

Abnormalna krvarenja iz maternice

Velimir Šimunić

Abnormalna krvarenja iz maternice (AKM) su sva krvarenja osim menstruacije, a mogu nastati zbog bolesti maternice, zdjeličnih organa, sistemskih bolesti, ali se isto tako često pojavljuju i bez ikakve dokazive patološke promjene. Takva se krvarenja nazivaju disfunkcijska krvarenja iz maternice (DKM). Široki je spektar uzroka abnormalnih krvarenja iz maternice. Od endometritisa, polipa, mioma, adenomioze do hiperplazije i raka endometrija. Sistemski uzroci su uzroci bolesti štitnjače, poremećaji zgrušavanja ili nuspojave korištenja steroidnih hormona. Disfunkcijska krvarenja iz maternice mogu biti ovulacijska i anovulacijska. Često su to poremećaji složenih mehanizama transformacije endometrija, vazokontrikcije i hemostaze u endometriju. Najčešća su u adolescenciji i premenopauzi. Poznavanje normalnih i nenormalnih mehanizama uterinih krvarenja, upućuje nas na pravilnu dijagnostiku i nove strategije ciljanog liječenja.

Normalna menstruacija

Menstruacija je jedino fiziološko krvarenje iz maternice. To je odgovor endometrija na endogene cikličke promjene ovarijskih estrogena i progesterona, kada izostane trudnoća. Normalan menstruacijski ciklus traje 24 do 35 dana, a tada su ovulacije između 11. i 22. dana ciklusa.

Svega 15% žena reproduktivske dobi imaju 28-dnevni ciklus. On je najstabilniji između 25. i 35. godine života u 60% žena. Ipak, oko 20% žena ima neregularne menstruacijske cikluse. Normalne cikličke promjene steroidnih hormona jajnika pravilno i jednakomjerno transformiraju endometrij i pripremaju ga za moguću trudnoću. Receptori za steroidne hormone lokalizirani su u žlijezdama i stromi endometrija, u miometriju i žilama.

Učinak estrogena na endometrij:

- § povisuje broj svojih receptora
- § povisuje sintezu DNK i mitoze
- § potiče aktivnost svih čimbenika rasta: IGF-1, TGF- β , FGF, EGF
- § inhibira interleukine (IL-1, IL-6)
- § povisuje angiogenezu i krvne protoke

Učinak progesterona na endometriju:

- § smanjuje broj estrogenih (i svojih) receptora
- § inhibira aromatazu koja pretvara testosteron u estradiol i androstendion u estron
- § inducira 17-hidroksisteroid dehidrogenazu (17-HSD) koja pretvara estradiol (E_2) u estron (E_1)
- § inducira sulfotransferazu koja sulfomira estrogene
- § potiče pretvaranje prostaglandina $F_{2\alpha}$
- § održava integritet lizosoma
- § regulira aktivnost matriksmetaloproteinaza (MMP)
- § utječe na lokalne koagulacijske mehanizme
- § utječe na aktivnost citokina i čimbenika rasta (TGF- β)

Transformacija endometrija uključuje i pravilnu angiogenezu, te se od bazalnih arterija stvaraju spiralne arterije koje snabdjevaju funkcionalni endometriju. Svaka od njih opskrbljuje 4-9 mm² površine funkcionalnog endometrija. Visoko su osjetljive na steroidne hormone.

Izostanak trudnoće uzrokuje regresiju žutog tijela i time pad produkcije progesterona i estrogena. Pad tih hormona pokreće niz vaskularnih i molekularnih promjena u funkcionalnom endometriju, što dovodi do njegove destrukcije i deskvamacije, te hemostaze i obnove, bez stvaranja ožiljka steroidni hormoni balansiraju čimbenike koje dovode do krvarenja s čimbenicima hemostaze.

Menstruacija traje u prosjeku 4,3 dana (3 do 7 dana) s prosječnim gubitkom krvi od 35 ml. Svakom menstruacijom 95% žena gubi manje od 60 ml krvi, dok se gubitak veći od 80 ml drži normalnim. Lako je stoga izračunati da žena tijekom života normalno izgubi oko 20 litara menstruacijske krvi, a da ukupno krvari 4-6 godina. U zdrave žene oko 70% gubitka krvi događa se u prva dva dana menstruacije, a 90% u prva tri dana. Od ukupnog volumena menstruacije svega je trećina krv. Prosječan gubitak željeza jednom menstruacijom je 16 mg.

