostaze, največkrat von Willebrandovo bolezen (6). Vendar pa ni jasno, kako pogosto sistemske motnje hemostaze povzročijo močno menstrualno krvavitev in kako pogosto so pacientke ob tem asimptomatske ali z minimalnimi težavami. Koagulopatije so lahko prirojene ali pridobljene. Razmeroma malo klinikov pomisli na sistemske motnje hemostaze pri diferencialni diagnozi žensk z NKM (7). Za nekatere ženske v rodni dobi je kronična antikoagulacija nujna in življenjsko pomembna intervencija, ki pa lahko povzroči neželen stranski učinek NKM, najpogosteje močno menstrualno krvavitev.

Motnje strjevanja krvi je mogoče odkriti z anamnezo z 90-odstotno občutljivostjo (5). Začetni presejalni pregled za motnjo hemostaze pri bolnicah s čezmerno menstrualno krvavitvijo opravimo s strukturirano anamnezo (Tabela 1).

Pri pacientkah s pozitivnim testom je potrebna nadaljnja diagnostika, vključno z analizo kompletne krvne slike, testi koagulacije, testiranjem von Willebrandovega faktorja in/ali posvetovanjem s hematologom.

Terapija zajema traneksamsko kislino, kombinirano hormonsko kontracepcijo, maternični vložek (LNG-IUD) ali ablacijo endometrija.

## **NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-O (OVULACIJSKE DISFUNKCIJE)**

Ovulacijska disfunkcija lahko prispeva k nastanku NKM, ki se običajno kaže kot kombinacija nepredvidljivega časa krvavitve in spremenljive jakosti menstruacije, kar v nekaterih primerih lahko povzroči tudi močno menstrualno krvavitev. Na NKM-O posumimo, kadar so motnje prisotne v trajanju 4-6 mesecev. Motnje ovulacije se lahko kažejo kot spekter menstrualnih nepravilnosti - od amenoreje, od izredno rahle in redke krvavitve do epizod nepredvidljivih in ekstremno močnih menstrualnih krvavitev, ki zahtevajo takojšnjo medikamentozno ali kirurško ukrepanje. So posledica odsotnosti predvidljive ciklične tvorbe progesterona iz rumenega telesca vsakih 22-35 dni (8). Čeprav je večinoma težko zanesljivo opredeliti vzrok, jih je veliko mogoče pripisati endokrinopatijam (npr. sindrom policističnih jajčnikov, hipotiroidizem, hiperprolaktinemija, duševni stres, debelost, anoreksija, izguba teže ali ekstremna vadba, npr. povezana z vrhunskim atletskim treningom). V nekaterih primerih je vzrok lahko iatrogen, povzročen s hormonsko kontracepcijo ali zdravili, ki vplivajo na presnovo dopamina, kot so fenotiazini in triciklični antidepresivi. Prav tako je dobro znano, da se motnje ovulacije pogosto pojavijo v skrajnih rodnih letih, adolescenci in prehodu v menopavzo. Za potrditev ovulacije lahko določimo nivo progesterona v krvi, ki ga lahko kombiniramo tudi z biopsijo endometrija, kjer histološko potrdimo endometrij v sekretorni fazi. Cilj diagnostike in zdravljenja je preprečevanje slabokrvnosti, atipične hiperplazije endometrija in raka endometrija. Progestogeni so dober izbor zdravljenja za preprečevanje atipične hiperplazije in raka endometrija in jih je mogoče uporabljati kot samostojno peroralno terapijo, v obliki kombinirane hormonske kontracepcije, injekcijskega medroksiprogesteron acetata (Depo-Provera<sup>®</sup>), mikroniziran progesteron ali LNG-IUD.

---

## NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-E (ENDOMETRIJSKI VZROK)

Kadar se NKM pojavi ob predvidljivih in cikličnih menstrualnih krvavitvah, značilnih za ovulacijske cikle, in ob tem ni ugotovljen noben drug določljiv vzrok, je vzrok lahko v primarni motnji na nivoju endometrija. Če je simptom močna menstrualna krvavitev, lahko obstaja primarna motnja mehanizmov, ki uravnavajo lokalno „hemostazo“ endometrija. V določenih primerih je lahko vzrok v pomanjkljivi lokalni proizvodnji vazokonstriktorjev, kot sta endotelin-1 in prostaglandin F<sub>2α</sub>, in/ali pospešene lize endometrijskega strdka zaradi prekomerne proizvodnje aktivatorja plazminogena (9) ali povečane lokalne proizvodnje snovi, ki spodbujajo vazodilatacijo, kot sta prostaglandin E<sub>2</sub> in prostaciklin (I<sub>2</sub>) (10). Kljub dokazom, ki so na voljo že več kot dve desetletji, testi za zaznavo takšnih nepravilnosti klinikom še niso na voljo. Obstajajo tudi primarne motnje endometrija, ki se same po sebi ne kažejo kot močna menstrualna krvavitev, temveč lahko povzročijo izvensiklične krvavitve ali podaljšane krvavitve, pri čemer je slednja lahko manifestacija pomanjkljivosti v molekularnih mehanizmih obnove endometrija. Takšne motnje so lahko sekundarne po vnetju ali okužbi endometrija, nepravilnostih v lokalnem vnetnem odzivu ali anomalijah ožilja endometrija. Vloga okužbe in drugih lokalnih vnetnih motenj pri nastanku NKM ni dobro razjasnjena in jo včasih lažno nakaže sicer normalna prisotnost vnetnih celic v endometriju. Retrospektivna ocena žensk s kroničnim endometritisom ni pokazala doslednega razmerja med histopatološko diagnozo in prisotnostjo NKM (11). Obstajajo pa podatki, ki kažejo na povezavo med sicer subklinično okužbo s *Chlamydia trachomatis* in NKM (12). Pri sumu na klamidijsko okužbo opravimo bakteriološki bris cervikalnega kanala. Potrjeno bakterijsko okužbo zdravimo z ustreznim antibiotikom. Biopsija endometrija pri vseh pacientkah z NKM ni potrebna. Indicirana je pri tistih pacientkah, kjer obstaja povečano tveganje za atipično hiperplazijo endometrija ali karcinom endometrija. Številne smernice in priporočila pri tej oceni upoštevajo starost pacientke, osebne in genetske dejavniki tveganja ter transvaginalno oceno debeline endometrijskega ehokompleksa, da se ugotovi, pri katerih bolnicah je treba opraviti biopsijo endometrija

(13). Za zdravljenje lahko uporabimo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), traneksamsko kislino, kombinirano hormonsko kontracepcijo, LNG-IUD ali ab ablacijo endometrija.

## **NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-I (IATROGENI VZROK)**

Obstaja več mehanizmov, s katerimi lahko zdravila, maternični vložki ali posegi povzročijo NKM-I. Sem spadajo maternični vložki in zdravila, ki neposredno vplivajo na endometrij, motijo mehanizme strjevanja krvi ali vplivajo na sistemski nadzor ovulacije.

Nenačrtovana krvavitev iz endometrija, ki se pojavi med jemanjem hormonske kontracepcije, spada med NMK-I. Hormonska kontracepcija vpliva na nadzor steroidogeneze jajčnikov prek učinkov na hipotalamus, hipofizo in/ali sam jajčnik ter neposredno vpliva tudi na endometrij. Te značilnosti gonadnih steroidov se izkoriščajo v obliki hormonskih kontracepcijskih sredstev, kot so peroralni, transdermalni/vaginalni in injekcijski progestogen ali kombinacija estrogena in progestogenov. Pri cikličnem dajanju estrogensko-progestogenskih učinkovin se običajno pojavi načrtovana krvavitev iz maternice v povezavi s periodično ukinitvijo zdravil. Če pa pride ob tem do izvenciklične krvavitve, gre za NMK-I. Verjetno je veliko epizod izvenciklične krvavitve povezanih s prehodno zmanjšanimi ravni steroidnih hormonov v obtoku zaradi neoptimalne rabe kontracepcije, kot je izpuščena, zapozneta ali neredna uporaba tablet, transdermalnih obližev ali vaginalnih obročkov. Z zmanjšano supresijo proizvodnje folikle stimulirajočega hormona (FSH) in posledičnim razvojem foliklov, ki proizvajajo endogeni estradiol, lahko dodatna in neredna stimulacija endometrija povzroči NKM-I. Drugi možni vzroki za znižane ravni estrogenov in progestogenov v obtoku vključujejo uporabo zdravil, kot so antikonvulzivi in antibiotiki (npr. rifampicin in griseofulvin). Kajenje cigaret lahko zmanjša raven kontracepcijskih steroidov zaradi povečane presnove v jetrih, kar lahko pojasni relativno visoko incidenco izvencikličnih krvavitev pri kadilkah (14). Pri mnogih ženskah se v prvih 3–6 mesecih uporabe intrauterinega sistema, ki sprošča levonorgestrel (LNG-IUS), pojavijo nenačrtovani madeži/krvavitve iz nožnice. Po šestih mesecih se večina ciklusov uredi, zato intervencije v tem obdobju niso potrebne.

V študiji v Združenem kraljestvu (15) je 10 % novih uporabnic LNG-IUS, le-tega prenehalo uporabljati do konca prvega leta zaradi težav s krvavitvami. To je prispevalo k 16,7 % skupni 5-letni kumulativni stopnji prekinitve zdravljenja zaradi težav s krvavitvami. V brazilski študiji se je 25 % žensk pritožilo zaradi vaginalnih madežev v prvih 6 mesecih uporabe LNG-IUS in večina odstranitvev zaradi težav z NKM se je zgodila v tem časovnem obdobju (16). Sistemske učinkovine, ki motijo presnovo dopamina, lahko povzročijo NKM, ki je posledica motenj ovulacije. Triciklični antidepresivi (npr. amitriptilin in nortriptilin) in fenotiazini spadajo v skupino zdravil, ki vplivajo na presnovo dopamina z zmanjšanjem privzema serotonina. Posledično zmanjšano zaviranje sproščanja prolaktina povzroči s prolaktinom povezane motnje v osi hipotalamus-hipofiza-jajčnik in posledične motnje ovulacije, vključno z anovulacijo. Vsako sredstvo, ki vpliva na privzem serotonina, tako lahko povzroči ovulacijske disfunkcije in posledično amenoreje ali neredne krvavitve iz maternice. Premočna menstrualna krvavitev je razmeroma pogosta posledica uporabe antikoagulantov, kot so varfarin, heparin in nizkomolekularni heparin. Zdi se, da je mehanizem preprost, ker v takšnih primerih pride do zmanjšane tvorbe ustreznega »čepa« ali strdka v žilnem lumnu. Ženske, ki uporabljajo takšna sredstva, imajo v bistvu sistemsko motnjo hemostaze, ki je po manifestaciji in zdravljenju podobna dednim motnjam hemostaze. Posledično se je skupina, odgovorna za PALM-COEIN klasifikacijo, po dogovoru določila, da je treba to vrsto iatrogene NKM uvrstiti v kategorijo NKM-C.

NKM-I običajno preneha ob ukinitvi terapije, ki jo je povzročila.

## **NENORMALNE KRVAVITVE IZ MATERNICE-N (NERAZVRŠČENI VZROKI)**

Več patologij maternice lahko prispeva ali povzroči NKM pri določeni posameznici. V kategorijo NKM-N uvrščamo vse tiste vzroke, kjer jasnega vzroka ne najdemo ali je zaenkrat mehanizem povzročitve še nejasen. Sem spadajo kronični endometritis, arteriovenske malformacije in hipertrofija miometrija – slabo definirane, neustrezno prepoznane ali oboje. Poleg tega lahko obstajajo druge motnje, ki še niso identificirane in bi jih lahko opredelili samo z biokemičnimi ali molekularno biološkimi testi. Omenjeni vzroki za NKM so redki. Ko bodo na voljo nadaljnji dokazi, se jim lahko dodeli ločena kategorija ali uvrstijo v obstoječo kategorijo v sistemu.

## **ZAKLJUČEK**

NKM pri ženskah v rodni dobi je lahko posledica katere koli od zgoraj naštetih motenj ali kombinacije njih. Potreben je sistematski pristop iskanja vzrokov. S transvaginalnim ultrazvokom ocenimo endometrijske in miometrijske izključitve strukturnih vzrokov maternice (opisani v poglavju FIGO klasifikacija nenormalnih ginekoloških krvavitev - PALM in njihovo zdravljenje). Poleg identifikacije strukturnih vzrokov (PALM), ki jih večinoma lahko odkrijemo med kliničnim pregledom, je potrebno vedno razmišljati tudi o nestrukturnih vzrokih (COEIN). Slednje odkrijemo s poznavanjem fiziologije menstrualnega ciklusa, endokrinologije, mehanizmov hemostaze, predvsem pa z natančno anamnezo.



---

## VIRI

1. Deneris A. PALM-COEIN nomenclature for abnormal uterine bleeding. *J Midwifery Womens Health* 2016; 61(3): 376-9.
2. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2): 343-8.
3. Doraiswami S, Johnson T, Rao S, Rajkumar A, Vijayaraghavan J, Panicker VK. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynecol India* 2011; 61: 426-30.
4. Rahn DD, Abed H, Sung VW, Matteson KA, Rogers RG, Morrill MY, et al. Systematic review highlights difficulty interpreting diverse clinical outcomes in abnormal uterine bleeding trials. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(3): 293-300.
5. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, 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; 113(1): 3-13.
6. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2004; 111(7): 734-40.
7. Dilley A, Drews C, Lally C, Austin H, Barnhart E, Evatt B. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: perceptions of bleeding disorders as a possible cause. *J Womens Health Gen Based Med* 2002; 11(1): 39-44.
8. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16(1): 50-9.
9. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1): 178-83.
10. Smith S, Kelly R, Abel M, Baird D. A role for prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) in excessive menstrual bleeding. *The Lancet* 1981; 317(8219): 522-4.
11. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54(6): 373-7.
12. 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; 57(5): 361-6.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK. Heavy menstrual bleeding. 2007;
14. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(2): 628-32.
15. 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. *BMJ Sex Reprod Health* 2002; 28(2): 73-7.
16. 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; 65(2): 129-32.