Osobine normalne menstruacije su:

- § pojava svakih 24 do 35 dana
- § traje 3 do 7 dana (prosječno 4,3 dana)
- § količina izgubljene krvi je 30 do 60 ml
- § najveća količina izgubljene krvi (90%) događa se u prva 3 dana
- § količina izgubljenog željeza je 16 mg
- § od ukupnog volumena 1/3 je krv
- § krv se ne zgrušava
- § žena utroši manje od 8 predložaka dnevno

Pad produkcije progesterona i estrogena prije menstruacije poticaj su za sistemske i lokalne mehanizme koji u nekoliko dana trebaju odbaciti funkcionalni endometrij, zaustaviti krvarenje i omogućiti jednoliku epitelizaciju. Valja podsjetiti da se periferni dijelovi funkcionalisa (unutarnje ušće, ušća tuba) ne odbacuju već sudjeluju aktivno u reepitelizaciji. Točan slijed lokalnih promjena koje dovode do menstruacije nije u potpunosti razjašnjen. Sve su prihvatljiviji dokazi da je početak menstruacije enzimatska autodigestija funkcionalnog endometrija, dok su vaskularne i upalne promjene usporedne, ali sekundarne.

Premenstruacijski pad progesterona inducira:

- § destabilizaciju lizosoma
- § produkciju prostaglandina
- § $\text{PGF}_{2\alpha}$
- § PGE_2
- § PGI_2
- § produkciju endotelina-1 (ET-1)
- § oslobađanje matriks metaloproteinaza (MMP 1,2,3,7,9,11)
- § produkciju interleukina-1 (IL-1) i tumor necrosis factor α (TNF- α)
- § povišenje plazminogen aktivatora (PA) i sniženje njihovih inhibitora (PAI)
- § ekspresiju anti TGF- β - citokina koji se još naziva i endometrial bleeding-associated factor (EBAF) ili LEFTY-A

Nagli pad progesterona potaknut će niz promjena u glandularnom i stromalnom dijelu funkcionalnog endometrija. Destabilizacija lizosoma aktivirat će enzime fosfolipaze i cyclooxygenaze (COX-2) što će potaknuti sintezu arhidonske kiseline i _____

Normalno se dominantno stvara vazokonstriksijski prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$). Proizvode se i vazodilacijski prostaglandini, u stromi PGE_2 , a u površnom miometriju PGI_2 . U endometriju se proizvode i tromboksan te endotelin-1 snažni vazokonstruktori. Vazoaktivnost je usmjerena prema vazospazmu spiralnih arterija, što dovodi do ishemije i nekroze funkcionalnog sloja endometrija, i konačno njegovog ljuštenja. Krvarenje slijedi te promjene kao i vazodilataciju (relaksaciju) krvnih žila, što je pod kontrolom PGE_2 , PGI_2 i dušikova oksida (NO).

Regresija žutog tijela s padom produkcije progesterona uzrokuje niz promjena u ekstracelularnom matriksu strome endometrija. Porast aktivnosti citokina anti TGF- β (EBAF-LEFTY-A), interleukina-1, TNF- α , dovodi do snažnog porasta aktivnosti proteolitičkih enzima matriks metaloproteinaza (MMP) i pada aktivnosti njihovih tkivnih inhibitora TIMP-S. Doprinos porastu aktivnosti MMP daje i promjenjena aktivnost enzima fibrinolitičkog sustava (PA/PAI-1). Pojačana aktivnost MMP dovodi do dezintegracije i autolize.

Opisane promjene najizraženije su prva dva do tri dana menstruacije, kada je i najznačajniji gubitak menstrualne krvi. Ravnoteža hemostatskog i fibrinolitičkog sustava pomiče se tada prema fibrinolizi. Zato u normalnim uvjetima nema ugrušaka u menstrualnoj

krvi. Razlog tome je porast plazminogen aktivatora (PA) te pa inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1), što je poticaj za porast fibrinolitičkog enzima plazmina.