# MOŽNOSTI DOLGOTRAJNEGA KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA NENORMALNIH KRVAVITEV ZARADI MIOMOV

*Izr. prof. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med, specialistka  
ginekologije in porodništva*

*Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo  
in perinatologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor  
Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Miomi maternice imajo zaradi svoje pogostosti in široke palete simptomov, ki jih povzročajo, kratkoročno in dolgoročno pomemben negativen vpliv na življenje ženske. Stroški zdravljenja težav povezanih s miomi maternice, predstavljajo precejšnjo obremenitev zdravstvenega sistema. Vse simptomatske ženske z miomi tudi niso primerne za operativno zdravljenje. V poglavju bo predstavljeno novo učinkovito in varno konzervativno zdravljenje težav povezanih z miomi maternice.

## UVOD

Miomi so najpogostejši benigni tumorji maternice. 70 % žensk starih 50 let ima vsaj en miom. Približno 25 % žensk z miomi je simptomatskih. Najpogosteje imajo močne in podaljšane menstrualne krvavitve, ki vodijo v slabokrvnost, če so nezdravljene. Miomi lahko povzročajo težave s plodnostjo, povečajo tveganje za porodniške zaplete, so povezani s pelvično bolečino in slabšajo kakovost življenja (1). Miomi maternice so najpogostejši vzrok za histerektomijo, ki ima lahko od 5,4 do 7,9 % obolevnost zaradi zapletov in dolgoročnih posledic ter 0,02 do 0,17 % umrljivost (2).

## MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA MIOMOV

Kljub temu, da so hormonski kontraceptivi pogosto prva oblika medikamentoznega zdravljenja težav, povezanih z miomi, imajo le-ti nizko učinkovitost (3).

Zelo učinkoviti so dolgo delujoči parenteralno aplicirani agonisti receptorjev za gonadotropin sproščujoči hormon. Ker povzročajo hipoestrogeno stanje, je zaradi dolgoročnih posledic, kot so osteoporoza, urogenitalna atrofija in slabša kakovost življenja, njihova uporaba omejena na 6 mesecev (4).

Selektivni modulator progesteronskih receptorjev, ulipristal acetat, predstavlja učinkovito možnost zdravljenja simptomatskih miomov maternice (5). Zaradi zelo redkega, a resnega zapleta s poškodbo jeter, je ulipristal acetat priporočen le za ženske pred menopavzo, pri katerih operativno zdravljenje ni bilo učinkovito ali ni možno (6).

Kirurško zdravljenje ostaja pomembna možnost pri zdravljenju miomov. Manj invazivni histeroskopska in laparoskopska miomektomija sta povezani s tveganjem za ponovitve miomov in posledično ponovnega pojava simptomov ter vnovične potrebe po operativnem zdravljenju (7). Histerektomija z ali brez ohranitve jajčnikov je povezana z dolgoročnimi posledicami, s povečano zbolewnostjo in umrljivostjo ter večjim tveganjem za srčno-žilne bolezni (8-10).

## NOVOSTI KONZERVATIVNEGA ZDRAVLJENJA MIOMOV

Visoki stroški zdravljenja težav zaradi miomov zelo obremenjujejo vsak zdravstveni sistem, samo v ZDA predstavljajo 34 milijard dolarjev letno (10). Zato je zelo dobrodošla dolgotrajna nekirurška možnost zdravljenja miomov, predvsem pri ženskah, ki ne želijo odstranitve maternice (11).

Relugolix je oralno aktivni antagonist receptorjev za gonadotropin sproščujoči hormon, ki je primeren za dnevno uporabo. V hipofizi se kompetitivno veže na receptor za gonadotropin sproščujoči hormon in s tem prepreči vezavo endogenega gonadotropin sproščujočega hormona. Na ta način reverzibilno, v odvisnosti od odmerka, zniža raven gonadotropinov, s posledičnim zaviranjem tvorbe estradiola in

progesterona v jajčniku (12).

V predhodnih raziskavah, kjer so spremljali ženske s simptomatskimi miomi, je relugolix v podobni meri kot parenteralno apliciran agonist receptorjev za gonadotropin sproščujoči hormon izboljšal simptome, povezane z močnimi menstrualnimi krvavitvami, pelvično bolečino in slabokrvnostjo (13).

Z namenom preprečevanja posledic hipoestrogenega stanja, ki ga povzroči antagonist receptorjev za gonadotropin sproščujoči hormon, predvsem njegovega negativnega vpliva na kostno gostoto, se je razvila kombinacija relugolixa z estradiolom (E2) in noretisteron acetatom (NETA). Dnevno peroralno zaužita kombinacija 40 mg relugolixa, 1 mg E2 in 0,5 mg NETA vzdržuje fiziološko raven E2 značilno za zgodnjo folikularno fazo menstrualnega ciklusa (14, 15). Progestagen je dodan zaradi preprečevanja morebitne z estrogenom povzročene hiperplazije endometrija (16).

Z namenom preučiti učinkovitost in varnost pri zdravljenju z miomi povzročenih močnih menstrualnih krvavitev s kombinacijo relugolixa z E2 in NETA enkrat dnevno sta bili opravljeni 2 zelo pomembni mednarodni, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani faze 3 raziskavi, LIBERTY 1 in 2 (17). V obeh raziskavah so ugotovili, da je kombinacija relugolixa z E2 in NETA učinkovito zmanjšala simptome povezane z miomi, saj je prišlo do več kot 84 % zmanjšanja količine menstrualne krvavitve, polovica pacientk je bila amenoroičnih. Kombinacija je imela pomemben vpliv na velikost maternice, saj je prišlo do več kot 50 % zmanjšanja volumna maternice, a na zmanjšanje največjega mioma v 6 mesecih zdravljenja kombinacija ni imela vpliva. Pri pacientkah s slabokrvnostjo se je pomembno dvignila raven hemoglobina. Pri pacientkah, ki so imele pelvično bolečino, je prišlo do pomembnega izboljšanja le te. Posledično so opazovali tudi pomembno izboljšanje kakovosti življenja in zmanjšanje strahu ter nelagodja pacientk, povezanega z močnimi menstrualnimi krvavitvami (17).

Proučevali so tudi monoterapijo z relugolixom v primerjavi s kombinacijo relugolixa z E2 in NETA. Ugotovili so, da 12-tedenska monoterapija z relugolixom povzroči izgubo kostne gostote in privede do neprijetne vazomotorne simptomatike, česar pa niso opazovali pri kombinaciji relugolixa z E2 in NETA (17).

Pojavnost neželenih učinkov v raziskavah LIBETY 1 in 2 se ni razlikovala med skupino, ki je prejela placebo in skupino, ki je prejela kombinacijo relugolixa z E2 in NETA (17).

Proučevanje zdravljenja simptomatskih miomov s kombinacijo relugolixa z E2 in NETA poteka še naprej z namenom pridobivanja še več podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti takšne oblike zdravljenja simptomov povezanih z miomi maternice (17).

## **UMESTITEV RELUGOLIXA V KOMBINACIJI Z E2 IN NETA V VSAKDANJO KLINIČNO PRAKSO**

Vse simptomatske ženske z miomi niso primerne za operativno zdravljenje. Operativni poseg ima lahko kratkotrajne in dolgotrajne negativne posledice pri bolnicah s pridruženimi tveganji in boleznimi, ki bi težje prenašale operacijo v splošni narkozi ali dolgotrajno okrevanje, lahko ima negativen vpliv na plodnost, npr. pri bolnicah z multiplimi miomi, upoštevati pa je potrebno tudi visoko stopnjo ponovitev po kakršnikoli obliki miomektomije (17). Pomemben dejavnik o odločitvi za medikamentozno zdravljenje pa je tudi odnos ženske do operacije oziroma njena želja, da bi se operaciji izognila (17).

Ženske, ki imajo močne in podaljšane menstrualne krvavitve zaradi miomov, so zelo pogosto slabokrvne. Tudi, ko indiciramo operativno terapijo, je zelo pomembno in veliko varneje, da se kirurško zdravljenje izvaja pri bolnicah s čim boljšim stanjem hemograma in vrednostmi feritina. Relugolix v kombinaciji z E2 in NETA je zato dobrodošla možnost, da se preoperativno stabilizira stanje bolnice in zmanjša klinično simptomatiko ter izgubo krvi do načrtovane operativne terapije (17).

Zdravljenja z relugolixom v kombinaciji z E2 in NETA se lahko uvede enostavno in hitro po postavitvi diagnoze v ambulantni izbranega ginekologa brez dodatnih zahtev. Dnevna uporaba v obliki tablete omogoča zdravljenje pacientk doma, brez bolnišnične obravnave in bolniškega staleža, kar je potrebno pri operativnih posegih (17). Učinkovito zmanjša močne menstrualne krvavitve, vzpostavitvi amenorejo, korigira anemijo, zmanjša pelvično bolečino povezano z miomi, zmanjša volumen maternice, izboljša kakovost življenja žensk in zagotavlja pravo ravnovesje med nadzorom simptomov in varnostjo (17).

## ZAKLJUČEK

Miomi maternice imajo lahko zaradi svoje pogostosti in široke palete simptomov, ki jih povzročajo, kratkoročno in dolgoročno pomemben negativen vpliv na življenje ženske. Stroški zdravljenja težav povezanih s miomi maternice, predstavljajo precejšnjo obremenitev zdravstvenega sistema. Novo učinkovito in varno konzervativno zdravljenje težav povezanih z miomi maternice nam ponuja dodatno možnost pri obravnavi in zdravljenju naših pacientk s simptomatskimi miomi maternice.

## VIRI

1. Wise LA, Laughlin-Tomaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59: 2-24.
2. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105: 165-73.
3. Laughlin-Tomaso SK, Stewart EA. Moving toward individualized medicine for uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 961-71.
4. Stewart EA. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2015; 372: 1646-55.
5. Hartmann KE, Fonnesebeck C, Surawicz T et al. Management of uterine fibroids: comparative effectiveness review, no. 195. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2017.
6. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. Amsterdam: European Medicines Agency, January 11, 2021
7. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to future. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 665-86.
8. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 709-16.
9. Leughlin- Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, et al. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2018; 25: 483-92.
10. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(3): 211.e1-9.
11. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, et al. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(4): 319.e1-319.e20.
12. Miwa K, Hitaka T, Imada T, et al. Discovery of 1-(4-(1-(2,6-difluorobenzyl)-5-((dimethylamino)methyl)-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothienol(2,3-d)pyrimidin-6-yl)phenyl)-3-methoxyurea (TAK-385) as potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem* 2011; 54: 4998-5012.
13. Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. Oral gonadotropin-releasing hormone antagonist relugolix compared with leuprorelin injections for uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 423-33.

14. Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, et al. Efficacy and safety consideration in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1114-9.
15. Stricker R, Eberhart R, Chevailler M-C, et al. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesteron during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITEST analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 883-7.
16. Sabry M, Al-Hendy. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci* 2012; 19: 339-53.
17. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med* 2021; 384: 630-42.



# NENORMALNE GINEKOLOŠKE KRVAVITVE V ADOLESCENCI

*Marija Rebolj Stare, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva*

*Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor*

## IZVLEČEK

Predstavljene bodo nenormalne ginekološke krvavitve v adolescenci, njihova diagnostika in zdravljenje. Večina težav z nepravilnimi krvavitvami je odraz nezrele hormonske hipotalamo-hipofizno ovarijske osi. Ne smemo pa pozabiti, da so vzroki nenormalne krvavitve lahko tudi organski.

## UVOD

Normalni menstrualni cikel (MC) v adolescenci je odraz delovanja kompleksnega povratnega sistema na hormonski osi hipotalamus-hipofiza-jajčniki-maternica. Nekaj let po menarhi je MC nereden zaradi nepravilnosti ovulacij. Pri adolescentkah je MC na 21-45 dni, z 2-7 dnevno menstrualno krvavitvijo. Pri normalni menstrualni krvavitvi je mediana izgube krvi 30 mL na menstruacijo (kar ustreza 10-15 premočenim higienskim predlogam ali tamponom) in največja izguba 80 mL krvi na menstruacijo (2). Nenormalna ginekološka krvavitev je krvavitev iz rodil, ki je nenormalna v količini, pogostnosti, trajanju in rednosti (3).

Trajanje menstruacije več kot 8-10 dni je predolgo. Izguba več kot 80 mL krvi na menstruacijo lahko vodi v slabokrvnost zaradi izgube železa ob krvavitvi.

## INCIDENCA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV V ADOLESCENCI

Leta 2018 je bil narejen pregled študij, ki so obravnavale vzorce menstrualnih krvavitev ter njihovo trajanje pri adolescentkah. Ugotovili so, da je MC v povprečju trajal 34,5 dneva (32-61 dni) in se je tekom let krajšal. Menstrualna krvavitev je v povprečju trajala od 4,9 do 5,4 dni. Krvavitev dolga 7 dni in več se je pojavljala le pri 2-11 % vseh MC.

### PATOFIZIOLOGIJA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV V ADOLESCENCI

Močne menstrualne krvavitve so ena najpogostejših težav, ki jih imajo adolescentke. Najstnice imajo po menarhi pogosto neredne menstruacije. Menarha, prva menstrualna krvavitev, je redko ovulatorna. Je posledica delovanja estradiola na endometrij. Pri nekaterih najstnicah je MC nekaj let reden, nato pa se po 2-3 mesecih amenoreje začnejo neredne krvavitve na 14 dni ali podaljšane krvavitve, ki trajajo po 14-20 dni. Pri mladih adolescentkah so prvi dve leti po menarhi pogosta anovulatorna obdobja, pri katerih pride do nepopolnega luščenja proliferativnega endometrija. Pri starejših adolescentkah pa lahko anovulatorni ciklusi nastanejo po stresih, boleznih (4).

Pri anovulatornih cikliih je nivo folikle stimulirajočega hormona (FSH) visok glede na nivo lutenizirajočega hormona (LH), kar vodi v hitro zorenje foliklov in posledično visok nivo estrogena in odsotnost dviga nivoja LH v sredini ciklusa. Zaradi nepravilnosti pozitivne povratne zveze in nevzpostavitve ovulatornega ciklusa je večina adolescentk prva leta po menarhi anovulatornih. Vendar večina adolescentk kljub temu nima nepravilnih krvavitev. Včasih so takšne krvavitve imenovali »disfunkcionalna krvavitev iz maternice«. Sedaj je po klasifikaciji Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO) anovulatorna krvavitev opredeljena kot vrsta ovulatorne disfunkcije (5).

Mehanizem nepravilne anovulatorne krvavitve ni dokončno pojasnjen. Pri adolescentkah z anovulatornimi krvavitvami je upočasnjeno zorenje normalne negativne povratne zveze in cikličnosti procesa. Dvig nivoja estrogena ne povzroči padca FSH, zato ne pride do zaviranja izločanja estrogena. Zaradi delovanja estrogena se endometrij še

dodatno prekomerno zadebeli. Do luščenja endometrija in krvavitve pride ob padcu estrogena (angl. *estrogen withdrawal bleeding*) ali ko je endometrij prekomerno zadebeljen (angl. *estrogen breakthrough bleeding*) (6).

Pri adolescentkah z normalno razvito in delujočo negativno povratno zvezo se po zadebelitvi endometrija le-ta odlušči, preden postane prekomerno debel (angl. *estrogen withdrawal bleeding*). Občasen ovulatoren cikel, pri katerem pride do dviga LH in sproščanja progesteronov, povzroči sekretorne spremembe endometrija in omogoča njegovo popolnejše luščenje (4).

Čas, potreben za vzpostavitev rednih ovulatornih ciklusov, je odvisen od starosti dekleta pri nastopu menarhe. Kasneje kot nastopi, več časa je potrebnega. Polovica MC je ovulatornih v enem letu pri dekletih z menarho pred 12. letom starosti, v treh letih pri dekletih z menarho med 12. in 13. letom, ter v 4,5 letih pri dekletih z menarho pri 13. letu ali kasneje (7).

## **VZROKI NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV V ADOLESCENCI**

Pri adolescentkah lahko nekatere pridružene bolezni in stanja pripomorejo k vzdrževanju anovulacij in NKM. Takšna stanja so motnje prehranjevanja, spremembe telesne teže, intenzivni treningi (vrhunske športnice, atletinje), kronične bolezni, stres, zloraba drog, metabolne bolezni, sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) (4,5).

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na vnetja, strukturne nepravilnosti, anovulacijo in hormonske nepravilnosti ter koagulopatije, skratka na vsa stanja, ki lahko povzročajo nenormalno krvavitve (Tabela 1) (8,9).

Že zgodaj v diagnostiki moramo misliti na nosečnost in pelvična vnetja, saj so to stanja, ki zahtevajo hitro ukrepanje.

<b>Vzroki nenormalnih ginekoloških krvavitev pri adolescentkah</b>	
<b>Anovulatorne krvavitve</b>	<b>Nepravilnosti materničnega vratu</b> cervicitis, polip, hemangiom, karcinom ali sarkom
<b>Nosečnost z zapleti</b> grozeč splav, spontani, nepopolni ali zadržani splav, ektopična nosečnost, trofoblastna bolezen, zapleti želenih (medicinskih) splavov	<b>Nepravilnosti maternice</b> submukozni miomi, razvojne nepravilnosti, polip, karcinom, uporaba materničnega vložka, krvavitev v povezavi s hormonsko kontracepcijo, ovulatorna krvavitev
<b>Vnetja</b> pelvična vnetna bolezen, endometritis, cervicitis, kolpitis	<b>Nepravilnosti jajčnika</b> ciste, tumorji (benigni, maligni)
<b>Motnje strjevanja krvi</b> <i>Trombocitopenija</i> - idiopatska trombocitopenična purpura, imunska trombocitopenija, levkemija, aplastična anemija, hipersplenizem, sekundarna trombocitopenija ob malignomih in kemoterapiji <i>Motnje strjevanja krvi</i> - von Willebrandova bolezen, nepravilnosti delovanja trombocitov, dedne motnje delovanja trombocitov (IPDFs), pomanjkanje faktorja VII, jetrne bolezni	<b>Endometrijoza</b> <b>Poškodbe</b> <b>Tujki</b>
<b>Endokrine motnje</b> hipo ali hipertiroidizem, adrenalne bolezni, hiperprolaktinemija, PCOS, ovarijska odpoved	<b>Sistemske bolezni</b> sladkorna bolezen, ledvične bolezni, sistemski lupus eritematozus
<b>Nepravilnosti nožnice</b> karcinom ali sarkom, laceracije (poškodbe)	<b>Zdravila</b> hormonska kontracepcija, antikoagulantni, inhibitorji agregacije trombocitov, androgeni, spironolakton, antipsihotiki

## KLASIFIKACIJA NENORMALNIH KRVAVITEV IZ MATERNICE

Nenormalna menstrualna krvavitev lahko traja različno dolgo in močno, MC je različno reden in dolg (5,8). Na osnovi tega delimo NKM na:

1. menoragija ali hipermenoreja (redna menstrualna krvavitev, traja >7 dni, izguba >80 mL krvi na menstruacijo),
2. metroragija (neredna menstrualna krvavitev, pogosti intervali),
3. menometroragija (neredni intervali krvavitve, podaljšana krvavitev iz maternice),
4. polimenoreja (redna menstrualna krvavitev, MC <21 dni),
5. disfunkcijske krvavitve iz maternice (obilna, podaljšana krvavitev iz maternice brez časovnega vzorca, brez prisotnih strukturnih ali sistemskih bolezni).

Anovulatorna menstrualna krvavitev je lahko blaga, zmerna ali huda. O blagi govorimo takrat, kadar je trajanje menstruacije podaljšano (>7 dni) ali pa je MC skrajšan ( $\leq 24$  dni) v obdobju dveh mesecev ali več. Jakost krvavitve je blago do zmerno povečana, slabokrvnosti ni.

Zmerna anovulatorna krvavitev je zmerno podaljšana (>7 dni) oz. je MC skrajšan (na 1-3 tedne). Krvavitev je zmerna do močna, prisotna je blaga slabokrvnost.

Pri močni anovulatorni krvavitvi je menstrualna krvavitev podaljšana, MC je porušen. Pri njej pride do slabokrvnosti, lahko povzroča tudi hemodinamsko nestabilnost.

## DIAGNOSTIKA NENORMALNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV V ADOLESCENCI

Pri adolescentki, ki pride na obravnavo zaradi nenormalne ginekološke krvavitve, moramo oceniti hemodinamsko stabilnost. Biti moramo pozorni in se diagnostike lotevati individualno. Z adolescentko moramo najprej vzpostaviti dovolj zaupen odnos, da nam poda vse podatke brez prikrivanja. Potrebno je pridobiti dobro osebno in družinsko anamnezo, opraviti klinični pregled. Na osnovi tako pridobljenih podatkov se nato odločimo, katere dodatne preiskave, tako laboratorijske kot slikovne je še potrebno opraviti.

Anamneza mora biti natančna, pri podajanju podatkov lahko sodelujejo tudi starši oz. skrbniki dekleta. Pridobimo podatke glede MC, splošnega zdravja, pridruženih sistemskih bolezni (ledvične, hematološke bolezni, krvavitve iz gastrointestinalnega trakta), morebitnih zdravil in predhodnih operativnih posegov. Zanima nas, kako redna, močna in dolga je menstruacija, koliko higienskih pripomočkov (higienskih predlog, tamponov) uporabi. Povprašamo glede spolne aktivnosti in kontracepcije, po spremembi telesne teže in po znakih slabokrvnosti (hitra zadihanost, utrujenost, tahikardija) (2).

Pri kliničnem pregledu ocenjujemo splošno stanje (telesna teža in višina, razvitost, poraščenost, aknavost, krvni tlak in pulz, palpacija trebuha), razvitost po Tannerju, zunanje spolovilo in prisotnosti morebitnega vnetja, naredimo ginekološki pregled medenice (pri spolno aktivnih transvaginalno; pri ostalih lahko transrektalno, v kolikor je pregled potreben) (2,10).

Dodatni diagnostični postopki, ki jih uporabljamo, so najpogosteje ultrazvočni pregled in krvne preiskave. Po potrebi se lahko odločamo tudi za magnetno resonanco (MR) medenice in rodil.

Ultrazvočna preiskava rodil je lahko transabdominalna, transrektalna ali vaginalna (pri spolno aktivnih).

Laboratorijske preiskave krvi so za določanje beta humanega horionskega gonadotropina (bHCG) (po potrebi), osnovne krvne slike, vrednosti hemoglobina, ščitnico spodbujajočega hormona (TSH), prolaktina in pri spolno aktivnih presejanje za spolno prenosljive bolezni. Dodatne laboratorijske preiskave se naročajo glede na vzorec krvavitve in rezultate anamneze in preiskav - FSH, LH, testosteron, ščitnična protitelesa. Pri slabokrvnih določamo tudi vrednosti serumskega železa, feritina in transferina. Pri sumu na motnjo koagulacije se naredijo usmerjeni testi koagulacije in se dekle po potrebi napoti tudi na obravnavo k hematologu.

---

## ZDRAVLJENJE ANOVULATORNIH GINEKOLOŠKIH KRVAVITEV V ADOLESCENCI

Najprej moramo oceniti, katero dekle potrebuje zdravljenje, pri katerem pa lahko počakamo. Pri slednjih le opazujemo in počakamo, da z zorenjem hormonske osi hipotalamus-hipofiza-jajčniki pride do vzpostavitve normalnega menstrualnega ciklusa (11).

Namen hormonskega zdravljenja je dodajanje estrogena za proliferacijo endometrija na krvavečih mestih, kar omogoči hemostazo (8). Ker to vodi do dodatne zadebelitve endometrija, dodamo še progestogene (sintetični progesteroni) za njegovo sekretorno spremembo. Namen ocene stanja in zdravljenja je ustavitev krvavitve in vzdrževanje hemodinamske stabilnosti; preprečitev ponavljanja nenormalnih krvavitvev; prepoznavanje morebitno pridruženih organskih bolezni; prepoznavanje eventualne psihosocialne patologije, ki bi lahko vodila v motnje krvavitvev ali bi poslabšala že obstoječe; preprečevanje poslabševanja hirzutizma, aknavosti, debelosti, ki so posledica hormonskih nepravilnosti (PCOS); preprečevanje dolgoročnih patoloških posledic (slabokrvnost, neplodnost, rak endometrija). Potrebno je dolgotrajno sledenje (11).

Leta 2012 je bil narejen sistematski pregled literature, pri katerem niso našli ustreznih randomiziranih študij, ki bi ocenjevale učinkovitost zdravljenja anovulatornih nenormalnih krvavitvev pri adolescentkah s samim progestogenim hormonskim zdravljenjem ali s kombiniranim estrogeno-progestogenim zdravljenjem. Prav tako ni bilo soglasja o optimalnem pristopu. Odmerek estrogena, odmerek in vrsta progestogena ter način odmerjanja zdravil so zelo različni. Pri večini adolescentk z anovulatorno krvavitvijo je hormonsko zdravljenje uspešno (12). Če ni, je potrebno pomisliti na druge vzroke nenormalnih krvavitvev (Tabela 1) (8). Obstajajo študije zdravljenja krvavitvev zaradi nepravilnih krvavitvev pri odraslih ženskah zaradi endometrijske disfunkcije. Ker je zdravljenje teh krvavitvev učinkovito, se uporablja tudi pri zdravljenju anovulatornih krvavitvev (11).

Nekatere klinike je skrbelo, da bi visoki odmerki estrogena, ki so včasih potrebne za zaustavitev hude krvavitve, povzročile predčasno zapiranje rastnih špranj na kosteh in da dekle zaradi tega ne bi doseglo svoje predvidene odrasle telesne višine. Temu ni tako, saj večina deklet

ob menarhi doseže že  $\geq 95$  % svoje dokončne telesne višine. Uporaba oralnih kontraceptivov ni bila povezana z zmanjšanjem pričakovane telesne višine deklet (11).

### **BLAGA ANOVULATORNA KRVAVITEV**

Pristop je ekspektativen. Dekle mora voditi menstrualni koledarček, da se ob kontroli oceni potreba po zdravljenju. Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil med menstruacijo zmanjša jakost krvavitve in s tem izgube krvi. Z namenom preprečevanja slabokrvnosti se v terapijo lahko uvedejo preparati železa, ki jih dekleta jemljejo tekom menstruacije. To pride v poštev zlasti pri dekletih z motnjami prehranjevanja in zmanjšanim vnosom živil (11).

### **ZMerna ANOVULATORNA KRVAVITEV**

Blaga slabokrvnost se zdravi s preparati železa.

Pri dekletih, ki ob pregledu nimajo aktivne krvavitve, se priporoča le progestogeno zdravljenje ali kombinirana oralna hormonska kontracepcija (KOHK). Uporablja se lahko oralni mikronizirani progesteron (Utrogestan®) 200 mg zvečer, 12 dni v mesecu, le progestogenska kontracepcija (angl. *progestin only pill* - POP) (Cerelle®, Crazette® - dezogestrel 75 µg, vsakodnevno). Pri KOHK se priporočajo monofazni oralni kontraceptivi (ista doza estrogena in progestogena v vseh tabletkah) z minimalno dozo 30 µg etinil-estradiola, kar je zadostna količina estrogena, da se preprečijo vmesne krvavitve. Progestogeni, ki so priporočljivi, da bi bili v monofazni KOHK, so norgestrel 0,3 mg ali levonorgestrel 0,15 mg (je aktivna izomera norgestrela) (11).

Pri dekletu, ki ima aktivno zmerno anovulatorno krvavitev, priporočamo KOHK in ne le progestogeno zdravljenje, saj estrogen omogoča hemostazo. Z le progestogenim zdravljenjem se zdravijo dekleta s kontraindikacijo za estrogensko terapijo (migrena z auro, sistemski lupus eritematosus, arterijski ali venski tromboembolizmi, estrogensko odvisni tumorji, jetrne bolezni) ter dekleta, ki ne želijo jemati KOHK. Pri tistih, ki ne želijo hormonskega zdravljenja in ga zavrnejo, pride v poštev terapija s traneksamsko kislino (11).



Pri aktivni zmerni anovulatorni krvavitvi je protokol jemanja KOHK 1 tableta na 8 ur do ustavitve krvavitve (običajno v 48 urah), nato 1 tableta na 12 ur 2 dni, nato 1 tableta na dan vsaj 21 dni. Zaradi visokih doz estrogena je včasih lahko prisotna slabost. V teh primerih se priporoča sočasno uporaba antiemetikov. Če je ob koncu tega protokola prisotna prebijajoča se krvavitev, se o nadaljevanju zdravljenja odločamo individualno. Če je dekle hemodinamsko stabilno, se lahko naredi nekajdnevna prekinitve terapije, da se endometriji odluči. Lahko pride do zelo močne krvavitve, zato se pri slabokrvnih lahko odločimo, da namesto prekinitve zdravljenja odmerek povečamo nazaj na 1 tableto na 12 ur za 21 dni. Ko se slabokrvnost popravi, se zdravljenje prekine (za vsaj 3 dni) da pride do nadzirane krvavitve (11).

Progestogenska kontracepcija se uporablja pri dekletih z aktivno blago do zmerno anovulatorno krvavitvijo. Progestogen povzroči sekretorno spremembo in tanjšanje endometrija. V tujini se uporablja norethindrone 5-10 mg zvečer, do zaustavitve krvavitve in izboljšanja slabokrvnosti. Ko se slabokrvnost izboljša, sledi vsaj 7 dnevni premor, da pride do odluščenja endometrija (11).

Pri dekletih, ki ne želijo hormonskega zdravljenja in je krvavitev zmerna, se za zdravljenje uporablja traneksamska kislina. Odmerja se 1000 mg peroralno 3-krat dnevno, do 4 dni ali 1300 mg peroralno do 3-krat dnevno, do 5 dni (13). Zmanjša jakost menstrualne krvavitve in izboljša kakovost življenja enako učinkovito kot KOHK.

## **MOČNA ANOVULATORNA KRVAVITEV**

Za zdravljenje se uporablja hormonska terapija, hemostatiki, v skrajnem primer kirurški poseg. Nadomešča se tudi železo, na začetku lahko intravenozno, nato peroralno. Hemodinamsko nestabilne je potrebno hospitalizirati (14,15). Potrebno je izključiti morebitno koagulopatijo, saj ima do 20 % adolescentk z močno menstrualno krvavitvijo von Willebrandovo bolezen ali nepravilno delovanje trombocitov (16,17,18,19).

Za hormonsko zdravljenje se uporabljajo KOHK z 50 µg estradiola in 0,5 mg norgestrela ali 1 mg noretindron acetata. Protokol jemanja je 1 tableta na 6 ur do zmanjšanja krvavitve (običajno v 24 urah), nato 1 tableta na 8 h 3 dni, nato 1 tableta na 12 ur 14 dni, nato 1 tableta

na dan. Ko se slabokrvnost popravi, se naredi vsaj 3-dnevni premor za odlučenje endometrija oz. za prekinitveno krvavitev. Pri uporabi KOHK z 0,3 mg norgestrela ali 0,15 mg levonorgestrela na 30-50 µg etinil-estradiola, je protokol: 1 tableta na 4 ure do ustavitve krvavitve (običajno se porabi 4-8 tablet), nato 1 tableta na 6 ur 1 dan, 1 tableta na 8 ur 2 dni, 1 tableta na 12 ur do zaključenega 21. dne hormonskega zdravljenja. Enake tablete se lahko uporabljajo po enostavnem protokolu - 1 tableta na 4 ure do zaustavitve krvavitve, nato 4x1 tableta na dan 2-4 dni, 3x1 tableta na dan 3 dni, 2x1 tableta na dan 2 tedna. Intravenozno estrogensko zdravljenje (konjugirani konjski estrogen - Premarin®, 25 mg intravenozno na 4 do 6 ur, 2 do 3x, največ 6x) se pri nas ne uporablja. Njen možen zaplet je nastanek tromboembolizmov. V kolikor ob tej terapiji ne pride do ustavitve krvavitve v roku 24-48 ur, se dodajo progestogen za sekretorno spremembo endometrija. Ko se krvavitev zmanjša, se preide na monofazno KOHK z 50 µg estinil-estradiola, po protokolu 1 tableta na 4 do 6 ur do zaustavitve krvavitve, nato 1 tableta na 8 ur 3 dni, 1 tableta na 12 ur 2 tedna (13).

Pri dekletih, pri katerih je uporaba estrogenov kontraindicirana ali pa ne želijo jemati KOHK, se zdravi s progestogeni. Uporablja se noretindron acetat 5-10 mg ali medroksiprogesteron 10 mg. Jemlje se na 4 ure, nato 4x na dan 4 dni, 3x na dan 3 dni 2x na dan 2 tedna. Noretindron acetat je učinkovitejši. Včasih je potrebno aplicirati zelo visoke doze medroksiprogesterona - 80 mg 2x na dan ali medroksiprogesteron acetata (Provera®) 100 mg intramuskularno na dan 1 teden, nato 1x tedensko oz. mesečno (13).

Na voljo je še dodatno, hemostatsko zdravljenje (20). To uvedemo, če 24 ur po uvedbi hormonskega zdravljenja ni zmanjševanja jakosti krvavitve ter pri dekletih z moteno trombocitno aktivnostjo. Uporablja se traneksamska kislina, aminokaprnska kislina ali dezmpresin. Če ni povečanega tveganja za tromboembolizme, se odločamo za traneksamsko kislino (Ugurol®, Tranexamic acid®, Cyclokapron®) (1000 mg na 8 ur peroralno, do 4 dni; 1300 mg 3x na dan peroralno, do 5 dni) (13). Aminokaprnsko kislino ne uporabljamo pri dekletih z ledvično insuficienco. Uporablja se peroralno ali intravenozno (5 g peroralno prvo uro, nato kontinuirani odmerki 1-1,25 g na uro 8 ur oz. manj pri obvladljivi krvavitvi; 4-5 g intravenozno prvo uro, nato neprestana infuzija 1g na uro za 8 ur oz. manj pri obvladljivi krvavitvi). Dezmpresin

se uporablja pri zdravljenju von Willebrandove bolezni. Aplicira se intravenozno (0,3 µg na 1 kg telesne teže v 15 do 30 minutah; ponovitev odmerka po 48 urah, če ni bilo odziva na terapijo) (13).

## ZAKLJUČEK

Namen prepoznavanja in zdravljenja nenormalnih krvavitev pri adolescentkah je, da obnovimo normalni vzorec MC ter preprečimo kratkoročne in dolgoročne posledice za zdravje deklet. Pred začetkom zdravljenja je potrebno izključiti nosečnost, pelvično vnetje, druge vzroke za nenormalno krvavitev. Dekleta morajo za lažji nadzor urejenosti MC voditi menstrualni koledarček. Način zdravljenja je odvisen ne samo od jakosti krvavitve, temveč tudi od želja dekleta, njenih staršev ali skrbnikov in potrebe po kontracepciji. Hormonskemu zdravljenju po potrebi pridružimo še hemostatsko zdravljenje, nadomeščanje železa. Zdravljenje je potrebno dolgoročno urediti in dekleta spremljati.

## VIRI

1. Lemarchand-Béraud T, Zufferey MM, Reymond M, Rey I. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(2): 241.
2. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. *Obstet Gynecol* 2020; 135(3): 615.
3. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143(3): 393. Epub 2018 Oct 10.
4. Gray SH, French A, Emans SJ. Abnormal uterine bleeding in the adolescent. In: Emans, Laufer, Goldstein's *Pediatric & Adolescent Gynecology*, 7th ed, Emans SJ, Laufer MR, DiVasta AD (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2020. p.418.
5. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, 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 Gynaecol Obstet* 2011; 113(1):3. Epub 2011 Feb 22.
6. Mitan LA, Slap GB. Adolescent menstrual disorders. Update. *Med Clin North Am* 2000; 84(4): 851.
7. Gunn HM, Tsai MC, McRae A, Steinbeck KS. Menstrual Patterns in the First Gynecological Year: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31(6): 557. Epub 2018 Jul 29.
8. Emans SJ. Dysfunctional Uterine Bleeding. In: *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Fifth Edition. Eds. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 2005: 270-28.

9. Falcone T, Desjardins C, Bourque J, Granger L, Hemmings R, Quiros E. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J Reprod Med* 1994; 39(10): 761.
10. Rimsza ME. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Rev* 2002; 23(7): 227.
11. De Silva NK. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Management. UpToDate 2022 Nov 09.
12. Hickey M, Higham JM, Frase I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
13. Tranexamic acid: Pediatric drug information. UpToDate 2024 April 08.
14. Smith YR, Quint EH, Hertzberg RB. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998; 11(1): 13.
15. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, Wilkinson J, Brown J, Farquhar C. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 5 (5): CD013180. Epub 2022 May 31.
16. Kanbur NO, Derman O, Kutluk T, Gürgey A. Coagulation disorders as the cause of menorrhagia in adolescents. *J Adolesc Med Health* 2004; 16(2): 183.
17. Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydin Y, Oçer F. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(2): 72.
18. O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32(2): 122. Epub 2018 Nov 22.
19. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111(7): 734.
20. Shrivaths LV, Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D Jr. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding; A Pilot Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28(4): 254. Epub 2014 Dec 29.

# POMANJKANJE ŽELEZA PRI ŽENSKAH S STALIŠČA GINEKOLOGA

*Prof. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva*

*Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna  
MCCZ Ljubljana*

## IZVLEČEK

Pomanjkanje železa je pogosta težava, ki se pojavlja v vseh starostnih obdobjih pri obeh spolih. Najbolj so ogrožene ženske v rodni dobi in populacija v visoki starosti. Slabokrvnost je pri ženskah vsaj desetkrat pogostejša kot pri moških. Pomanjkanje železa ima klinične posledice, ki jih veliko težje prepoznamo, saj so zelo nespecifične. Ginekologi imamo priložnost in možnost, da odkrijemo in zdravimo pomanjkanje železa pri ženskah. Nadomeščanje železa prispeva k boljšemu počutju, energiji in izboljša zdravljenje osnovnih bolezni.

## UVOD

Homeostaza železa v telesu je zapleten proces. Železo je udeleženo v zelo številnih procesih v telesu, zato se pomanjkanje kaže na vseh nivojih - od celičnega metabolizma do najvišjih telesnih in duševnih funkcij. Ker je prosto železo zelo reaktivna molekula, v telesu ni prostih molekul, ampak so vezane v različnih beljakovinah, npr. v hemski molekuli ali feritinu. Absorpcija železa je natančno reguliran proces, medtem ko je izločanje železa skoraj nekontrolirano.

Pomanjkanje železa je pogosta težava, ki se pojavlja v vseh starostnih obdobjih pri obeh spolih. Najbolj so ogrožene ženske v rodni dobi in populacija v visoki starosti.

Ob rednih pregledih ter ob »izrednih«, ko pridejo ženske k nam zaradi težav, imamo ginekologi priložnost in možnost, da odkrijemo in zdravimo pomanjkanje železa. Nadomeščanje železa prispeva k boljšemu počutju, energiji in izboljša zdravljenje osnovnih bolezni.

## POMANJKANJE ŽELEZA

Najbolj znana posledica pomanjkanja železa je slabokrvnost (anemija, lat. *anaemia*), o kateri govorimo, ko pade koncentracija hemoglobina (Hb) v krvi pri odraslih ženskah pod 120 g/L, pri moških pod 140 g/L. Težave ob slabokrvnosti so posledica zmanjšane sposobnosti krvi za prenos kisika (1). V nekaterih primerih koncentracija ne odseva dejanskih sprememb celotne količine Hb oz. eritrocitov (npr. po akutni krvavitvi, hiperhidraciji ali dehidraciji) (1). Na slabokrvnost se telo prilagodi s povečanjem minutnega volumna srca, z redistribucijo obtoka v organe, ki potrebujejo več kisika in s povečanjem koncentracije 2,3-DPG v eritrocitih, kar povzroči premik disociacijske krivulje oksihemoglobina v desno, zato se kisik v tkivih lažje sprošča (1).

A že pomanjkanje železa ima klinične posledice, ki jih veliko težje prepoznamo, saj so zelo nespecifične, npr. utrujenost, omotičnost, glavoboli, slabšanje spomina in/ali razpoloženja, bledica kože, palpitacije, hladne okončine, nemirne noge. Stanje zaloga železa v telesu ocenimo z določanjem serumskega feritina. Vrednosti pod 30 µg/L kažejo na izpraznjene zaloge železa in take vrednosti ima okoli 40 % žensk v rodni dobi. Na pomanjkanje železa v tkivih pa kažejo nizke vrednosti nasičenosti transferina (pod 15 %), ki se znižajo še preden padejo vrednosti hemoglobina pod spodnjo mejo.

## SLABOKRVNOST PRI ŽENSKAH

Slabokrvnost je pri ženskah vsaj desetkrat pogostejša kot pri moških. V zahodnem svetu naj bi imelo več kot 80 % žensk v reproduktivnem obdobju občasno znižane rezerve železa v telesu.

Vzroki za slabokrvnost pri ženskah so:

- prevelika izguba krvi/železa,
- premajhen/neustrezen vnos železa,
- slaba absorpcija železa,
- nekatere kronične bolezni, zlasti prebavil,
- redki genetski oz. hematološki vzroki (neustrezna tvorba hemoglobina ali eritrocitov, prekomerna razgradnja).

Pri odkrivanju je zelo pomembna natančna anamneza, ki ji sledi splošni somatski in ginekološki pregled, vključno z ultrazvokom (UZ) ter laboratorijske preiskave.

Večje tveganje za slabokrvnost je pri ženskah,:

- ki imajo zelo močne ali dolgotrajne menstruacije (> 7 dni ali izguba > 80 mL krvi),
- mnogorodnicah,
- v nosečnosti, po porodu, med dojenjem,
- ki imajo neustrezno prehrano: različne diete (shujševalne, izločevalne, ortoreksija), revščina (tudi migracije), neznanje, starostnice - socialna izolacija, demenca,
- ki imajo kronične bolezni, zlasti bolezni prebavil (gastritis, razjede, hemeroidi, kronična vnetna črevesna bolezen) in ledvic, debelost,
- ki imajo spremembe na rodilih - polipe, miome,
- po poškodbah, operacijah,
- ki jemljejo zdravila (antacidi, analgetiki, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali aspirin, kemoterapevtiki, antimetaboliti, antikonvulzivi),
- ki se intenzivno potijo (ekstremni športi, peri/postmenopavza) (2).

Zaradi slabokrvnosti se zdravi le približno 5 % prebivalk Slovenije, kakšen je delež slabokrvnih, ki se ne zdravijo, pa ne vemo. Pri odkrivanju in zdravljenju slabokrvnosti pri ženskah lahko veliko naredimo ginekologi z ustrežno anamnezo in preiskavami ob rednih pregledih.

Ukrepi ginekologa za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje pomanjkanje železa pri ženskah:

1. natančna anamneza za odkrivanje znakov in vzrokov za pomanjkanje železa,
2. ginekološki pregled in UZ za odkrivanje/izključevanje vzrokov,
3. laboratorijske preiskave (hematološke: hemogram, feritin, transferin; hormonske - glede na delovno diagnozo),
4. postavitev diagnoze,
5. načrt za zdravljenje vzroka (kirurško, farmakološko, kombinirano zdravljenje) in sočasno nadomeščanje/zdravljenje pomanjkanja železa (prehrana, peroralno zdravljenje, intravenozno zdravljenje, transfuzija krvi),
6. kontrola uspešnosti zdravljenja in načrt za nadaljnjo zdravljenje in kontrole ginekološkega stanja in ocen zalog železa,
7. psiho-socialna podpora ves čas zdravljenja, če je potrebna.

V primerih, ko pri obravnavi pomanjkanja železa ginekolog posumi, da so vzroki lahko tudi ne-ginekološki ali v primerih, ko je zdravljenje zapleteno ali neuspešno, je smiselno v zdravljenje vključiti še osebnega zdravnika in druge specialiste.

## **PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE POMANJKANJA ŽELEZA**

Za zagotavljanja železa je zelo pomembna ustrezna prehrana in na to lahko opozarjamo ženske tudi v ginekoloških ambulantah, še posebej je pomembno, da na to opozorimo tiste z dejavniki tveganja za pomanjkanje železa, npr. ob povečanih izgubah železa (močne menstruacije, nosečnosti, dojenje, obporodne krvavitve, pred in po operacijah, po poškodbah, intenzivnem potenju, tudi v perimenopavzi ali ob telesni aktivnosti, športu, na potovanjih). Opozorimo tudi na možnosti nadomeščanja železa s prehralnimi dodatki, ob jasnem pomanjkanju pa predpišemo peroralno zdravljenje. Cilj zdravljenja je izboljšati zdravje in preprečiti poslabšanje kakovosti življenja. Pri starejših se ob nadomeščanju železa lahko izboljšajo psiho-fizična zmogljivost.

Za intravensko nadomeščanje železa se lahko odločimo že ob nizkih vrednostih feritina, tudi če so vrednosti hemoglobina še v spodnjih mejah normalnega. Za to se odločimo zlasti:

- ob utrujenosti, ki ne mine po počitku ali za katero ne poznamo drugega vzroka,
- če zdravljenje s peroralnimi preparati ni učinkovito (vrednosti hemoglobina ne porastejo v 3-4 tednih jemanja železa) ali ga pacientke odklanjajo zaradi elenih učinkov,
- v primerih, ko je treba železo nadomestiti pred operacijami, ob poslabšanju osnovnih bolezni, po operacijah, poškodbah ali porodih z večjo izgubo krvi.

Ko se odločimo za intravensko nadomeščanje železa zdravimo s preparati, kjer je trivalentni železov oksid vezan z različnimi ogljikovimi hidrati, kar določa lastnosti preparata, kot je npr. hitrost očiščka iz plazme, največje odmerke, ki jih lahko damo in neželene učinke (3). Odmerke izračunamo glede na bolnikovo telesno težo, vrednosti hemoglobina ob predpisovanju terapije in želenih ciljnih vrednostih



hemoglobina. Obstajajo tabele in elektronski kalkulatorji potreb po intravenoznem železu, ki nam olajšajo izračun potrebnih doz zdravila in števila ponovitev aplikacije. Upoštevati moramo tudi dejstvo, da je po končanem zdravljenju potrebno preveriti učinkovitost tudi intravenozne terapije in po potrebi zdravljenje ponoviti.

Danes večinoma uporabljamo železove preparate nove generacije, kjer je neželenih učinkov malo, prednjačijo prehodne težave in alergične reakcije. Bolnice je treba pred aplikacijo o možnih neželenih učinkih poučiti, med aplikacijo in še 30 min po njej pa nadzirati v zdravstveni ustanovi (4). O lenih učinkih moramo poročati na JAZMP preko spletnega obrazca.

## VIRI

1. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. V: Košnik M, Štajer D (ur). Interna medicina; 5. izdaja, Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča 2018; 1099-248.
2. Firquet A, Kirschner W, Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2017 Jul; 33(7): 503-509.
3. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone* 2022; 154: 116202.
4. Juillerat P, Angelillo-Scherrer A, Surbek D, et al. Modern Intravenous Iron Therapy: A Review on Safety and Practical Aspects. *Ann Hematol Oncol* 2022; 9(6): 1413.



# POMANJKANJE ŽELEZA PRI ŽENSKAH S STALIŠČA HEMATOLOGA

*Mojca Dreisinger, dr. med., specialistka hematologije in  
hematološke onkologije*

*Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center  
Maribor*

## IZVLEČEK

Anemija zaradi pomanjkanja železa (sideropenična anemija) je najpogostejša anemija. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je v svetovnem merilu pomanjkanje železa prisotno pri več kot tretjini prebivalstva. Vzroki za njen nastanek so posledica povečanih izgub železa (krvavitve iz prebavil, rodil, sečil, dihal idr.), povečane potrebe po železu (nosečnost, obdobje rasti), pomanjkljive absorpcije iz hrane (delna ali popolna resekcija želodca, glutenska enteropatija) in neustrezne prehrane. Pri bolniku je potrebno ugotoviti vzrok pomanjkanja železa in kadar je to možno, zdraviti tudi osnovno bolezensko stanje.

Sideropenično anemijo najdemo pri ljudeh vseh starosti, različnega socialno-ekonomskega statusa. Pogostejša je pri otrocih do pubertete in še posebej pri ženskah v rodni dobi. Prisotna je namreč pri 20 % žensk v rodni dobi in pri kar pri polovici nosečnic. Čeprav se pri večini žensk v rodni dobi v ozadju ne skriva bolezensko dogajanje, ampak je anemija posledica izgube železa z rednimi menstrualnimi krvavitvami, moramo znati prepoznati stanja, ki zahtevajo nadaljnjo obravnavo, predvsem motnje v strjevanju krvi, maligne hematološke ali ginekološke bolezni.

## UVOD

Anemija je opredeljena kot bolezensko stanje, kjer je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. Laboratorijsko jo opredelimo s koncentracijo hemoglobina (Hb) pod normalno vrednostjo, kar pri ženskah predstavlja vrednost pod 120 g/L, pri moških pod 130 g/L (1). Normalne vrednosti v nosečnosti so zaradi presežka volumna plazme nekoliko nižje, in sicer v prvem tromesečju anemijo predstavlja vrednost Hb pod 110 g/L, v drugem pod 105 g/L in v zadnjem tromesečju in po porodu pod 100 g/L (1).

Glede na nastanek razdelimo anemijo v tri skupine:

- a. anemija zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov,
- b. anemija zaradi čezmernega razpada eritrocitov (hemolitične anemije),
- c. anemije po akutni krvavitvi.

Anemija zaradi pomanjkanja železa je najpogostejša vrsta anemije. Glede na nastanek spada v skupino anemij zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov. Zanj je značilen pojav mikrocitnih/hipokromnih rdečih krvnih celic v krvnem obtoku, nizko serumsko železo, nižja zasičenost transferina in zmanjšani nivoji serumskega feritina (2).

## PRESNOVA ŽELEZA

Železo je pomemben element v telesu, saj sodeluje v številnih kemičnih reakcijah. V tkivu ni prosto, ampak vezano ali vgrajeno v različne beljakovine, največ ga najdemo v hemoglobinu, preostanek pa v mioglobinu, citokromih, citokrom oksidazi, peroksidazi, katalazi in drugih. Skladišče železa predstavljajo jetra, vranica in kostni mozeg. V tamkajšnjih makrofagih se železo skladišči v obliki feritina in hemosiderina. Zelo majhno količino feritina najdemo v krvi in tako lahko z določanjem le-tega ocenimo zaloge železa v telesu. Feritin je vodotopna spojina železa in beljakovinskega plašča apoferitina. V tej obliki je v telesu shranjenega 10 do 20 % železa. Večina feritina se nahaja v kostnem mozgu, jetrih in vranici, majhen delež pa je prisoten tudi v plazmi. (2)

Ocenjeno je, da moški in ženske v pomenopavzalnem obdobju dnevno izgubijo 1 mg železa z odluščenimi celicami prebavil, kože, s sečem in znojem, medtem ko ženska v rodni dobi mesečno s 30 do 40 mL

menstrualne krvi izgubi 15 do 20 mg železa. Nosečnost, porod in kasneje dojenje prinesete še 1000 do 1500 mg dodatne celokupne izgube železa (1,3).

Absorpcija železa je uravnavana glede na potrebe organizma. Približno 10 % vsega dnevno zaužitega železa se absorbira, kar pri običajni prehrani znese približno 1 mg (2). Pri pomanjkanju železa naj bi se absorpcija povečala na 15 do 20 %. Železo se absorbira pretežno v dvanajstniku in jejunumu. V rastlinskih živilih je prisotno v obliki anorganske soli (ionsko železo), ki se bistveno slabše absorbira za razliko od hemskega železa, ki je prisotno v živilih živalskega izvora.

Absorbirano železo se v celici ali shrani ali prehaja v kri s pomočjo feroportina. Hepatociti izločajo peptid hepcidin, ki uravnava ta način prehoda. Slednji zavira absorpcijo iz prebavil in sproščanje železa iz makrofagov pri povečanih zalogah. Vezava hepcidina s feroportinom omogoča izločanje železa v krvni obtok. Železo, ki je prosto v krvi, se veže na beljakovino transferin, ki prenaša po 2 atoma železa do makrofagov kostnega mozga, vranice in jeter. Ko prispe v kostni mozeg, se kompleks železo-transferin veže na transferinski receptor na eritroblastu in prehaja v njegovo notranjost, kjer se vgradi v molekulo hemoglobina. Ostarele eritrocite fagocitirajo makrofagi. Iz sproščenega hemoglobina se izloči železo, ki se v eritroblastih ponovno porabi za sintezo hemoglobina.

## KLINIČNA SLIKA

Simptomi in znaki so posledica anemije, zmanjšane aktivnosti encimov, ki vsebujejo železo in osnovne bolezni ali stanja, ki je vzrok za nastanek anemije. Razvoj sideropenične anemije je počasen, zato se je telo pomanjkanju železa sposobno prilagoditi, in sicer s povečanjem minutnega volumna srca, redistribucijo krvnega obtoka, povečanjem koncentracije 2,3-difosfoglicerida v eritrocitih in posledičnim pomikom disociacijske krivulje hemoglobina v desno (2). Do pojava simptomov in znakov mine sorazmerno veliko časa. Najpogosteje se najprej pojavijo splošni simptomi in znaki anemije kot so slabost, utrujenost, težka sapa pri naporih, tahikardija in palpitacije. Prav tako lahko opazimo spremembe v obnašanju, glavobol, razdražljivost, parestezije, sindrom nemirnih nog, izgubo teka in motnje v požiranju. Lahko se

pojavi tudi t. i. pica sindrom, za katerega je značilno uživanje večje količine neobičajne hrane ali drugih snovi (sladoled ali led) (2,4).

S pregledom najdemo bledico kože in sluznic, včasih pospešen utrip srca, možen je sistoličen šum nad srcem, včasih vidimo atrofijo papil sluznice jezika, ragade ustnih kotov in spremembe na nohtih rok, ki se lahko sploščijo ali vdolbejo (3).

## DIAGNOSTIKA

Za postavitev pravilne diagnoze je potrebna dobra anamneza, skrben klinični pregled in laboratorijske preiskave. Pri laboratorijskih preiskavah je potrebno določiti kompletno krvno sliko z razmazom periferne krvi. S koncentracijo hemoglobina ugotovimo, ali bolnik ima anemijo in ocenimo njeno težo (blaga, zmerna, huda in zelo huda). Znižane so vrednosti eritrocitnih indeksov (MCV, MCH, MCHC). Število retikulocitov je normalno ali manjše, lahko pa se zveča ob akutni krvavitvi. Pri sideropeniji ni značilnih sprememb levkocitov in trombocitov, razen občasne reaktivne trombocitoze.

Za postavitev diagnoze slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa je poleg določitve Hb ključno določanje feritina, ki nam omogoča oceno zalog železa. Kadar so vrednosti feritina znižane pod 15 µg/L nam to potrdi, da gre za pomanjkanje železa ter da so zaloge izpraznjene (4). Pri nosečnicah je ta vrednost nekoliko višja, in sicer o pomanjkanju železa in znižanju ali izpraznjenju zalog govorimo pri vrednostih feritina pod 30 µg/L (1,2). Zavedati se moramo, da tudi serumski feritin ne korelira vedno z zalogami železa. Spada med vnetne reaktante, zato se njegove vrednosti povišajo ob okužbi ali vnetju, nekaterih tumorjih, jetrnih boleznih, čezmerni fizični aktivnosti, hipertiroidizmu, alkoholizmu in uporabi oralnih kontraceptivov, kroničnih vnetjih. Kadar imamo taka stanja, si pomagamo z določitvijo prostih transferinskih receptorjev, ki so pri pomanjkanju železa povišani (4).

Zelo pogosto določamo tudi serumsko železo, vendar je kot samostojna preiskava premalo povedna zaradi svoje nizke natančnosti, specifičnosti in prevelikega razpona med izmerjenimi vrednostmi, le-te tekom dneva namreč variirajo tudi do 30 % (višje vrednosti popoldan, po obroku). Pri sideropenični anemiji zaznamo povišane vrednosti transferina. Določimo lahko tudi celotno zmožnost vezave železa na

ferritin (TIBC), ki nam daje iste podatke kot določitev transferina. Pri sideropenični anemiji so tako vrednosti transferina in TIBC povišane ob znižanih koncentracijah serumskega železa (2).

Ko z vsemi laboratorijskimi preiskavami potrdimo sideropenično anemijo, je pomembno ugotoviti vzrok njenega nastanka. Največkrat je razlog v neravnovesju med izgubo in nadomeščanjem železa. Izrednega pomena je ugotoviti morebitno rakavo obolenje, ki se lahko skriva v ozadju. Pomembno, da bolnice opravijo ginekološki pregled in v pomenopavzalnem obdobju tudi endoskopske preiskave za iskanje prikritih krvavitev iz črevesja.

## ZDRAVLJENJE

Ko ugotovimo pomanjkanje železa, ga je potrebno nadomeščati. Nadomeščamo ga tako bolnikom z anemijo, kot tudi posameznikom, ki imajo le zmanjšane zaloge, saj se sčasoma razvijejo simptomi in slabokrvnost, kar lahko preprečimo.

Najenostavnejši in najbolj primeren način nadomeščanja so peroralni pripravki. Boljše se resorbira divalentno železo, zato imajo pripravki v obliki sulfata prednost pred trovalentnimi preparati. Dnevni odmerek železa pri zdravljenju slabokrvnosti je 100-200 mg, ob neželenih učinkih lahko tudi manj. Zaradi izločanja hepcidina je smiselno oz. priporočeno jemanje železovih preparatov vsak drugi dan (5). Zdravilo je smiselno vzeti na tešče, sicer pa se je potrebno izogibati sočasnem zaužitju čajev, določenim vlakninam, kavi, fosfatom, kalciju in antacidom. Absorpcija železa iz hrane ali tablet se poveča pri sočasnem zaužitju askorbinske kisline, zmanjša pa pri zmanjšani kislosti želodčnega soka (uporaba zaviralcev protonske črpalke). Hemoglobin prične poraščati nekje po dveh tednih, po približno treh tednih opažamo porast Hb za 20 g/L in po 2 mesecih lahko slabokrvnost izzveni (2), seveda če ni sočasne dodatne izgube železa. Po normalizaciji Hb je potrebno še nadaljevati z nadomeščanjem z zmanjšanim odmerkom do 6 mesecev, da bi zapolnili izpraznjene zaloge.

Indikacije za parenteralno dajanje železa:

- ob stalni krvavitvi in posledično premajhni količini peroralnega železa za porast Hb,
- pri hudih neželenih učinkih peroralnih pripravkov,
- pri kronični ledvični bolezni (predvsem zdravljenju z eritropoetini),

- pomanjkljivi absorpciji (glutenska enteropatija, delna ali popolna odstranitev želodca, obvodne operacije zaradi debelosti),
- pri kroničnih črevesnih vnetnih boleznih, kjer se lahko poslabša bolezen ob peroralnem dajanju železa (2,5).

Za parenteralno nadomeščanje v Sloveniji poznamo železov (III) oksid saharat (Venofer®), železovo karboksimaltozo (Iroprem®) in železovo derizomaltozo (Monofer®). Zdravila dajemo v kratkotrajnih infuzijah, neželeni učinki so pri slednjih dveh preparatih zelo redki in so lokalni (tromboflebitisi) ali splošni (palpitacije, prehodna urtikarija, slabost, omotica, mišični spazmi, anafilaksija). Parenteralnega železa ne dajemo pri aktivnih bakterijskih okužbah, saj se lahko le-te poslabšajo, ker železo predstavlja hranilo za bakterije (2).

Transfuzijo ob sideropenični anemiji prejmejo le hemodinamsko prizadeti bolniki, bolniki s srčno ali možgansko ishemijo.

## ZAKLJUČEK

Pomanjkanje železa je pogosto še posebej pri ženskah v rodni dobi. Ključno je, da ob zdravljenju sideropenije iščemo tudi razloge, ki so privedli do pomanjkanja. Nemalokrat se v ozadju skrivajo hormonske motnje menstrualnega cikla, miomi, adenomioza, rakava ginekološka obolenja. Ne smemo pozabiti tudi na možne sočasne motnje strjevanja krvi (von Willebrandova bolezen, trombastenije, hemofilije, diseminirana intravaskularna koagulopatija, trombocitopenije) ali druge hematološke bolezni, ki se lahko kažejo s podaljšano krvavitvijo, tudi ginekološko.

## VIRI

1. Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, Frise CJ, Spiby H, Lax SJ, Murray J, Klein AA. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia* 2021, 84-95.
2. Roškar Z. Slabokrvnost zaradi pomanjkanja železa. V: TUŠEK-BUNC, Ksenija (ur.). 11. mariborski kongres družinske medicine: Maribor, 25. in 26. november 2022. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine, 2022. Str. 159-165. *Družinska medicina*, letn. 20, suppl. 5.
3. Preložnik Zupan I, Modic M. Anemija zaradi pomanjkanja železa. In: Košnik M, Štajer D. et al. *Interna Medicina*, 6. Izdaja. 6th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana; 2022.
4. Auerbach M, DeLoughery TG. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. *UpToDate*, nazadnje dopolnjeno 23.2.2024.
5. Auerbach M, DeLoughery TG. Treatment of iron deficiency anemia in adults. *UpToDate*, nazadnje dopolnjeno 2.4.2024.



# HEMATOLOŠKE BOLEZNI KOT VZROK NENORMALNIH KRVAVITEV IZ MATERNICE: PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE

*Gregor Prša, dr. med., specializant ginekologije in porodništva*

*Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota*

## IZVLEČEK

Dedne, pridobljene ali iatrogene sistemske motnje strjevanja krvi so pogost vzrok za nenormalne krvavitve iz maternice. Zdravljenje takih oblik krvavitve je odvisno od etiologije in intenzivnosti krvavitve. Terapevtske možnosti v teh primerih lahko zajemajo simptomatsko zdravljenje, hormonsko zdravljenje, medikamentozno nehormonsko zdravljenje ali različne oblike kirurškega zdravljenja. Usmerjeno je lahko tudi v izboljšanje koagulacije z izbiro specifične oblike zdravljenja glede na vrsto motnje strjevanja krvi. Pri iskanju vzroka za nenormalne krvavitve iz maternice ob ugotovljenem odstopanju koncentracije posamezne vrste krvnih celic od referenčnih vrednosti pa je potrebna tudi izključitev morebitne diagnoze malignega hematološkega bolezni.

## UVOD

Nenormalne krvavitve iz maternice (NKM) pogosto prizadenejo adolescenčne in odrasle ženske v rodni dobi ter lahko pomembno vplivajo na njihovo kakovost življenja. Med nestrukturne vzroke za nenormalne krvavitve uvrščamo tudi koagulopatije, ki so vzrok za NKM pri adolescentkah v 5-36 % primerov. Koagulopatije delimo na motnje primarne hemostaze, motnje sekundarne hemostaze in motnje fibrinolize. Med dedne motnje primarne hemostaze uvrščamo heterogeno skupino bolezni, ki so posledica spremenjenega števila in/ali delovanja trombocitov in/ali prizadetosti žilne stene. Med pogostejše uvrščamo von Willebrandovo bolezen (vWb), redkeje prisotne pa so Glanzmannova trombastenija, Bernard-Soulierjev sindrom,

Hermansky-Pudlakov sindrom, imunska trombocitopenija (imunska trombocitopenična purpura - ITP) in Ehlers-Danlosov sindrom. Motnje sekundarne hemostaze zajemajo pomanjkanje koagulacijskih faktorjev, med katerimi je najpogostejša hemofilija (1-3).

Do motenj strjevanja krvi lahko privedejo tudi nekatere rakaste bolezni, zato je potrebno ob značilni laboratorijski krvni sliki diferencialno diagnostično pomisliti tudi na maligno hematološko obolenje (4).

## **1 KLINIČNI PRIMER 1: BOLNICA Z NENORMALNO KRVAVITVIJO IZ MATERNICE IN GLANZMANNOVO TROMBASTENIJO**

49-letna bolnica je bila zaradi več mesecev trajajoče močne krvavitve iz nožnice sprejeta na oddelek na Splošno ginekologijo in ginekološko urologijo (OSGGU) UKC Maribor. Gospa ima znano 20 let trajajočo rezistentno ITP, s stanjem po splenektomiji zaradi tromboze v starosti 25 let, z znano arterijsko hipertenzijo ter stanjem po globoki venski trombozi. Bolnica je imela 14 dni pred sprejemom na oddelek ukinjeno terapijo z agonistom trombopoetinskih receptorjev avatrombopagom (Doptelet®), ki je bil uveden zaradi rezistentne ITP. Nato pa je po priporočilu hematologa zaradi neželenih učinkov v smislu vaginalne krvavitve in krvavitve iz dlesni s terapijo prekinila.

Ob sprejemu na oddelek je zaradi izrazite slabokrvnosti s hemoglobinom 58 g/L prejela 4 enote koncentriranih eritrocitov, uvedena pa je bila tudi intravenozna terapija s traneksamsko kislino (Ugurol®) 1g na 8 ur ter uterotonikom (Methergin®) 0,2 mg na 8 ur. S strani hematologa je bila dodatno svetovana terapija s prednizolonom 2x5 mg dnevno. Zaradi padca vrednosti trombocitov tekom hospitalizacije (iz 123 x 10<sup>9</sup>/L na 11 x 10<sup>9</sup>/L) je prejela tudi Octagam® 100 g intravensko. Po uvedeni terapiji se je krvavitev ustavila, zato je bila ob zvišanju vrednosti hemoglobina (79 g/L) in trombocitov (26 x 10<sup>9</sup>/L) odpuščena v domačo oskrbo po 5 dneh hospitalizacije.

Zaradi močnejše krvavitve iz nožnice in znižanem hemoglobinu (63 g/L) je bila ponovno hospitalizirana 1 mesec po odpustu iz bolnišnice. Na oddelku je prejela 2 enoti koncentriranih eritrocitov, hkrati pa je bila uvedena intravenozna terapija z uterotonikom (Methergin®) 0,2 mg

na 8 ur in traneksamsko kislino (Ugurol®) 1g na 8 ur. V laboratorijskih izvidih smo sicer ugotavljali ustrezno število trombocitov, vendar povsem porušeno agregacijo, ultrazvočno pa nismo ugotavljalo strukturnih vzrokov za NKM, zaradi česar je bila premeščena na Oddelek za hematologijo za dodatno diagnostiko in zdravljenje. Na podlagi preiskav trombocitne agregacije je bil postavljen sum na pridobljeno Glanzmannovo trombastenijo, ki bi bila lahko sprožena s predhodno Sars-CoV-2 okužbo ob sicer že znani ITP. Po ukinitvi uterotonika je bolnica na oddelku ponovno močnejše zakrvavela, kar je privedlo do potrebe po dodatni transfuziji ene enote koncentriranih eritrocitov. Pri gospe smo želeli dolgoročno urediti problematiko NKM in ker je bila zaradi stanja po globoki venski trombozi terapija z oralnimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi (OKHC) kontraindicirana, smo se dogovorili za uvedbo progestogenskega kontraceptiva (Cerazette®) in nato ob stabilizaciji stanja izvedbo termične ablacije endometrija v lokalni anesteziji (LiNA Librata®). Po ponovni uvedbi uterotonične terapije ob hkratni uvedbi Cerazette® je krvavitev prenehala. Dodatno je gospa po odpustu prejela še traneksamsko kislino in prednizolon 20 mg dnevno.

Po dveh tednih od odpusta iz bolnišnice je imela opravljeno ambulantno histeroskopijo z namenom histološke verifikacije endometrija pred termično ablacijo endometrija, med katero sta bili ob sicer vidnem tankem endometriju iz maternične votline odstranjeni dve drobni polipoidni strukturi. Histopatološko je šlo za polipa endometrija brez atipij.

Zaradi potrebe po dolgoročnem urejanju močnejših menstrualnih krvavitev je bila kasneje opravljena tudi termična ablacija endometrija v lokalni anesteziji po protokolu LiNA Librata®, po kateri gospa ponovnih ginekoloških krvavitev ni imela.

Naknadno ji je bila uvedena še terapija z agonistom trombopoetinskih receptorjev eltrombopagom (Revolade®) 75 mg dnevno, ob akutnih padcih vrednosti trombocitov pa prejema nekajdnevno terapijo z deksametazonom.

## 1.1 **IMUNSKA TROMBOCITOPENIJA**

ITP je avtoimunska bolezen pri kateri je prisotna zmanjšana koncentracija trombocitov ( $<100 \times 10^9/L$ ) in ob tem povečano tveganje za krvavitve ob hkratni odsotnosti drugih vzrokov za trombocitopenijo. Prevalenca bolezni znaša 2 do 5 na 100.000. Pogosteje prizadene mlade odrasle v starosti 30-50 let. Pri ženskah je bolezen 2-krat pogostejša kot pri moških (2).

Bolezen je posledica tvorbe protiteles proti antigenom na površini trombocitov. Trombociti z vezanimi IgG protitelesi se preko Fc receptorjev povežejo s tkivnimi makrofagi v jetrih in vranici s posledičnim razpadom v omenjenih organih. Pri večini bolnikov to privede do kompenzatornega povečanja tvorbe trombocitov iz megakariocitne vrste. Ob tem ni prisotnih povišanih ravni trombopoetina, kar izraža normalno količino megakariocitov. V kolikor so protitelesa vezana tudi na megakariocitno vrsto, je izničena kompenzatorna povečana tvorba novih celic. Pogosto so hkrati prisotna protitelesa proti drugim antigenom (proti glikoproteinom IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV, and V in mnogim drugim) (2).

V otroštvu se bolezen pogosto pojavi v obliki akutnega bolezenskega stanja z omejenim časom trajanja. Pogosteje se pojavi pri odraslih v obliki kronične bolezni s potrebo po različnih terapevtskih pristopih. Najpogostejši simptomi zajemajo petehialne krvavitve, ekhimoze, epistakso, podaljšane krvavitve in hematome. Paradokсно je pri bolezni povečano tudi tveganje za tromboembolične dogodke. Bolezen lahko spremljajo tudi simptomi kot so utrujenost, anksioznost, depresija in glavoboli. Močnejše menstrualne krvavitve so glede na raziskave prisotne pri 62 % pacientk. Ob nenormalnih krvavitvah iz nožnice pa imajo največji vpliv na kakovost življenja tudi rektalne krvavitve in hematurija, ki se pojavljajo redkeje (2).

Diagnoza bolezni se postavi z izključevanjem drugih vzrokov za trombocitopenijo. Najpogostejšo laboratorijsko najdbo predstavlja nizka raven trombocitov ob normalnem protrombinskem času (PČ) in aktiviranem parcialnem tromboplastinskem času (aPTČ) (2).

Glede na smernice Ameriškega združenja za hematologijo (angl. *American society of hematology* - ASH) se odsotnosti simptomov ali pri pojavu minimalnih mukokutanih krvavitev uvede zdravljenje

s kortikosteroidom pri pacientih s koncentracijo trombocitov  $<30 \times 10^9/L$ . Nasprotno je konzervativen pristop brez uvedbe zdravljenja indiciran pri pacientih s koncentracijo trombocitov  $>30 \times 10^9/L$ . Uporabi se kratkotrajno zdravljenje v trajanju manj kot 6 tednov s prednizolonom ali deksametazonom peroralno. Pri odraslih bolnikih s trajanjem bolezni več kot 3 mesece, pri katerih gre za bolezen neodzivno na kortikosteroide, se lahko uvede zdravljenje s agonistom trombopoetinskih receptorjev eltrombopagom ali romiplostim-rituksimabom. Ob neuspešnosti medikamentoznega zdravljenja je možen tudi kirurški pristop s splenektomijo (5). V primerih NKM je možna uvedba hormonskega zdravljenja v obliki OKHC ali intrauterinega sistema z levonorgestrelom v kombinaciji z antifibrinolitično terapijo. Pri bolnicah, ki si ohranitve plodnosti ne želijo je možna izvedba ablacije endometrija ali histerektomija (2).

## **1.2 GLANZMANNOVA TROMBASTENIJA**

Glanzmannova trombastenija je redka genetska bolezen z motnjo koagulacije, ki se deduje avtosomno recesivno. Prevalenca bolezni znaša 1 na 1.000.000. Nekoliko pogosteje prizadene ženske napram moškimi (58 % proti 42 %) (2,6). Zaradi porok znotraj sorodstva se nekoliko pogosteje pojavlja v populaciji iraških Judov, Indijancih, v nekaterih arabskih populacijah in pri francoskih Romih (2,7).

Bolezen povzroča defekt v membranskem glikoproteinu IIb/IIIa na trombocitih, ki se imenuje tudi integrin  $\alpha IIb\beta 3$ . Glikoprotein deluje kot transmembranski receptor s funkcijo uravnavanja agregacije trombocitov in vzpostavitvijo močne adhezije trombocitov na subendotelijski matriks (2,8). V primeru pojava pridobljene Glanzmannove trombastenije pride do pojava protiteles ali paraproteinov proti integrinu  $\alpha IIb\beta 3$ . Pogosto je povezana z avtoimunimi boleznimi, nosečnostjo, različnimi malignimi hematološkimi boleznimi, predhodnimi transfuzijami trombocitov in z določenimi zdravili. Določena zdravila (abciximab, eptifibatid, tirofiban) lahko tudi neposredno blokirajo funkcijo integrina  $\alpha IIb\beta 3$ . Pri pridobljeni Glanzmannovi trombasteniji je pogosto prisotna hkratna trombocitopenija (9).

Simptomatika se v večini primerov pojavi takoj po rojstvu v obliki pogostejših krvavitev, lahko pa se prvič izrazi tudi kasneje v življenju.

Najpogostejši simptomi so pojav purpure na mestih manjše travme, epistaksa, krvavitve iz dlesni (2,7,8). Najpogostejši simptom predstavlja epistaksa, ki je tipično močnejše izražena v otroštvu. Resnejše, vendar redkejše krvavitve se lahko pojavijo iz gastrointestinalnega trakta ali v obliki hematurije. Ker spada med motnje primarne hemostaze, so spontane, neizzvane krvavitve redke. Močnejše krvavitve pa se lahko pojavijo tudi med nosečnostjo in po porodu. Glede na raziskave se ocenjena prevalenca NKM pri obolelih ženskah zelo razlikuje (22,1-98,2 %). Krvavitev je lahko posebno močna v letih po menarhi zaradi podaljšanih anovulatornih ciklusov, ki privedejo do kontinuirane proliferacije endometrija (2,7).

Kompletna krvna slika običajno ne pokaže odstopanj. Koncentracija trombocitov je najpogosteje na spodnji meji normalnih referenčnih vrednosti. Protrombinski čas (PČ) in aktiviran parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) sta pogosto v mejah normale, medtem ko je zapiralni čas (ZČ) podaljšan. Karakteristična za bolezen je podaljšana agregacija trombocitov z vsemi agonisti (ADP, kolagen, trombin in arahidonska kislina), razen z ristocetinom, kar se ugotavlja s pomočjo agregometrije. Zmanjšano število integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  ali njegovo okrnjeno funkcijo pa lahko potrdimo s pretočno citometrijo (2,7).

Zdravljenje in preprečevanje pojava simptomov zajema preventivne ukrepe z izogibanjem sprožiteljev (uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil), oskrbo krvavitev in zaustavitev akutnih krvavitev, uporabo antifibrinolitikov (traneksamska kislina), uporabo dezmpresina, aplikacijo rekombinantnega faktorja VIIa, transfuzijo koncentriranih eritrocitov ali trombocitov (2).

Pri zdravljenju NKM se primerna hemostaza pogosto zagotovi z intravensko aplikacijo visoke doze konjugiranega estrogena v času trajanja 1-2 dni, čemur sledi visoka doza kombiniranega estrogena in progestogena in kasneje uporaba OKHC v času trajanja 2-3 mesece. V obdobju prvih menstrualnih krvavitev po menarhi, ki so praviloma močnejše, se kot terapija prvega reda praviloma uporabi antifibrinolitik (traneksamska kislina). V kolikor ta ni uspešna, se lahko uvedejo OKHC. Dodatne možnosti zdravljenja predstavljajo tudi depo-medroksiprogesteron acetat, medikamentozna supresija hipotalamo-hipofizne osi ali vstavitev intrauterinega sistema z levonorgestrelom.

V primeru neuspeha hormonske terapije je možno tudi kirurško zdravljenje, ki zajema ablacijo endometrija ali balonsko tamponado maternične votline (2,8).

## **2 KLINIČNI PRIMER 2: BOLNICA Z VON WILLEBRANDOVO BOLEZNIJO**

46-letna bolnica je bila leta 2020 sprejeta na OSGGU UKC Maribor zaradi močne, 10 dni trajajoče menstrualne krvavitve in kolapsa, ob sicer znani vWb. Drugih pridruženih obolenj ni imela. Ob sprejemu na oddelek smo ultrazvočno ugotavljali tanek endometrij brez drugih strukturnih nepravilnosti ginekoloških organov. Na oddelku je ob znižani vrednosti hemoglobina (91 g/L) ter znižanih vrednostih feritina in železa prejela uterotonik (Methergin®) 0,2 mg na 8 ur, traneksamsko kislino (Ugurol®) 1g na 8 ur in intravensko aplikacijo železa (Iroprem®) 1000 mg. Ob izboljšanju kliničnega stanja s prenehanjem krvavitve iz nožnice je bila odpuščena iz bolnišnice z uvedeno progestogensko kontracepcijo (Cerazette®).

Ob kontinuiranem jemanju progestogenske kontracepcije se NKM pri gospe niso več pojavile, terapijo je dobro prenašala, vendar je marca 2024 po navodilu izbranega terapijo opustila. En teden po tem se je pri njej ponovno pojavila močna krvavitev iz nožnice, kar je privedlo do kolapsa in hospitalizacije na našem oddelku. Ultrazvočno je bil endometrij tanek. V terapijo je bila po navodilu lečečega hematologa uvedena traneksamska kislina (Ugurol® 1g na 8 ur) nakar se je krvavitev iz nožnice umirila. Laboratorijsko je bila določena tudi aktivnost von Willebrandovega faktorja, ki je bila znižana. Ob odpustu iz bolnišnice je bila pri gospe ponovno uvedeno progestagensko zdravljenje (Cerazette®). Svetovali smo ji, da z zdravljenjem v skladu s slovenskimi priporočili za predpisovanje kontracepcije nadaljuje do starosti 55 let, v kolikor za to ni nobenih drugih kontraindikacij.

### **2.1 VON WILLEBRANDOVA BOLEZEN**

vWb je najpogostejša dedna motnja strjevanja krvi z ocenjeno prevalenco 0,6-1,3 % (2). Prisotna je pri kar 5-20 % primerov NKM (10). V večini primerov se deduje avtosomno dominantno z nizko penetranco, v določenih redkejših tipih bolezni pa je možno tudi

avtosomno recesivno dedovanje. Klinično se najpogosteje izrazi kot menoragija, epistaksa, krvavitve iz manjših ran in pojav hematomov. V 60-80 % se pojavi močna krvavitvev ob operativnem posegu ali ekstrakciji zoba. Simptomi so zaradi močnih menstrualnih krvavitvev pogosteje in močnejše izraženi pri ženskah (2). Glede na raziskave naj bi kar 50-92 % žensk s to boleznijo v rodni dobi imelo prisotno NKM (2). Kar 13 % mladih žensk NKM bi naj imelo vWb (11). Močnejša krvavitvev pa se lahko pojavi tudi ob ovulaciji z rupturo dominantnega folikla (2,12,13).

vWb je posledica zmanjšane aktivnosti in funkcije von Willebrandovega faktorja. Von Willebrandov faktor je glikoprotein, ki se sintetizira in shranjuje v endotelinih celicah in megakariocitih. Igra pomembno vlogo pri zagotavljanju tako primarne, kot sekundarne hemostaze. Pri zagotavljanju primarne hemostaze se po endotelijski poškodbi von Willebrandov faktor veže na zunajcelični matriks endotelijskih celic in omogoča adhezijo trombocitov preko GPIb receptorja. Pri zagotavljanju sekundarne hemostaze deluje sinergistično s faktorjem VIII, s čimer preprečuje razgradnjo primarnega strdka (2,14).

vWb delimo v tri kategorije. Pri tipu 1 gre za kvantitativno motnjo z delno odsotnostjo von Willebrandovega faktorja, tip 2 predstavlja kvalitativno motnjo z motnjo funkcije faktorja, pri tipu 3 pa gre za popolno pomanjkanje faktorja (2,14).

V primeru suma na bolezen se opravi dodatna laboratorijska diagnostika z merjenjem antigena von Willebrandovega faktorja, določitev ravni adhezije trombocitov v odvisnosti od von Willebrandovega faktorja in določitev koagulacijske aktivnosti faktorja VIII (2).

Omenjena laboratorijska diagnostika je potrebna pri vseh ženskah z močnejšimi menstrualnimi krvavitvami, prisotnimi od menarhe naprej. Prav tako je potrebna izključitev bolezni v primeru močnejše poporodne krvavitve, močnejše krvavitvev povezane z operativnim posegom ali močnejše krvavitvev v primeru zobozdravstvenega posega. V primeru epistakse, pogostih krvavitvev iz dlesni ali družinske nagnjenosti k močnejšim krvavitvami, je potrebna prisotnost vsaj dveh izmed naštetih dejavnikov, da je dodatna laboratorijska diagnostika upravičena (15).

Glede na zadnja priporočila ASH je pri bolnicah z NKM in vWb,



ki si želijo zanositve, svetovana terapija s traneksamsko kislino in dezmodopresinom. V primeru želje po kontracepciji pa OHKC ali vstavev intrauterinega sistema z levonorgestrelom (16).

### **3 KLINIČNI PRIMER 3: BOLNICA Z AKUTNO PROMIELOCITNO LEVKEMIJO**

27-letna pacientka je bila sprejeta na OSGGU zaradi 6 dni trajajoče obsežne krvavitve iz maternice z vrednostjo hemoglobina 51 g/L. Šlo je za bolnico z znanim sindromom policističnih jajčnikov (PCOS) in višjim indeksom telesne mase. Zaradi zelo močne krvavitve iz nožnice ob ultrazvočno ocenjeni debelini endometrija 10 mm je bila indicirana abrazija maternične votline. Med hospitalizacijo je zaradi izrazito nizkih vrednosti hemoglobina in trombocitov prejela tudi 4 enote koncentriranih eritrocitov, traneksamsko kislino 500 mg na 8 ur, 6 g fibrinogena in koagulacijske faktorje (Octaplex®). Uvedena je bila terapija z uterotonikom in progestogenska terapija z noretisteron acetatom (Primolut Nor®) 5 mg na 8 ur. Glede na krvne izvide je bilo naknadno ugotovljeno, da gre pri gospe za akutno promielocitno levkemijo. Po konzultaciji s hematologom je bila ukinjena traneksamska kislina in Primolut Nor®. Histopatološka preiskava vzorca tkiva, pridobljenega pri frakcionirani abraziji, je pokazala na hiperplazijo endometrija brez atipij epitela. Ob premestitvi na oddelek za hematologijo je bila zato svetovana nadaljnja terapija z didrogesteronom (Dabrostonom®) 1 tbl na 8 ur.

#### **3.1 MALIGNNA HEMATOLOŠKA OBOLENJA**

Maligna hematološka obolenja so redek vzrok koagulopatije, ki lahko vodi v NKM (4).

V večji raziskavi, ki je zajemala 10.682 bolnic z malignim hematološkim obolenjem, jih je imelo le 38 prisotno NKM kot prvi simptom malignega hematološkega obolenja z ocenjeno prevalenco 3,6/1000. Povprečna starost bolnic je znašala 34 let. Pri večini se je krvavitev pojavila nenadno in v količinsko večjem obsegu kot med rednimi menstrualnimi krvavitvami (4).

Nasprotno je vaginalna krvavitev kot zaplet zdravljenja ali kot posledica že znanega malignega hematološkega obolenja pogostejša in je po

nekaterih raziskavah prisotna v približno 25 % primerov (17).

Pri bolnicah s prolongiranimi ali močnimi menstrualnimi krvavitvami je potrebna analiza kompletne krvne slike, ki lahko ob izraženi anemiji pokaže tudi izrazito trombocitopenijo, nevtropenijo ali levkocitozo. Ob prisotnih omenjenih odstopanjih od referenčnih vrednosti je smiselna napotitev k hematologu za izključitev morebitne diagnoze hematološkega malignega obolenja (4).

## **4 ZDRAVLJENJE NENORMALNIH KRVAVITEV IZ MATERNICE PRI HEMATOLOŠKIH BOLENJIH**

Zdravljenje NKM pri bolnicah z znano motnjo strjevanja krvi je odvisno od stopnje bolezni, stopnje krvavitve in morebitne prisotnosti drugih vzrokov za nenormalno krvavitev iz maternice. Usmerjeno je lahko v izboljšanje strjevanja krvi z izbiro specifične oblike zdravljenja glede na vrsto koagulopatije. Ukrepi so lahko tudi nespecifični in zajemajo simptomatsko zdravljenje, različne oblike medikamentoznega zdravljenja ali različne oblike kirurškega zdravljenja (11,13) in otherwise healthy adolescents, is ovulatory dysfunction, although 5e36% of adolescents who present with heavy menstrual bleeding, have an underlying bleeding disorder (BD).

Med specifične ukrepe uvrščamo nadomeščanje manjkajočih koagulacijskih faktorjev, aplikacijo agonista trombopoetinskih receptorjev pri ITP in dezmozpresina pri vWb.

Med simptomatsko zdravljenje uvrščamo infuzijo kristaloidov in v primeru močnih krvavitev z zelo znižano vrednostjo hemoglobina transfuzijo koncentriranih eritrocitov (11) in otherwise healthy adolescents, is ovulatory dysfunction, although 5e36% of adolescents who present with heavy menstrual bleeding, have an underlying bleeding disorder (BD).

Medikamentozno zdravljenje lahko delimo na hormonsko in nehormonsko. Med oblike hormonskega zdravljenja uvrščamo intravenske aplikacije estrogenov, OKHC in progestogensko zdravljenje (11) in otherwise healthy adolescents, is ovulatory dysfunction, although 5e36% of adolescents who present with heavy menstrual bleeding, have an underlying bleeding disorder (BD). Ob odsotnih

kontraindikacijah za aplikacijo so intravenski estrogeni preferenčna oblika zdravljenja pri akutni NKM pri adolescenčnih bolnicah z znano motnjo strjevanja krvi. Aplikacija visokih doz estrogena 25-40 mg na 4 ure se lahko ponavlja do maksimalno 48 ur. Povzroči regeneracijo endometrija, poviša raven koagulacijskih faktorjev (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja) in pospešuje agregacijo trombocitov (11) in otherwise healthy adolescents, is ovulatory dysfunction, although 5e36% of adolescents who present with heavy menstrual bleeding, have an underlying bleeding disorder (BD. OKHC povzročijo stanjšanje endometrija in inhibirajo ovulacijo, kar omogoča dober nadzor nad menstrualnimi cikli. V primeru kontraindikacij za OKHC je možna uvedba progestogenskega zdravljenja v obliki peroralne kontracepcije ali intrauterinoga sistema z levonorgestrelom (18).

Med nehormonsko obliko medikamentoznega zdravljenja uvrščamo uporabo traneksamske kisline in dezmpresina.

Traneksamska kislina zmanjšuje razgradnjo hemostatičnega fibrina s strani plazmina. Kombinirana uporaba traneksamske kisline in OKHC pa lahko dodatno poveča tveganje za tromboembolične dogodke. Pri bolnikih s promielocitno levkemijo, ki prejemajo oralni tretinoin lahko hkratna uporaba traneksamske kisline povzroči hude tromboembolične zaplete. Pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo pa je potrebna prilagoditev doze traneksamske kisline (13,18).

Dezmopresin je derivat antidiuretičnega hormona vazopresina. Učinkuje preko degranulacije endotelijskih celic s posledičnim povišanjem ravni faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja. Njegov učinek se kaže v podaljšanju aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa in zapiralnega časa. Uporablja se ga lahko pri bolnikih z vWb (tip 1 in tip 2) in pri bolnikih s hemofilijo A (13,18).

V primerih izredno močnih krvavitev s slabim odzivom na medikamentozno zdravljenje je potrebno kirurško zdravljenje v obliki abrazije maternične votline, uporabe balonske tamponade, ablacije endometrija, embolizacije materničnih arterij ali kot skrajni ukrep histerektomija (11,18) in otherwise healthy adolescents, is ovulatory dysfunction, although 5e36% of adolescents who present with heavy menstrual bleeding, have an underlying bleeding disorder (BD.

## ZAKLJUČEK

NKM prizadenejo kar tretjino žensk in pomembno vplivajo na kakovost življenja. Pri iskanju vzrokov za krvavitve je pomembno zavedanje, da so motenje koagulacije velikokrat podcenjene, saj so le-te vzrok za krvavitve v približno 13 % vseh primerov (3). Veliko redkeje pa lahko vzrok za prvi pojav nenormalne krvavitve predstavljajo maligna hematološka obolenja, na katera je potrebno pomisliti ob odstopanjih od referenčnih vrednosti koncentracije posameznih krvnih celic.

## VIRI

1. Preložnik ZI, Motnje primarne hemostaze. In: Interna medicina. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča; 2018. XXXIV, 1652.
2. Kontogiannis A, Matsas A, Valsami S, Livanou ME, Panoskaltzis T, Christopoulos P. Primary Hemostasis Disorders as a Cause of Heavy Menstrual Bleeding in Women of Reproductive Age. *JCM* 2023; 12(17): 5702.
3. Gavrić LV, Nepravilne krvavitve. In: Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. 1. izd. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. XLII, 714. V.
4. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2016; 128(2): 357-63.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, idr. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2019; 3(23): 3829-66.
6. Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Kremer Hovinga ICL, Van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects-A systematic review. *Haemophilia* 2020; 26(2): 216-27.
7. Markovitch O, Ellis M, Holzinger M, Goldberger S, Beyth Y. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: Case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998; 57(3): 225-7.
8. Jimenez JS, Martin I, Fuente LDL, Muñoz JL, Vaquero G, Ramirez M, idr. Severe menorrhagia due to Glanzmann thrombasthenia treated with hydrothermal ablation. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2000; 7(2): 265-7.
9. Padate B, Mansukhani D, Jijina F, Khodajji S. Acquired Glanzmann thrombasthenia: a rare disorder. *J Hematopathol* 2021; 14(2): 145-50.
10. Livanou ME, Matsas A, Valsami S, Papadimitriou DT, Kontogiannis A, Christopoulos P. Clotting Factor Deficiencies as an Underlying Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Women of Reproductive Age: A Literature Review. *Life* 2023; 13(6): 1321.
11. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; 48: 51-61.
12. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *Longo DL. N Engl J Med* 2016; 375(21): 2067-80.

13. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. V: The Cochrane Collaboration, urednik. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citirano 16. april 2024]. str. CD010338.pub2. Dostopno na: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010338.pub2>
14. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genetics in Medicine* 2011; 13(5): 365-76.
15. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, idr. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances* 2021; 5(1): 280-300.
16. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, idr. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances* 2021; 5(1): 301-25.
17. Blaicher W, Jäger U. Abnormal vaginal bleeding as first symptom of acute leukemia. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2001; 265(1): 55-6.
18. Kouides PA, Kadir RA. Menorrhagia associated with laboratory abnormalities of hemostasis: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 175-82.





Co-funded by  
the European Union



# GESEA4EU

## GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPIC SURGICAL EDUCATION AND ASSESSMENT FOR EUROPE PROJECT NUMBER: 101101180

### INTRODUCTION

The Gynaecological Endoscopic Surgical Education and Assessment Programme (GESEA) is a structured educational approach to Gynaecological Endoscopy, providing training, certification and skill advancement for surgeons. This programme is well established and already provides certification to gynaecological surgeons, with over 4000 certificates issued to date. GESEA4EU is a two-year project built on GESEA, which began in February 2023.

This innovative cross-border project brings together 16 partners from 8 European countries and is co-funded by the European Union. GESEA4EU partners plan to standardise the GESEA training offer already provided to surgeons in the existing 12 GESEA centres and expand it to meet the training needs of other healthcare professionals, including nurses and supporting non-clinical staff. During the project lifetime, 27 learning modules are being developed and trialled within the existing network under the current certification procedures. Furthermore, GESEA4EU is enabling the GESEA programme to be expanded to meet the training needs of 9 new GESEA centres already identified in Spain, Hungary, Bulgaria, Croatia, Estonia, Poland, Ireland and Greece, where the learning modules will be piloted and evaluated. Finally, GESEA4EU is supporting the promotion of the GESEA programme through the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology as part of the EBCOG PACT Framework.

## GENERAL TRAINING OBJECTIVES AND METHODS

Surgical simulation is an exercise enabling the trainee to practice a surgical task several times and under safe conditions. Several training models are available for simulation, including static models, wet labs and virtual reality simulators. The European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) has established the GESEA (Gynaecological Endoscopic Surgery Education and Assessment) Programme to standardise certification and accreditation for gynaecological endoscopic psychomotor skills in static model simulators.

Skills assessment is carried out using the following models:

**LASTT:** Laparoscopic Skills Training and Testing;

**SUTT:** Suturing and Knot Tying Training and Testing;

**HYSTT:** Hysteroscopic Skills Training and Testing;

**ROSTT:** Robotics Simulator Training and Testing.

The LASTT (Laparoscopic Skills Training and Testing) model is a training model that represents the spatial distribution and orientation of the different planes and angles of a female pelvis. It provides validated laparoscopic exercises to train and test the individual on laparoscopic psychomotor skills.

The SUTT (Suturing and Knot Tying Training and Testing) model consists of two levels, SUTT1 and SUTT2, with increasing levels of difficulty and trains laparoscopic suturing and knot tying.

The HYSTT (Hysteroscopic Skills Training and Testing) model tests and trains hysteroscopic camera navigation and instrument handling. The model is shaped like a human uterus and installed in a female genital model. It has two levels of difficulty, HYSTT1 and HYSTT2, consisting of two exercises.

Lastly, the ROSTT consists of a series of robotic skill exercises performed on a simulator to train and assess the psychomotor skills needed for robotic surgery.

The simulation tools validated for gynaecological endoscopic skills assessment are currently employed in the GESEA Training and Diploma centres and also for training sessions.



## CREATION OF THE TRAINING CURRICULUM

The training curriculum was developed during the first four months of the project. The process leading to the definition of the Learning Modules began with the collection of the training tools and programmes currently in use in the GESEA Training and Diploma Centres in the Consortium.

The Consortium agreed by means of a survey on the usefulness and effectiveness of a static simulation model - currently employed in the GESEA Educational Programme for credentialing and certification - for training purposes. The opportunity and usefulness of other training tools and methods (wet lab, virtual reality simulators) will eventually be investigated.

The Consortium agreed by group meetings and consultations that a stepwise process (basic, intermediate, advanced levels) is the most appropriate educational path for theoretical knowledge and corresponding practical skills-building for specialist professionals. Group consultations and a survey have provided support in the definition of the Learning Objectives within each learning module.

Implementation and validation of the content are envisaged by outcomes measurement, and thanks to the potential expansion of the training centre network, the partnership will be able to run and assess training activities according to the outputs of the GESEA4EU Project.

Following the lead of the already agreed learning modules envisaged in the GESEA4EU Project Proposal, all Partners in the Consortium have systematically been involved in special interest group meetings and online consultations to develop a syllabus with details regarding the type of learning material (slides, lectures, videos, teaching guides) and experts in charge of content provision for each learning module.

Thirteen centres contributed (all GESEA Training and Diploma Centres in Europe) and supported content translation in 8 languages in the Consortium.

## TRAINING AND DIPLOMA CENTRES

The GESEA4EU project partnership includes 9 Diploma Centres and 3 Training centres, divided as follows:

### Diploma centres

- Université of Liège, Belgium (ULG)
- Faculty of Medicine, University of Maribor, Slovenia (MUM)
- Hospital da Luz, Portugal (GLSMED)
- University of Turin, Italy (UNITO)
- University of Naples, Italy (UNINA)
- European Academy of Gynaecological Surgery (EAGS)
- CUF Academic Centre/CETEC, Portugal (CAC)
- International Centre for Endoscopy Surgery, France (CICE)
- Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Italy (FPG)

### Training centres

- Pius Hospital Oldenburg, Germany (PiuSH)
- Aristotle University of Thessaloniki, Greece (AUTH)
- University of Nicosia, Cyprus (UNIC)

As specified in the proposal, only diploma centres will be involved in Hysteroscopic and Laparoscopic training for specialist professionals.

For the online courses, which include the General courses, Advanced Laparoscopy and the Online elements of Basic and Intermediate Laparoscopy and Hysteroscopy, trainees are guided by the centres and training leaders to access the material in their own time, which is being made available in the Teachable platform hosted by ESGE.

## CONCLUSION

The design of a standard training curriculum in gynaecological endoscopy is vital in successfully implementing the current educational programmes for gynaecological residents and surgeons. It is envisaged that this methodology, if evidence-based and proven effective, will be scaled up in European Training Programmes.

Co-funded by the European Union. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the European Health and Digital Executive Agency (HaDEA)

This project has received funding from the European Union under grant agreement: Project101101180 – GESEA4EU

## **POKROVITELJI**

**SWIXX BIOPHARMA**

zlati pokrovitelj

**GEDEON RICHTER**

srebrni pokrovitelj

**MM SURGICAL**

**MEDIP**

**MINAMED**



TruClear™ System Elite histeroskop

# TRUCLEAR HISTEROSKOPIJA KORAK NAPREJ

- ✓ Elite histeroskopi za boljše vidljivost
- ✓ Noži sedaj tudi za miomektomije in trša tkiva

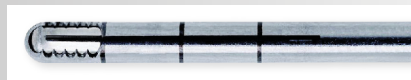
**Medtronic**

ZASTOPA IN PRODTJA:



Medip d.o.o.  
Leskoškova cesta 9e, 1000 Ljubljana  
info@medip.si, www.medip.si

TruClear™ soft tissue shaver mini



TruClear™ soft tissue shaver plus



TruClear™ dense tissue shaver mini



TruClear™ dense tissue shaver plus





MM SURGICAL

# Endometrial Ablation Simplified

## **LiNA Librata™** Cordless Balloon Ablation Device

~2 minute thermal treatment time  
with the versatility of balloon therapy.

A fully automated, portable solution  
for endometrial ablation.



Innovation in Gynecology