Od trećeg dana menstruacije raste potreba za hemostazom u endometriju. Primarnu hemostazu uvjetuje vazospazam spiralnih arterija kojeg kontroliraju visoke razine tromboksana (TX), $\text{PGF}_{2\alpha}$ i endotelin-1 u bazalnom endometriju. Agregacija trombocita udružena je s vanjskim i unutrašnjim putem koagulacije. Aktivacija faktora X, Xa i V kataliziraju konverziju protrombina u trombin. Faktor XII i aktivacija tkivnog f VII i IX stanični su doprinos lokalnoj hemostazi. Tu kontrakcije miometrija nisu presudne.

Hemostaza je preduvjet obnove i reepitelizacije endometrija. Porastom razine estradiola započinje brza endometrijska angiogeneza. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF-A), FGF, angiopaeitini, ephrini i angiogenin poznati su čimbenici angiogeneze u proliferativnoj fazi ciklusa. De_____ površina prekriva se fibronektinom i leukocitima, stvara se stroma i ekstracelurni matriks. Važnu ulogu imaju VEGF, $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$ aktivini i IGF-1. Reepitelizacija počinje od ostataka žlijezda, matičnih stanica bazalnog endometrija i funkcionalnog endometrija koji uvijek ostaje netaknut na perifernim regijama kavuuma (istmus i tubarni uglovi). Do 5. dana ciklusa proliferacija endometrija se zatvara i prekrije cijelu površinu kavuuma. Tek tada krvarenje posve prestaje, prestaje menstruacija i nastavlja se proliferacijska faza endometrija.

Nenormalna krvarenja iz maternice (NKM)

Nenormalna krvarenja iz maternice pojavljuju se u 20 do 30% žena reproduktivske dobi. Češća su u prvim ginekološkim godinama (adolescenciji), te u periodu tranzicije, odnosno premenopauzi. Mogu nastati sekundarno kao posljedica trudnoće, organskih oštećenja maternice ili endometrija, sistemskih ili jatrogeno uzrokovanih poremećaja. Krvarenja bez dokazanog organskog uzroka nazivaju se disfunkcijska krvarenja iz maternice (DKM). Organska i disfunkcijska neuredna krvarenja iz maternice podjednake su učestalosti. Ipak, u žena starijih od 40 godina sve su češći organski uzroci.

Nenormalna krvarenja iz maternice mogu se označiti slijedećim nazivljem:

- § disfunkcijska krvarenja iz maternice
- § polimenoreja (polymenorrhoea): ciklusi krvarenja kraći od 22 dana
- § menoragija (menorrhagia, hypermenorrhoea): produljena (>7dana) i / ili preobilna menstruacija
- § metroragija (metrorrhagia): nepravilno i promjenjivo krvarenje
- § menometroragija (menometrorrhagia): obilne menstruacije i aciklička neuredna krvarenja
- § intermenstrucijsko: krvarenje između menstruacija
- § spotting: oskudno, mrljanje (često i nije potreban predložak)
- § hemoragijska metropatija (metropathia haemorrhagica): obilna, dugotrajna, iscrpljujuća krvarenja

S obzirom na vrijeme kada se NKM pojavljuju, najčešća su juvenilna i perimenopauzalna krvarenja.

Grupa stručnjaka je na sastanku u Washingtonu (2,3) predložila da se većina navedenih naziva izbjegava, te da se samo koristi termin – ozbiljno (teško) krvarenje iz maternice.

Klinička ocjena menstruacije i menstrualnog ciklusa prikazana je u tablici.

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. učestalost krvarenja | - normalne 24-38 dana
- česte < 24 dana
- rijetke > 38 dana |
| 2. pravilnost menstruacija | - regularne \pm 2 do 20 dana
- iregularne > 20 dana |
| 3. trajanje menstruacije | - normalno 4,5-8 dana |
| 4. volumen gubitka krvi | - normalan 5-80 ml |

U našem nazivlju, slično Europskom, ti kriteriji još nisu prihvaćeni. Važno je istaknuti da su najčešća i najozbiljnija neuredna krvarenja iz maternice – menoragije. Ona mogu biti disfunkcijska ili organska, a čine 60 do 70% svih NKM.

Shematski prikaz uzroka neurednih krvarenja iz maternice:

