

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

1. SIMPOZIJ

BENIGNE IN MINIMALNO INVAZIVNE GINEKOLOGIJE

ZBORNIK PREDAVANJ

8. december 2025

Avditorij Medicinske fakultete, Univerza v Mariboru,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija



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

Urednica: Branka Žegura Andrić

Recenzenta: Maja Pakiž
Milan Reljič

Lektorica: Urška Antonič

Priprava in tisk: Dravski tisk, Maribor



Objavljeno: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/napovednik/>

Maribor, december 2025

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

618.1(082)(0.034.2)

SIMPOZIJ benigne in minimalno invazivne ginekologije (1 ; 2025 ; Maribor)

1. simpozij benigne in minimalno invazivne ginekologije [Elektronski vir] : zbornik predavanj : 8. december 2025, Avditorij Medicinske fakultete, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija / [urednica Branka Žegura Andrić]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, 2025

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/napovednik/>

KAZALO

AVTORJI	5
SIMPOZIJ IZ BENIGNE IN MINIMALNO INVAZIVNE GINEKOLOGIJE	7
NOVOSTI PRI OBRAVNAVI VAZOMOTORNIH SIMPTOMOV, POVEZANIH Z MENOPAVZO	9
UPORABA PROGESTAGENOV V GINEKOLOGIJI	15
MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE ENDOMETRIOZE	25
MEDIKAMENTOZNI PRISTOP K PREKINITVI NEZAŽELENE NOSEČNOSTI: 18-LETNE IZKUŠNJE IZ TERCIARNE USTANOVE	33
OBRAVNAVA SLABOKRVNOSTI V GINEKOLOGIJI	43
TORZIJE ADNEKSOV PRI DEKLICAH IN MLADOSTNICAH	53
ZDRAVLJENJE ZADRŽANEGA TROFOBLASTNEGA TKIVA V TERCIARNI USTANOV: 20-LETNI REZULTATI	61
SODOBNA HISTEROSKOPIJA: ANKETA EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA GINEKOLOŠKO ENDOSKOPIJO (ESGE)	71







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
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
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
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
5. **Prof. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**
Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna
6. **Julija Pukl Batistić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva**
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
7. **Gregor Prša, dr. med., specialist ginekologije in porodništva**
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
8. **Jerneja Žebeljan, dr. med., specializantka ginekologije in porodništva**
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
9. **Eva Timošek Hanželič, dr. med., specializantka ginekologije in porodništva**
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor





Simpozij iz benigne in minimalno invazivne ginekologije

Benigne ginekološke bolezni pomembno vplivajo na kakovost življenja številnih žensk in predstavljajo velik delež kliničnega dela v ginekologiji. Napredek v zadnjih desetletjih, tako v medikamentoznem zdravljenju kot v tehničnem razvoju inštrumentov, nam je omogočil, da posegi pri številnih benignih ginekoloških boleznih sploh več niso potrebni. Razvoj nam je tudi omogočil, da številne posege, ki so bili nekoč povezani z daljšim okrevanjem in večjo obremenitvijo za bolnice in zdravstveni sistem, danes uspešno izvajamo s sodobnimi minimalno invazivnimi pristopi, ki so izboljšali varnost, učinkovitost in hitrost okrevanja, hkrati pa odprli vrata novim možnostim diagnostike in zdravljenja. 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 z Medicinsko fakulteto Univerze v Mariboru organizira »1. strokovni simpozij iz benigne in minimalno invazivne ginekologije«. Namen simpozija je ponuditi pregled najnovejših spoznanj, izpostaviti klinične dileme ter spodbuditi strokovno razpravo o izzivih, ki spremljajo obravnavo benignih ginekološki stanj. 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. V sodelovanju z Medicinsko fakulteto Univerze v Mariboru si prizadevamo, da bi bila publikacija pomembno in koristno dodatno gradivo študentk in študentov medicine pri študiju ginekologije in porodništva.

Izr. prof. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med.





NOVOSTI PRI OBRAVNAVI VAZOMOTORNIH SIMPTOMOV, POVEZANIH Z MENOPAVZO

Izr. prof. 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

Izvleček

Vazomotorni simptomi, povezani z menopavzo, imajo pomemben vpliv na kakovost zdravja in življenja žensk. Hormonsko nadomestno zdravljenje, ki učinkovito zmanjšuje vazomotorne simptome, povezane z menopavzo, ni primerno ali pa ni zaželeno pri številnih ženskah, ki imajo težave zaradi vazomotorne simptomatike povezane z menopavzo. Fezolinetant, antagonist receptorjev nevrokinina 3, je dobrodošla novost pri obravnavi vazomotornih simptomov povezanih z menopavzo.



Uvod

Menopavza je zadnja menstruacija, zaključek naravnega biološkega procesa, ki običajno prizadene ženske med 45. in 53. letom ter zaznamuje naravni upad reproduktivne sposobnosti (1). S starostjo jajcniki izločajo nižje ravni reproduktivnih hormonov, estrogena in progesterona, kar povzroči fiziološke spremembe, ki vodijo v prenehanje menstrualnih ciklusov (2).

Vazomotorni simptomi (VMS), povezani z menopavzo, ki vključujejo navale vročine in nočno znojenje, so najpogostejši simptomi, povezani z menopavzo in jih pogosto ženske navajajo kot najbolj moteče (2). Z VMS, povezanimi z menopavzo, se sooča do 80 % žensk, v povprečju 7,4 leta (3-5).

Vazomotorni simptomi povezani z menopavzo

Čeprav patofiziologija VMS, povezanih z menopavzo, ni popolnoma znana, je verjetno posledica prepleta številnih centralnih in perifernih fizioloških mehanizmov (6). VMS, povezani z menopavzo, se naj bi pojavljali zaradi disfunkcije centra za nadzor temperature, kar povzroča hitro, pretirano in potencialno nepotrebno aktivacijo odziva na izgubo toplote, vključno z znojenjem, pordelostjo kože in povečanjem srčnega utripa (3). Center za nadzor temperature, ki se nahaja v hipotalamusu, je oživčen z nevroni, ki usklajujejo različne funkcije, vključno s termoregulacijo, ravniijo spolnih hormonov, cirkadianimi ritmi in spanjem (3).

VMS, povezani z menopavzo, zlasti tisti, ki so zmerni do hudi, predstavljajo veliko breme za ženske v tem življenjskem obdobju. Ti simptomi pomembno vplivajo na njihovo kakovost življenja, saj ne povzročajo le tesnobe in zadrege ob družabnih aktivnostih in v delovnem okolju, temveč vplivajo tudi na razpoloženje, raven energije, koncentracijo in medsebojne odnose (6, 7). Eden od najbolj problematičnih in pogosto doživetih pri VMS, povezanih z menopavzo, so motnje spanja (8, 9). Zato lahko učinkovito zdravljenje VMS, posredno izboljša tudi kakovost spanja.



Medtem ko so VMS v menopavznem obdobju pogosti in dovolj hudi, da upravičujejo medicinsko zdravljenje, so možnosti zdravljenja, ki so hkrati varne in učinkovite, omejene. Trenutno je zlati standard hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), vendar pa je dolgotrajno HNZ lahko povezano z nekoliko povečanim tveganje za raka dojke in predvsem peroralno HNZ s trombemboličnimi dogodki (10). Če je HNZ uvedeno prepozno, več kot 10 let po menopavzi, je lahko povezano s povečanim tveganjem za možgansko kap in srčno-žilne dogodke (10). Poleg tega je HNZ kontraindicirano za ženske z anamnezo raka dojke, z aktivno boleznijo jeter ali pri trombemboličnih boleznih (globoka venska tromboza in pljučna embolija), medtem ko se pri nekaterih stanjih, kot so srčno-žilne bolezni, priporoča previdnost pri uvajanju HNZ (11).

Zato obstaja pomembna, do sedaj neizpolnjena, potreba po varnih in učinkovitih nehormonskih medikamentoznih možnostih zdravljenja VMS, povezanih z menopavzo.

Fezolinetant - antagonist receptorjev nevrokinina 3

Fezolinetant je prvo zdravilo v skupini antagonistov receptorjev nevrokinina 3 (NK3), ki ponuja nov način nehormonskega zdravljenja VMS, povezanih z menopavzo, in ponuja prepotrebno možnost zdravljenja za ženske, ki doživljajo VMS. V številnih evropskih državah je na voljo od leta 2024 kot peroralna nehormonska spojina, odobrena za zdravljenje zmernih do hudih VMS, povezanih z menopavzo (12). Fezolinetant je antagonist NK3, ki blokira signalizacijo nevrokinina B (NKB), kar normalizira aktivnost nevronov kisspeptin-nevrokinin-B-dinorfin (KNDy) v termoregulacijskem centru možganov ter zmanjšuje pogostost in jakost VMS (11).

Izsledki treh randomiziranih raziskav so, da fezolinetant pomembno zmanjšuje tako pogostost kot jakost VMS, izboljšuje kakovost življenja, spanje in produktivnost pri delu (13-15).

Fezolinetant je dobro prenosljiv, z ugodno varnostno oceno (13-15). Pri vseh ženskah, ki so prejemale fezolinetant, je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, nizka in primerljiva s placebom. V celotni študijski



populaciji ni bilo poročil o resnih neželenih učinkih s pogostnostjo, večjo od 1 %. (13-15). Najpogostejša neželena učinka pri fezolinetantu sta bila driska (3,2 %) in nespečnost (3,0 %) (13-15). Najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do prekinitve odmerjanja fezolinetanta, sta bila zvišana raven serumske alanin-aminotransferaze (ALT) (0,3 %) in nespečnost (0,2 %) (13-15).

Uporaba fezolinetanta ni priporočljiva pri osebah s kronično jetrno okvaro razreda B (zmerna) ali C (huda) po Child-Pughu. Pri redkih ženskah, zdravljenih s fezolinetantom, so opazili zvišanje ravni jetrnih encimov: serumske ALT in serumske aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratnik zgornje meje normale, vključno z resnimi primeri s povečanim skupnim bilirubinom in simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter. Povišanja serumskih ALT (2,1 %) in/ali AST (1,0 %) so bila običajno asimptomatska in so se med zdravljenjem ali po njegovi prekinitvi vrnila na izhodiščno raven. Zaradi varnosti je potrebno pred uvedbo zdravljenja s fezolinetantom določiti raven serumskih AST, ALT in mesečno ponavljati teste prve 3 mesece po uvedbi zdravljenja, nato glede na klinično presojo (13-15). Zdravljenje s fezolinetantom se ne sme začeti, če je raven serumskih ALT ali AST enaka 2-kratniku zgornje meje normale (13-15). Zdravljenje s fezolinetantom se mora predčasno prekiniti, če je raven serumskih ALT ali AST nad 3-kratnikom zgornje meje normale (13-15).

Fezolinetant je že vključen v priporočila Severnoameriškega združenja za menopavzo o nehormonskem zdravljenju (The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement, The North American Menopause Society), kjer se ga priporoča kot prvi izbor za zdravljenje VMS, predvsem pri ženskah, ki niso primerne za HNZ, kjer je le-to kontraindicirano (npr. estrogensko odvisni raki ali kardiovaskularne bolezni) ali zaradi osebnih želj (nesprejemanje ali strah pred HNZ) (16).



Zaključek

Fezolinetant predstavlja pomembno, dobrodošlo možnost za lajšanje zmernih do hudih VMS, povezanih z menopavzo. Izsledki iz randomiziranih raziskav kažejo na pozitivno ravnovesje med koristmi in tveganji zdravljenja s fezolinetantom (13,15). V prihodnjih dveh letih z velikim zanimanjem in upanjem pričakujemo rezultate randomiziranih raziskav s fezolinetantom v katere so vključene bolnice z rakom dojke in VMS, povezanih z menopavzo.

Viri

1. <https://www.acog.org/Patients/FAQs/The-Menopause-Years> TACoOaGAa. The Menopause years. Datum dostopa: september 2024
2. Blumel JE et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause*. 2011. 18 (7):778-85.
3. Avis NE et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015. 175 (4):531-9.
4. Freeman EW et al. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014. 21 (9):924-32.
5. Deecher DC and Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health*. 2007. 10 (6):247-57.
6. Gold EB et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006. 96 (7):1226-35

7. A non-interventional study of burden of disease, treatment patterns, and health care resource utilization as reported by physicians and women presenting with either menopause-related (MR) or treatment-related (TR) vasomotor symptoms (VMS). Study Report. ISN 2693-MA-3284. Data on file. Astellas, Mar 2021.
8. Kagan R et al. Impact of sleep disturbances on employment and work productivity among midlife women in the US SWAN database: a brief report. *Menopause* (New York, NY). 2021. 28 (10):1176
9. Manson JE et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013. 310 (13):1353-68.
10. Stuenkel CA et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. 100 (11):3975-4011
11. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Veoza (fezolinetant), maj 2024.
12. Lederman S et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023. 401 (10382):1091-102.
13. Johnson KA et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023.
14. Neal-Perry G et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2023. 141 (4):737-47.
15. NAMS position statement: The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society; *Menopause: The Journal of of The North American Menopause Society*, Vol. 30, No. 6, pp. 573-590.



UPORABA PROGESTAGENOV V GINEKOLOGIJI

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

Izvleček

Progestageni so molekule naravnega ali sinteznega izvora, ki ima progesteronski učinek, se lahko vežejo na progesteronske receptorje in nanje deluje kot agonist. Med progestagene prištevamo tako progesteron kot sintezne progestagene, ki jih delimo na pregnane, estrane, gonane in derivate spironolaktone. Progestageni so v ginekologiji široko uporabljani, saj jih v kombinaciji z ali brez estrogenov uporabljamo pri zdravljenju nenormalnih krvavitev iz maternice, insufienci lutealne faze, zdravljenju prezgodnje ovarijske odpovedi, funkcionalne hipotalamične amenoreje, hiperplazije endometrija, perimenopavzalnih motenj, endometrioze, so sestavni del kontraceptivov itd. Sintezni progestageni se od naravnega progesterona razlikujejo po vezavi na receptorje in s tem bioloških učinkih, farmakodinamične razlike pa se pojavljajo tudi glede na način aplikacije progesterona.



Uvod

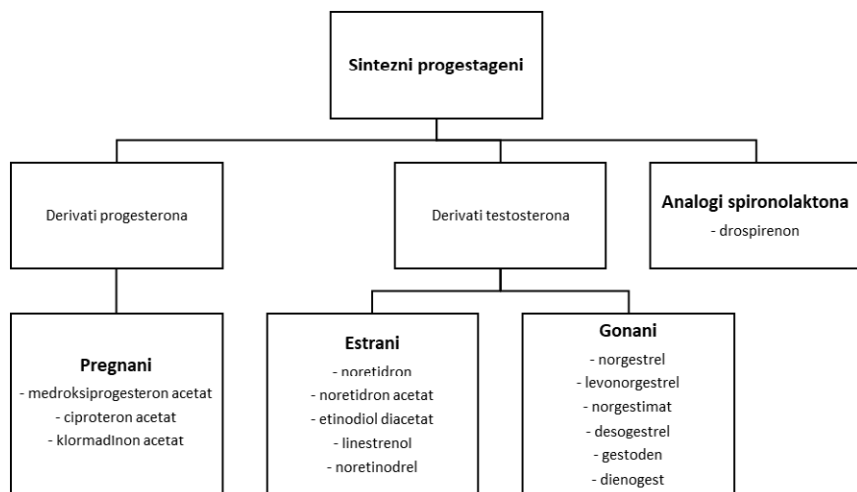
Progesteron (P4) je steroidni hormon, ki ga izločajo rumeno telesce, posteljica in skorja nadledvične žleze (1,2). Njegova biološka vloga je zelo raznolika in zajema sprožitev ovulacije, sekretorno transformacijo endometrija, podporo zgodnji nosečnosti, vzdrževanje mirovanja maternice v pozni nosečnosti itd. (3). Kljub temu da gre za enega izmed najstarejših hormonov, katerega nastanek bi naj segal v čas pred razvojem ljudi in živali, se moderna zgodovina progesterona prične leta 1672, ko je Regner de Graaf v svoji knjigi opisal ženska rodila, vključno z rumenim telescem (lat. *corpus luteum*). Leta 1933 je prof. Willard Allen, organski kemik, iz rumenega telesca izoliral hormon, za katerega je že predhodno ugotovil, da vzdržuje nosečnost pri kuncih in je esencialnega pomena za preživetje zarodka pred implantacijo. Leta 1934 pa je prof. Adolf F. J. Butenandt s sodelavcem Schmidtom uspel pretvoriti pregnanediol v kemijsko čisto obliko hormona rumenega telesca, ki so ga poimenovali progesteron. Prof. Butenandt je leta 1939 uspel sintetizirati hormon nosečnosti iz holesterola in z Leopoldom Ruzicko sta za njuno delo na področju spolnih hormonov še istega leta prejela tudi Nobelovo nagrado za kemijo (4). V današnjem času si ginekologije in porodništva brez progesterona in njegovih sintetičnih analogov ne znamo predstavljati, saj se uporabljajo za zdravljenje nenormalnih menstrualnih krvavitev, v podporo lutealni fazi v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), pri preprečevanju spontanega splava in prezgodnjega poroda, zdravljenju endometrioze, v kontraceptivih ali kot del hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) (3,5,6). V nadaljevanju prispevka se bomo osredotočili predvsem na uporabo prostagastagenov v ginekologiji, njihove značilnosti in farmakodinamiko.



Poimenovanje in razdelitev progestagenov

Izraz progesteron se lahko uporablja samo za naravni hormon, ki ga izločajo rumeno telesce, posteljica in skorja nadledvične žleze, ali v kolikor gre za hormon, registriran kot »telesu identičen« (angl. *body identical*) oziroma »bioidentičen« (angl. *bioidentical*) (4). Endokrinološko združenje (angl. *Endocrine Society*) je leta 2006 v svoji izjavi bioidentične hormone opredelilo kot spojine, ki imajo popolnoma enako kemično in molekularno strukturo kot hormoni, ki nastajajo v človeškem telesu (7). Po drugi strani pa je progestagen (tudi gestagen, gestogen ali progestogen) molekula naravnega ali sinteznega izvora, ki ima progesteronski učinek, se lahko veže na progesteronske receptorje in nanje deluje kot agonist. Sintezne progestagene (SP), imenovane tudi progestini, delimo v različne skupine bodisi glede na strukturne značilnosti bodisi v štiri različne generacije glede na njihov kronološki nastanek oziroma razvoj (1,2,4).

Glede na strukturne značilnosti SP delimo v pregnane, estrane in gonane, posebno kategorijo pa sodijo analogi spironolaktona. Pregnani so derivati progesterona, estrani in gonani pa testosterona, pri čemer imajo estrani večjo androgeno aktivnost kot gonani (Slika 1) (1,6). Ciproteron acetat, klormadinon acetat, dienogest in drospirenon imajo antiandrogen učinek (6).



Slika 1: Klasifikacija sinteznih progestagenov. Povzeto po (6).

Glede na kronološki razvoj SP delimo v štiri generacije (Tabela 1) (8).

Tabela 1: Klasifikacija sinteznih progestagenov glede na kronološki razvoj. Povzeto po (8).

1. generacija	medroksiprogesteron, megestrol, klormadinon, ciproteron, noretidron, noretidron acetat
2. generacija	norgestrel, levonorgestrel
3. generacija	desogestrel, norgestim, gestoden, etonogestrel
4. generacija	dienogest, drospirenon, nesteron, nomegestrol

SP so bili razviti predvsem zaradi večje učinkovitosti v primerjavi z naravnim P4, za katerega sta pri peroralni aplikaciji značilna slaba absorpcija in hiter metabolični razpad. Leta 1984 je bil prvič sintetiziran mikroniziran progesteron (MP) s povečano biološko uporabnostjo in brez številnih neželenih učinkov SP. Mikronizacija je proces, ki so ga najprej razvili v Franciji, pomeni pa zmanjšanje velikosti delcev substance na manj kot 10 μm , s čimer se poveča površina aktivnih kemičnih delcev in izboljša dilucijsko razmerje mikronizirane komponente ter s tem povečata gastrointestinalna absorpcija in s tem tudi biološka uporabnost zdravila (9).

Farmakodinamika progestagenov

Farmakološke in farmakodinamične značilnosti P4 se razlikujejo od značilnosti SP, pri čemer obstajajo tudi razlike glede na način aplikacije enake učinkovine (2). Progestageni se vežejo na progesteronske (PR), glukokortikoidne (GR), androgene (AR) in mineralokortikoidne (MR) receptorje. Od vrste progestagena je odvisno, kako močna bo ta vezava in posledično kako izražen bo ta učinek, kar ima lahko vodi v pomembne klinične razlike med posameznimi progestageni (2).



Za P4 je značilno, da je (2):

- šibek agonist GR in AR,
- antagonist MR,
- brez pomembnejšega učinka na estrogenske receptorje,
- pozitiven modulator $GABA_A$ receptorjev in
- zaradi vezave na 5α -reduktazo, s čimer zmanjša pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron, tudi rahel antiandrogen.

V tabeli 2 so prikazane različne biološke značilnosti nekaterih SP v primerjavi s P4.

Tabela 2: Različne biološke značilnosti nekaterih sinteznih progestagenov v primerjavi s progesteronom. Povzeto po (2). Legenda: MPA - medroksiprogesteron acetat, $GABA_A$ -R - $GABA_A$ receptor.

Progestagen	Progesterogen učinek	Androgeni učinek	Antiandro-geni učinek	Antiminer-alokortikoid-ni učinek	Pozitivna modulacija $GABA_A$ -R
Progesteron	+	-	+	+	+
Drospirenon	+	-	+	+	-
Didrogesteron	+	-	-	-	-
MPA	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	-	-

Farmakodinamične razlike se pojavljajo tudi glede na način aplikacije P4. Za njegovo peroralno administracijo je značilna hitra absorpcija, vendar so možne tudi individualne razlike (2,9). Maksimalna plazemska koncentracija se doseže že v roku dveh do štirih ur po zaužitju, absorpcija je hitrejša, če se zdraviло zaužije pred hrano (2,9). Zaradi prisotnosti črevesnih bakterij in encimov v steni črevesja ter jetrih se P4 pretvori v $5-\alpha$ in $5-\beta$ metabolite, katerih najpomembnejši predstavnik je alopregnanolon, ki ima pomemben učinek na delovanje centralnega živčnega sistema (CŽS).



Ti metaboliti se vežejo na GABA_A receptorje, imajo antimitotični in tokolitični učinek, lahko pa vodijo tudi v nekatere neželene učinke, kot so na primer omotičnost ali zaspanost. Po drugi strani pa peroralna administracija vodi tudi v nekatere pozitivne učinke kot so izboljšanje motenj spanja, vazomotornih simptomov, stimulacija tvorbe novih osteoblastov in anksiolitičen učinek (2). Pri peroralni administraciji predstavlja progesteron zgolj 20 %, v $5-\alpha$ in $5-\beta$ metaboliti pa 80 % odmerka v obtoku. Največja dosežena koncentracija progesterona v plazmi z leti narašča, kar bi naj bila posledica povečane absorpcije in manjšega očistka zdravila (9).

Pri vaginalni administraciji P4 je nastanek alopregnanolona zgolj minimalen, s čimer je manjši tudi učinek na CZS (2). V tem primeru progesteron predstavlja 50 % odmerka v obtoku, njegovi metaboliti so prisotni v manjšem deležu (9). Maksimalna plazemska koncentracija P4 je nižja, čas do dosežene največje koncentracije je daljši, vendar so nivoji bolj konstantni, kar ugodno vpliva na sekretorno transformacijo endometrija in pripomore k preprečevanju prezgodnjega skrajšanja materničnega vratu v nosečnosti (2,9). Koncentracija P4 v endometriju pri takem načinu aplikacije je kar 5-7 x višja v primerjavi z intramuskularno aplikacijo, kar se pripisuje učinku prvega prehoda skozi maternico (angl. *uterine first-pass effect*) (2).



Uporaba progestagenov v ginekologiji

Progestageni imajo v ginekologiji številne terapevtske indikacije, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z estrogeni:

- nenormalne krvavitve iz maternice,
- insuficienca lutealne faze,
- predmenstrualni sindrom,
- funkcionalna hipotalamična amenoreja,
- prezgodnja odpoved jajčnikov,
- perimenopavzalne motnje,
- hiperplazija endometrija,
- kontracepcija,
- farmakološko zdravljenje endometrioze,
- zdravljenje zgodnjih oblik raka endometrija v sklopu ohranitvene sposobnosti,
- postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo,
- grozeči splavi,
- preprečevanje prezgodnjega poroda itd.

Čeprav so bioidentični hormoni dostopni že kar nekaj časa, njihova priljubljenost v zadnjih letih narašča, kar bi lahko bilo posledica strahu bolnic pred neželenimi učinki ne-bioidentičnih hormonov. To je v klinični praksi opazno predvsem pri hormonskem nadomestnem zdravljenju (HNZ) v peri- in pomenopavzalnem obdobju (10). Sam menopavzalni prehod je pogosto povezan s številnimi simptomi, ki negativno vplivajo na kvaliteto življenja, kot so vazomotorni simptomi, suhost nožnice, ponavljajoče okužbe spodnjih sečil, spolne motnje in motnje spanja. HNZ te težave dokazano lajša in posledično izboljša kvaliteto življenja žensk (11). Kljub temu da imajo progestageni zelo podoben učinek na endometrij, nimajo enakega učinka na serumske lipide, spanje, razpoloženje in dojke (10). Medtem ko imajo derivati normetilttestosterona večji zaščitni učinek na endometrij kot na primer pregnani ali MP, je uporaba MP in



didrogesterona povezana z določenimi pozitivnimi učinki (12). Kot je bilo že omenjeno, se določeni metaboliti P4, predvsem alopregnanolon in 3 α ,5 α -tetrahydrodeoksikortikosteron, vežeta na GABA_A receptorje in sta njihova pozitivna modulatorja, s čimer se doseže anksiolitični in antidepresivni učinek ter zmanjša fragmentacija spanja (2,12). Dodatno MP zgolj minimalno vpliva na jetrni metabolizem in serumske lipide, ima nevtralen učinek na kardiovaskularni sistem in ne povečuje tveganja za pojav raka dojk (11,13), kar je potrdila tudi meta-analiza iz leta 2018 (14).

Zaključek

Progestageni so v ginekologiji široko uporabljeni in imajo številne terapevtske indikacije. V zadnjih letih se povečuje zanimanje za bioidentične hormone, med katere spada tudi mikroniziran progesteron, ki ima zraven delovanja na endometrij tudi številne pozitivne učinke na spanje in razpoloženje, nima pa bistvenega negativnega učinka na jetrni metabolizem, serumske lipide ali kardiovaskularni sistem.

Viri

1. Edwards M, Can AS. Progestin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563211/>
2. Piette PCM. The pharmacodynamics and safety of progesterone. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Nov;69:13–29.
3. Filicori M. Clinical roles and applications of progesterone in reproductive medicine: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Nov;94 Suppl 161:3–7.
4. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. Climacteric J Int Menopause Soc. 2018 Aug;21(4):308–14.
5. de Ziegler D, Fanchin R. Progesterone and progestins: applications in gynecology. Steroids. 2000;65(10–11):671–9.



6. Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 13;22(20):11039.
7. Endocrine Society. Position Statement: Bioidentical Hormones [Internet]. Available from: https://www.endocrine.org/~media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/position-statements/all/bh_position_statement_final_10_25_06_w_header.pdf
8. García-Sáenz M, Ibarra-Salce R, Pozos-Varela FJ, Mena-Ureta TS, Flores-Villagómez S, Santana-Mata M, et al. Understanding Progestins: From Basics to Clinical Applicability. *J Clin Med*. 2023 May 10;12(10):3388.
9. Memi E, Pavli P, Papagianni M, Vrachnis N, Mastorakos G. Diagnostic and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):751–72.
10. Sood R, Shuster L, Smith R, Vincent A, Jatoi A. Counseling Postmenopausal Women about Bioidentical Hormones: Ten Discussion Points for Practicing Physicians. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2011;24(2):202–10.
11. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov 1;69:62–73.
12. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2018 Aug;21(4):321–5.
13. Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2012 Apr;15 Suppl 1:18–25.
14. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. 2018 Mar 4;21(2):111–22.





MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE ENDOMETRIOZE

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

Izvleček

Endometrioza je hormonsko odvisna, vnetna, benigna in kronična bolezen, za katero je značilen pojav tkiva s histološkimi in funkcionalnimi značilnostmi endometrija (sluznice maternice) zunaj maternične votline. Prizadene približno 10 % žensk v reproduktivnem obdobju. Lahko povzroča bolečine ter neplodnost. Dolgotrajno zdravljenje je pogosto potrebno za obvladovanje bolečine in izboljšanje kakovosti življenja. Hormonsko zdravljenje endometrioze temelji na znižanju ravni estrogenov in zmanjšanju njihovega učinka na endometriotično tkivo, kar preprečuje rast lezij in zmanjša vnetni proces.

Uvod

Endometrioza je definirana z rastjo tkiva podobnega endometriju zunaj maternične votline, najpogosteje na peritoneju medenice, jajčnikih. V kolikor vrašča v sosednje organe, govorimo o globoki pelvični endometriozii. Povzroča kronično vnetje in vrsto simptomov, med katerimi prevladujejo kronična medenična bolečina, dismenoreja, globoka disparevnija, boleča defekacija in uriniranje ter utrujenost. Povzroča lahko tudi simptome spodnjih sečil.

Je sistemska bolezen, katere ustrezno hormonsko okolje je ključno za njen obstoj. Ocenjuje se, da prizadene okrog 1 od 10 žensk v rodni dobi. Pogostejša je v skupini žensk s kronično pelvično bolečino in neplodnostjo. Bolezen pomembno poslabša kakovost življenja in ima visok socialno-ekonomski vpliv. Diagnoza je postavljena povprečno 7 let po pojavu prvih simptomov (1). Diagnozo endometrioze jajčnika in globoke pelvične endometrioze postavimo z ultrazvočno preiskavo ali preiskavo magnetne resonance male medenice. Žarišča na peritoneju potrdimo z diagnostično laparoskopijo.

Za rast endometriotičnega tkiva je nujna stalna izpostavljenost estrogenu, saj estrogeni spodbujajo proliferacijo in vsaditev ektopičnih endometrijskih celic ter zavirajo njihovo apoptozo. Bolezenska žarišča pogosto sama proizvajajo estrogen preko aromataze, encima, ki pretvarja androgene v estrogene, kar ustvarja avtokrino zanko estrogena v lezijah. Nasprotno pa ima progesteron v normalnem endometriju antiproliferativni učinek - inducira *decidualizacijo* in diferenciacijo tkiva ter zavira vnetje (2).

Pri endometriozii pa se razvije zmanjšana odzivnost na progesteron: ugotovljeno je, da je v ektopičnih lezijah znižana ekspresija progesteronskih receptorjev (predvsem PGR-B) in okvarjena prenosna pot progesteronskih signalov. Ta *progesteronska rezistenca* pomeni, da niti endogeni niti dodani progesteron ne dosežeta polnega terapevtskega učinka - endometriotično tkivo vztraja aktivno kljub sicer dovolj visokim koncentracijam progesterona v drugi polovici ciklusa (3).

Poleg hormonske odvisnosti je endometrioza tudi vnetna bolezen.



V trebušni votlini bolnic z endometriozo se nahaja povečano število aktiviranih makrofagov, limfocitov in drugih imunskih celic, ki izločajo vnetne citokine (npr. interleukine, TNF- α , prostaglandine). Kronično vnetje prispeva k nastanku adhezij ter *senzibilizaciji živcev*, kar vodi do kronične bolečine (4).

Ker je endometrioza kronično stanje, ki običajno vztraja do menopavze in se lahko ponovi tudi po kirurškem posegu, je dolgoročno obvladovanje ključnega pomena. Zdravljenje obsega simptomatsko zdravljenje bolečine z analgetiki, hormonsko zdravljenje in kirurško odstranitev lezij, v kolikor konzervativno zdravljenje ni uspešno. Cilj zdravljenja je lajšanje bolečine, izboljšanje kvalitete življenja, zvečanje možnosti za zanositev ter preprečevanje ponovitev bolezni pri pacientkah, ki so bile operirane.

Nehormonsko zdravljenje

Nehormonsko zdravljenje endometrioze temelji na lajšanju bolečinskih simptomov, tako akutne kot kronične oblike bolečine. Najpogostejše uporabljena zdravila za simptomatsko zdravljenje bolečine so paracetamol, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), metamizol in opioidni analgetiki, ki sodijo v prvo izbiro pri bolnicah z zmernimi do hudimi bolečinami, ki si prizadevajo za zanositev ali če hormonska terapija nima želenega učinka. Za bolnice s kronično medenično bolečino je izjemnega pomena ustrezna diagnostika vrste bolečine, saj so poleg nociceptivne (vnetne) pogosto prisotne tudi nevropatske komponente. Za zdravljenje nevropatske bolečine so dokazano uporabna adjuvantna zdravila, kot je gabapentin, ki lahko zmanjšajo občutljivost na bolečino, čeprav so pri uporabi možni stranski učinki, kot sta omotica in sedacija.

Optimalen nadzor kronične medenične bolečine, ne glede na vzrok, zahteva celostni pristop, ki vključuje kombinacijo farmakoloških in nefarmakoloških metod. V nefarmakološko zdravljenje spadajo fizioterapija, psihoterapija, edukacija, spremembe življenjskega sloga ter podporne oblike telesne aktivnosti, ki izboljšajo kakovost življenja in lahko dodatno zmanjšajo bolezensko breme. V primeru centralne senzitivizacije (povečanega praga



zaznavanja bolečine zaradi sprememb v centralnem živčnem sistemu) so pomembni tudi triciklični antidepresivi, kot je amitriptilin, ki učinkovito modulirajo prenos bolečinskih signalov in pripomorejo k obvladovanju kronične bolečine (5).

Hormonsko zdravljenje

Na voljo imamo več skupin hormonskih zdravil, ki ciljajo na različne ravni hormonske osi. Izbira je odvisna od starosti bolnice, želje po zanositvi, njenih komorbidnosti in od tolerance stranskih učinkov. Hormonsko zdravljenje ima v primerjavi z nehormonskim pomembne prednosti pri zdravljenju endometrioze, saj zavira napredovanje bolezni, lahko pa celo povzroči regresijo tako endometrioze jajčnikov (endometriomov), kot tudi volumna žarišč globoke pelvične endometrioze (6). Bistveno zmanjša bolečino ter izboljša kakovost življenja bolnic; hkrati pa ni primerno za ženske, ki načrtujejo nosečnost, saj preprečuje ovulacijo.

Glavne vrste hormonskih terapij pri endometriozii vključujejo:

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK): Uporabljajo se *kombinacije estrogena in progestina* v obliki tablet, transdermalnih obližev ali vaginalnih obročkov. Mehanizem delovanja KHK je zavrtje ovulacije prek negativne povratne zanke na hipofizo (nižji FSH in LH preprečita folikularno rast in ovulacijo). Posledično jajčniki izločajo minimalno estrogena, endogena raven estrogena upade, kar umiri rast endometriotičnih vsadkov.

Progestinski komponent v KHK dodatno decidualizira endometrij (tako v maternici kot deloma v ektopičnih žariščih) in zmanjša lokalno vnetje. Študije kažejo, da kontinuirano jemanje KHK (brez premorov) učinkovito zmanjšuje dismenorejo, medenično bolečino in izboljšuje kakovost življenja bolnic (7).

Progestini: Sem sodijo *progestagenska zdravila*, ki vsebujejo sintetične analoge progesterona. Na voljo so v različnih farmacevtskih oblikah: oralne tablete (npr. dienogest 2 mg) intrauterini sistem z levonorgestrelom (LNG-IUS). Mehanizem delovanja progestinov je antiproliferativen učinek na endometrij - vežejo se na progesteronske receptorje in povzročijo



decidualne spremembe ter atrofijo žlez v endometriotičnih žariščih. Progestinska terapija je, podobno kot KHK, prva linija zdravljenja in alternativna možnost za bolnice, ki ne prenašajo estrogena ali imajo kontraindikacije zanj. Tudi LNG-IUS se je izkazal za učinkovit pri zmanjševanju dismenoreje in endometriozičnih bolečin, z dodatno prednostjo lokalnega delovanja v maternici (koristno pri adenomiozi) in minimalnimi sistemskimi učinki.

GnRH agonisti: Sem sodijo analogi gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH). Sprva stimulirajo GnRH receptorje v hipofizi (kratkotrajni *flar* učinek), nato pa povzročijo desenzitizacijo in supresijo GnRH receptorjev. Posledično se izločanje LH in FSH skoraj povsem ustavi, kar vodi v hipogonadotropni hipogonadizem - jajčnika preideta v mirovanje s praktično ničelno produkcijo estrogena. GnRH agonisti tako ustvarijo farmakološko menopavzo. GnRH agonisti učinkovito lajšajo bolečine endometrioze pri veliki večini bolnic - študije kažejo *znatno zmanjšanje medenične bolečine in dismenoreje* v primerjavi s placebom (8). Zaradi popolnega pomanjkanja estrogena je zdravljenje časovno omejeno. Zato se zdravljenje z GnRH agonisti brez dodatnih ukrepov običajno omeji na 6 mesecev. Za daljše zdravljenje se priporoča sočasno dodajanje majhnih odmerkov estrogena in progestina - t. i. add-back terapija - ki ublaži klimakterične simptome in ščiti kostno gostoto (8). Raziskave kažejo, da add-back ne zmanjša učinkovitosti GnRH agonista pri nadzoru bolečine, le izboljša toleranco.

GnRH antagonisti: Gre za novejšo skupino peroralnih zdravil (npr. relugoliks, linzagoliks), ki se kompetitivno vežejo na GnRH receptorje v hipofizi in preprečijo izločanje gonadotropinov. V nasprotju z agonisti antagonisti *ne povzročijo začetnega flara*, temveč takojšnje znižanje LH/FSH. Rezultat je prav tako hipoestrogeno stanje, odvisno od velikosti odmerka. Klinična preskušanja so pokazala, da relugoliks, v kombinaciji z dodatkom hormonov pomembno zmanjšanje tako menstrualne kot nemenstrualne bolečine v primerjavi s placebom (9). Prednost antagonistov je peroralna aplikacija. Uporabljajo se sočasno z dodatkom estrogena. Ta kombinacija z vzdrževanjem nizke ravni estrogena ohranja kostno gostoto.

Razvoj novih zdravil za endometriozo

Medikamentozno zdravljenje endometrioze se razvija tudi na področju novih zdravil, ki ciljajo patofiziološke mehanizme bolezni izven klasične hormonske terapije. Med najperspektivnejšimi so zdravila, ki zavirajo vnetne poti, kot so zaviralci citokinov (npr. $\text{TNF-}\alpha$ inhibitorji), NF- κB ter zdravila, ki spodbujajo apoptozo endometriotičnih celic in zmanjšujejo vnetje (metformin in statini). Pomembno vlogo imajo tudi imunoterapije, osredotočene na izboljšanje imunskega nadzora bolezni, kot so blokatorji $\text{CD47-SIRP}\alpha$, ki omogočajo povečano fagocitozo in endometriotičnim celicam zmanjšujejo možnost izogibanja imunskemu sistemu. Druga strategija so antiangiogena zdravila, med katerimi so antagonisti dopaminskih receptorjev (bromokriptin, kabergolin) in zaviralci VEGF, ki preprečujejo nastanek novih krvnih žil v endometriotičnih lezijah ter s tem upočasnjujejo njihovo rast. Za molekularno usmerjene terapije se preučujejo inhibitorji FGFR in PAK5, ki zavirajo proliferacijo, migracijo in epitelno-mezenhimsko preobrazbo celic, kar je ključno pri invaziji endometriotičnih tkiv. Raziskuje se tudi možnost terapije z epigenetskimi modulatorji in RNA-terapije, ki bi lahko dodatno vplivali na gensko izražanje in hormonsko regulacijo v tkivu. Ti novi terapevtski pristopi obetajo boljšo učinkovitost, manj neželenih učinkov ter možnost bolj personaliziranega zdravljenja endometrioze, kar je posebej pomembno za bolnice, pri katerih običajna hormonska terapija ni zadostna (10).



Zaključek

Endometrioza ostaja kompleksno, kronično obolenje, ki pomembno vpliva na kakovost življenja žensk v reproduktivnem obdobju. Je rezultat prepletanja hormonskih, vnetnih in imunoloških dejavnikov ter genetske nagnjenosti. Zaradi pogostih bolečin, zmanjšane plodnosti in visoke recidivnosti zahteva individualiziran, dolgotrajen pristop k zdravljenju ter redno spremljanje bolnic. Sodobna obravnava temelji na kombinaciji nehormonskih in hormonskih (zlasti progestinskih, kombiniranih kontraceptivov ter antagonistov GnRH) strategij, ob upoštevanju želje po zanositvi, starosti in kontraindikacij vsake posameznice. Ključno je obvladovanje bolečine, vzdrževanje kakovosti življenja ter zmanjšanje tveganja za ponovitve. Pravilno prepoznavanje nevropatskih in vnetnih komponent bolečine omogoča ciljno izbiro zdravljenja. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju ostaja zgodnje prepoznavanje bolezni ter individualizirana obravnava temelj uspešnega dolgoročnega vodenja endometrioze in izboljševanja izidov za bolnice. Vzporedno pa razvoj novih tarčnih bioloških zdravil, imunoterapij in molekularnih pristopov predstavlja obetavno dopolnitev k obstoječim možnostim zdravljenja, saj omogoča bolj individualizirano, učinkovito in dolgoročno varno obvladovanje bolezni tudi pri bolnicah, kjer klasična terapija ni zadostna.

Viri

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017 Mar;6(1):34–41.
2. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocrine-related cancer*. 1999 Jun;293–301.
3. Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the Unknown and the Future of the Pathophysiology of Endometriosis. *IJMS*. 2024 May 27;25(11):5815.

4. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedzwiedzka-Rystwej P. The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells*. 2022 Jun 25;11(13):2028.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022 Mar 4;2022(2):hoac009.
6. Bandini V, Giola F, Ambruoso D, Cipriani S, Chiaffarino F, Vercellini P. The natural evolution of untreated deep endometriosis and the effect of hormonal suppression: A systematic literature review and meta-analysis. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2024;103(9):1722–35.
7. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2025 Oct 23];2018(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001019.pub3>
8. Surrey ES. GnRH agonists in the treatment of symptomatic endometriosis: a review. *F&S Reports*. 2023 Jun;4(2):40–5.
9. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *The Lancet*. 2022 Jun;399(10343):2267–79.
10. Dolmans MM, Donnez J. Emerging drug targets for endometriosis. *Biomolecules*. 2022;12(11):1654.



MEDIKAMENTOZNI PRISTOP K PREKINITVI NEZAŽELENE NOSEČNOSTI: 18-LETNE IZKUŠNJE IZ TERCIARNE USTANOVE

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

Izvleček

V naši ustanovi so se medikamentozne prekinitve nosečnosti (MPN) začele postopoma uvajati od leta 2007. Na začetku smo jih izvajali do 43. dne nosečnosti ter med 91.-111. dnem. Ob dobrih rezultatih smo razširili časovni okvir izvajanja MPN. Po nizkem protokolu se je izvajal do 63. dne, po visokem pa od 64.-111. dne. V prispevku je predstavljen časovni potek razvijanja in prilagajanja metode, ki smo jo izvajali pri nas.

Metoda se je vpeljevala z veliko osebnega angažiranja in dela. Postopoma je nadomestila kirurške posege, ki se sedaj izvajajo le izjemoma. Delali smo obdobjne analize podatkov in jih kronološko predstavili. Sama metoda je uspešna, z malo zapleti. Pomembno je pravilno informiranje pacientk, da pri poteku protokola za MPN sodelujejo in dosledno hodijo na preglede po MPN, kot jim je naročeno.



Uvod

V naši ustanovi je prva prekinitev nosečnosti z zdravili, s tabletko RU 486, bila izvedena 28. januarja 2006. Po prvi pacientki, ki jo je obravnaval prof. dr. Iztok Takač, dr. med., je sledilo zatišje dolgo 17 mesecev. Pod okriljem prof. dr. Elka Borka, dr. med. smo od 25. julija 2007 začeli postopoma razvijati in prilagajati postopke za medikamentozne prekinitve nosečnosti (MPN). Na začetku so se izvajali hospitalno, do 43. dne nosečnosti ter med 91. in 111. dnem. Zdravnik je pacientki v nožnico vstavil tabletko, nato je morala vsaj 20 minut ležati, da ji niso izpadle. Na kontrolo po MPN so hodile k nam, saj smo želeli imeti popolni vpogled na dinamiko morebitnih težav. Poleg kliničnega pregleda smo izvajali še ultrazvočne (UZ) kontrole vsebine maternice. Kontracepcijsko svetovanje je bilo prepuščeno izbranim ginekologom. Prvo leto je bilo 86,7 % vseh MPN brez dodatnih obravnav. Ker so bili rezultati tako dobri, smo dvignili zgornjo mejo za nizek protokol na 63 dni nosečnosti in spustili spodnjo mejo za visok protokol na 64. dan.

Medikamentozna prekinitev nosečnosti

Protokol MPN po nizkem (NP) in visokem protokolu (VP) imata enak začetek. Visok protokol je nadaljevanje nizkega. Oba se začneta se z zaužitjem 200 mg mifepristona. Po 36. - 48. urah se je v nožnico vstavil misoprostol 800 µg. Svetovali smo, da se že takrat zaužije analgetik. Svetujemo nesteroidne antirevmatike, ki zmanjšajo bolečino, ne vplivajo pa na krčenje maternice in sam potek splava. Pri NP so pacientke to same naredile doma. Pri VP se je ta del postopka nadaljeval v bolnici, kamor je bila pacientka sprejeta zaradi večjega tveganja za močnejše krvavitve ob samem splavu. Pacientka je na 3 h dobivala misoprostol 400 µg per os. (subbukalno 20 min, nato jih je zaužila). To se je ponovilo 4-krat na 3 h. Pacientka je lahko dobila največ 4 x 400 µg misoprostola per os (subbukalno). Če do splava ni prišlo, se je protokol nadaljeval. To pomeni, da je čez 3 h ponovno zaužila 200 mg mifepristona per os. Po 12 h premora brez zdravil je pacientka zaužila misoprostol 800 µg per os (subbukalno) in

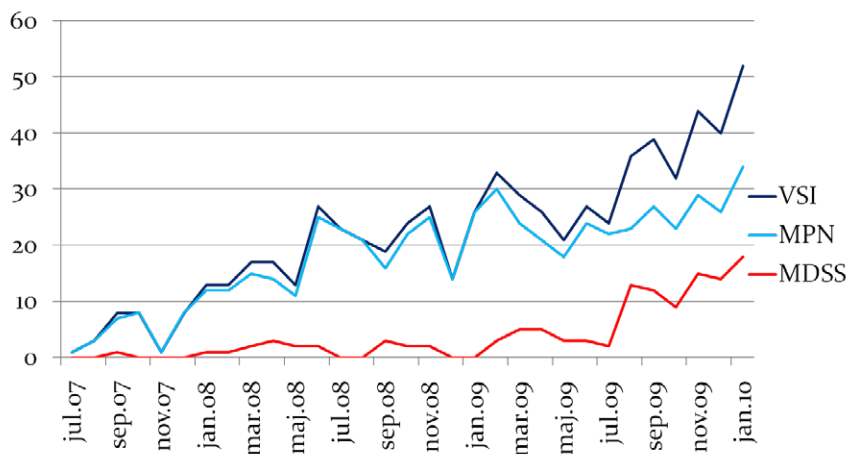


na 3 h dobivala misoprostol 400 µg subbukalno, še največ 4-krat. Celoten VP je lahko trajal dva polna dneva. Po zaključku celotnega protokola smo opravili UZ pregled, da smo ocenili morebitno zadržano tkivo v maternici. Po novembru 2021 se je misoprostol začel uporabljati samo peroralno.

Prvega junija 2009 smo začeli izvajati tudi MPN pri nosečnostih, večjih od 63. dni. Na ginekološkem oddelku je bila zgornja meja 111 dni nosečnosti (15 $\frac{6}{7}$ tedna). Od 64. dne oz. 9 $\frac{1}{7}$ tedna nosečnosti, do vključno 111. dne oz. 15 $\frac{6}{7}$ tedna, se je uporabljal VP, do 63. dne oz. 9 $\frac{0}{7}$ tedna pa NP. Pacientke so potrebovale izvid osnovne krvne slike, krvne skupine, Rh faktorja in UZ izvid s potrjeno nosečnostjo v maternični votlini. Pacientke so si tabletko začele same vstavljati v nožnico. Splavi so se izvajali v bolnici, pod našim nadzorom. Izvajali smo tudi ambulantne kontrole po splavu.

Obdobno smo naredili statistični pregled uspešnosti in zapletov pri MPN. V obdobju od 1. 6. 2009 do 31. 1. 2010, je bilo narejenih 566 medikamentoznih prekinitev neželenih nosečnosti (MPN). Kar 92,8 % jih je bilo dokončanih brez kirurškega ukrepanja. Kirurški posegi, potrebni pri 7,2 % pacientk, so bili abrazija maternične votline (pri 33-ih, oz. 5,8 % vseh MPN) ter HSC (pri 8-ih, oz. 1,4 % vseh MPN). Zapleti so bili zelo redki (pri 2-eh, oz. 0,4 % vseh MPN). Število MPN se je tekom mesecev povečevalo. V Grafu 1 je časovni prikaz porasta števila MPN v obdobju od začetka uvajanja MPN do 31. 1. 2010.

Graf 1. Dinamika naraščanja števila MPNN in MDSS (julij 2007 - januar 2010)



MPN - medikamentna prekinitev neželjene nosečnosti, MDSS - medikamentno dokončanje spontanega splava

Rezultati so bili spodbudni, zato smo motiviranim in odgovornim posameznicam omogočili MPN v domačem okolju. To je bilo omogočeno le pri nosečnosti do 63. dne. Na začetku so to bile le posameznice. Pri MPN od 64. dne nosečnosti dalje (po 9 $\%$ tedna) obstaja povečano tveganje za krvavitve ob in po samem splavu, zato smo te splave še naprej izvajali v bolnici.

Ob prehodu na ambulantno MPN smo od 24. 2. 2014 do 7. 5. 2014 sledili vse pacientke. Bilo jih je 74. Pri 64 % je splav bil popoln. Pri 13 % je še bilo prisotno zadržano tkivo, zato je za njegovo odstranitev bila pri dveh tretjinah (67 %) narejena abrazija, pri tretjini (33 %) pa histeroskopski poseg. Pri 8 % pacientk je MPN bila neuspešna. Pri njih se je v polovici primerov naredil kirurški splav, pri drugi polovici se je ponovila MPN. Pri slednjih je s ponovitvijo MPN polovica še vedno potrebovala kirurški poseg (histeroskopijo ali abrazijo). Za 15 % pacientk, ki niso prišle na kontrolo, smo domnevali, da so bile brez težav. V Tabeli 1 so predstavljeni podatki o ambulantno izvedenih MPN za leto 2014.



Tabela 1. Analiza ambulantnih MPN v letu 2014

Spremenljivka	Število pacientk (%)
Št. opravljenih ambulantnih MPN	342
Št. uspešnih MPN	338 (98,8)
Št. neuspešnih MPN	4 (1,2)
Št. pacientk z dodatno ambulantno kontrolo pri nas	25 (8,55)
Hospitalizacija zaradi krvavitve	6 (1,75)
• terapija z uterotonikom	2 (0,58)
• odstranitev tkiva, ujetega v cervikalnem kanalu	2 (0,58)
• abrazija	2 (0,58)
Sum na zadržano tkivo	31 (9,1)
• napotitev na ambulantno histeroskopijo	15 (4,4)
• histeroskopija po kontroli ni bila potrebna	2 (0,6)
• prazna maternična votlina	3 (0,9)
• odstranjeno zadržano tkivo	7 (2,05)
• ni podatka	3 (0,9)
• abrazija uterusa	13 (3,8)
• konservativen pristop	3 (0,9)

MPN - medikamentozna prekinitev neželene nosečnosti

Pacientke z ambulantno MPN smo še nekaj časa vodili sami in izvajali ambulantne kontrole, nato pa so kontrole po MPN začeli izvajati izbrani ginekologi. Z naše strani so dobili natančna navodila, na kaj morajo biti pozorni. Pacientke so pri nas dobile delovni nalog za kontrolo hormona β HCG. Kontrola je bila 14. dan po MPN. Izvid so morale dvigniti in ga ob kontroli pokazati ginekologu. Želena vrednost β HCG je bila pod 500 IU/L. Če je pri UZ kontroli v votlini maternice viden homogen hiperehogen odboj, debeline več kot 20 mm, je večje tveganje, da gre za zadržano tkivo.

Pacientka je napotena na histeroskopijo ali abrazijo. Če pa je ob takšnem UZ izvidu vrednost β HCG bila manj kot 500 IU/L, smo priporočili konservativni pristop in kontrole (β HCG, UZ pregledi). Pri ultrazvočno vidnih mešanih hipo-hiperehogeni odboji, smo se tudi odločali za konzervativen pristop ter kontrole.

Od leta 2015 dalje smo za izvedbo MPN po nizkem protokolu hospitalizirali le posameznice. Hospitalizirali smo tiste, ki so že izhodiščno imele vrednost hemoglobina pod 100 g/L. Na ta način smo lahko nadzirali morebitne krvavitve in pri njih pravočasno ukrepali. Pacientke za MPN po VP so bile sprejete v bolnico tako kot že prej. Pri njih se sam postopek ni spreminjal. V Tabeli 2 je prikazano, kako se je z leti spreminjal delež MPN opravljenih ambulantno in hospitalno. Delež MPN po NP in po VP se tekom let ni bistveno spreminjal.

Tabela 2. Trend izvajanja MPNN v UKC Maribor v letih 2014 - 2017

Leto	Hospitalne MPN po NP Št. (%)	Ambulantne MPN po NP Št. (%)	Hospitalne MPN po VP Št. (%)	Skupaj vse MPN Št. (%)
2014	44 (10,8)	342 (83,6)	23 (5,6)	409 (100)
2015	/	409 (84,7)	74 (15,3)	483 (100)
2016	/	437 (86,4)	69 (13,6)	506 (100)
2017	/	400 (86,4)	63 (13,6)	463 (100)

MPN - medikamentozna prekinitev neželene nosečnosti, NP - nizek protokol, VP - visok protokol



Novembra 2021 se je v Sloveniji prenehalo tržiti zdravilo Cytotec®, ki smo ga uporabljali (mizoprostol, 200 µg) za vaginalno in subbukalno aplikacijo. Nadomestili smo ga s Topogynom®, ki ga uporabljamo peroralno. Pri pacientkah, ki so imele težave s prebavili, v smislu bruhanja, kardiovaskularne črevesne bolezni (KVČB), po resekciji želodca, se je apliciral vaginalno in subbukalno, tako kot prej Cytotec®.

Podaljšali smo tudi interval med splavom in kontrolo pri izbranem ginekologu. Na začetku je kontrola bila 14 dni po sprožitvi splava. Pacientke so včasih samovoljno prehitro dale kri za kontrolo βHCG, zaradi česar so bile vrednosti visoke in so zato pacientke bile napotene na obravnavo k nam večkrat, kot je to dejansko bilo potrebno. Zato smo kontrolo βHCG določili za po 14. dnevu po MPN ter kontrolo pri ginekologu po 16. - 17. dnevu po splavu. Povprečen čas padanja vrednosti βHCG po splavu je 3 - 4 tedne. Po kirurškem splavu pade hitreje kot po medikamentoznem.

Kontrola po splavu je nujno potrebna, saj metoda ni 100 %. Morebitne neuspešne prekinitve nosečnosti je potrebno pravočasno prepoznati. V primeru neuspeha metode se pacientki ponudi ponovitev postopka MPN po VP ali kirurški splav.

V letu 2025 (od 1. 1. do 31. 10. 2025) je bilo opravljenih 331 MPN, od tega 284 (85,8 %) po NP in 47 (14,2 %) po VP. Kirurški splav je bil le en, pa še ta zato, ker je pacientka ob enem predhodnih MPN dobila alergijo na mizoprostol.

Brez dodatnih posegov bilo dokončanih 95,4 % (271/284) MPN po NP in 83 % (39/47) po VP (94 %), kar za vse MPN skupaj pomeni 93,7 % uspešnost (310/331) od vseh MPN. Pri 6,3 % vseh MPN je bil potreben dodaten poseg. V Tabeli 3 je prikazan delež MPN, izvedenih po NP in VP. V Tabeli 4 pa je prikazan deleži dodatnih posegov po MPN glede na vrsto protokola.

Tabela 3. MPN v obdobju 1. 1. – 31. 10. 2025

Spremenljivka	NP (št. (%))	VP (št. (%))	SKUPAJ (št. (%))
Št. uspešnih MPN	271 (95,4 %)	39 (83 %)	310 (93,7 %)
Zdravila + vakuumska aspiracija/abrazija po protokolu	/	4 (8,5 %)	4 (8,5 %)
Št. MPN z dodatnimi posegi	13 (4,6 %)	8 (17 %)	21 (6,3 %)
SKUPAJ	284 (100)	47 (100)	331 (100)

MPN - medikamentozna prekinitev neželene nosečnosti,

NP - nizek protokol, VP - visok protokol

Tabela 4. Dodatni posegi pri MPN v obdobju 1. 1. - 31. 10. 2025

DODATNI POSEGI	Predhoden NP Št. (% NP)	Predhoden VP Št. (% VP)	SKUPAJ Št. (% MPN)
Ob neuspehu metode			
• vitalen plod	3 (0,9)	3 (6,4)	6 (1,8)
• nevitalen plod	3 (0,9)	0	3 (0,9)
• ni podatka	0	1 (2,1)	1 (0,3)
Ponovitev NP	1 (0,4)	/	1 (0,3)
Ponovitev VP	4 (1,1)	/	4 (1,2)
Mizoprostol + kirurški splav	1 (0,4)	/	1 (0,3)
Kirurški splav	/	4 (8,5)	4 (1,2)
SKUPAJ	6 (1,9)	4 (8,5)	10 (3,0)
Ob zaostalem tkivu			
HSC	3 (1,1)	/	3 (0,9)
vakuumska aspiracija/abrazija	4 (1,4)	4 (8,5)	8 (2,4)
SKUPAJ	7 (2,5)	4 (8,5)	11 (3,3)
SKUPAJ vsi posegi	13 (4,6)	8 (17,0)	21 (6,3)

MPN - medikamentozna prekinitev neželene nosečnosti, NP - nizek protokol, VP - visok protokol



Zaključek

Postopek in izvedba MPN sta v naši ustanovi dobro utečeni. Imamo dobre rezultate in malo zapletov. Pacientke pri postopku načeloma dobro sodelujejo. Občasno se najdejo posameznice, zlasti z MPN po VP, ki želijo časovne prilagoditve protokola. Da se temu izognemo, jim že ob prvem pogovoru natančno razložimo celoten potek in dolžina trajanja MPN po VP. Seznanimo jih s tem, da lahko splav traja tudi 2-3 dni. Protokol se mora izvesti v celoti, po strokovnih smernicah, saj le takšen omogoča varno izvedbo MPN.

Včasih posamezne pacientke, ki so glede na višino nosečnosti, neustrezne za MPN po NP, le-tega zahtevajo, ker ne želijo biti v bolnici. To lahko vodi v zaplete, kot so krvavitve, neuspeh metode. Prav tako nekatere, ki so že začele postopek MPN po VP, dva dneva kasneje nočejo ostati v bolnici ali želijo bolnico zapustiti pred dokončanjem celotnega protokola. Vse to vodi v neuspeh metode in povečuje tveganje pacientk za pojav zapletov. Da se temu izognemo, je potrebno pacientkam jasno in razločno povedati, kako pomembno je natančno sledenje navodilom. Mi jih o vsem seznanimo, tako s protokolom, kot morebitnimi zapleti, zapleti ob prekinitvi oz. opustitvi nadaljevanja zdravljenja. V kolikor se s sledenjem navodilom ne strinjajo, se postopek MPN pri njih ne začne. Popuščanje pacientkinim zahtevam po spreminjanju protokolov zdravljenja ali njihovim prilagoditvam je lahko potencialno ogrožujoče. Najhujši zapleti, ki smo jih imeli do sedaj v letu 2025, so bili posledica takšnih odločitev. Ena pacientka je bolnico zapustila na lastno odgovornost sredi poteka VP in se vrnila s krvavitvijo iz nožnice nekaj dni kasneje. Druga je na dan hospitalizacije v sklopu VP zavrnila sprejem v bolnico in se prav tako vrnila krvaveča in slabokrvna.

Iz naših podatkov je razvidno, da je pri MPN po VP metoda 4,5-krat manj uspešna kot po NP. Prav tako je 3,7-krat pogostejše prisotno zaostalo tkivo, ki zahteva dodaten poseg. Zato je pomembno, da se, če je le možno, pacientke napoti na splav do 63. dne nosečnosti.

Ne smemo pozabiti na pomen izobraževanja pacientk o pomenu ustrezne in učinkovite kontracepcije, ki je v Sloveniji dobro dosegljiva in večinoma brezplačna.

Viri

1. Rebolj Stare M. Medikamentni splavi in medikamentno dokončani spontani splavi v UKC Maribor. V: Tul N (ur.), Štolfa-Gruntar A (ur.). Prekinitev nosečnosti z zdravili v 1. in 2. trimesečju nosečnosti: zbornik, Ljubljana, 2010. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino, 2010: 78 – 82.
2. Rebolj Stare M. Medical abortion performed at home. V: Task sharing in abortion care: book of abstract: the 11th FIAPAC Conference, Ljubljana, Slovenia, Cankarjev dom Cultural and Congress Centre, 3-4 October 2014. [Ternat]: FIAPAC, [2014]: 58.
3. Rebolj Stare M. Serdinšek T, Kovač V. Ambulantna obravnava pacientk z medikamentno prekinitvijo nosečnosti. V: Kovač V (ur.), Reljič M (ur.), Kozar N (ur.). Šola ginekološke endokrinologije: zbornik: učna delavnica za zdravnike specializante in specialiste ginekologije in porodništva ter za vse zdravstvene delavce, ki želijo poglobiti znanje iz ginekološke endokrinologije, 16. 3. 2018, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija. Maribor: Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center, 2018: 77 – 81.
4. Rebolj Stare M. Ambulantno izvajanje medikamentnih prekinitev nosečnosti in naše izkušnje = Outpatient-induced medical abortion – our experience at the University Medical Center Maribor. V: Takač I (ur.), Lukanovič A (ur.), Anzeljc V. Pregled sodobne ginekologije in porodništva pred epidemijo covid-19 leta 2020 = A state-of-the-art 2020 review on obstetrics and gynecology in the pre-Covid-19 era. 1. izd. Maribor: Univerza v Mariboru, Univerzitetna založba: = University of Maribor, University Press, 2021. 329 – 32.
5. Peršak M. Uspešnost medikamentozne umetne prekinitve nosečnosti do 63. dne nosečnosti v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju od 1.6.2017 do 31.5.2019: specialistična naloga. Maribor, 2020.



OBRAVNAVA SLABOKRVNOSTI V GINEKOLOGIJI

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

Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna
MCCZ Ljubljana

Izveleček

Pomanjkanje železa je najpogostejši vzrok za slabokrvnost, težave pa lahko nastopijo že pri pomanjkanju železa brez slabokrvnosti. Pomanjkanje železa je globalni problem, ki najbolj prizadene ženske v rodni dobi, starejše ljudi in otroke do petega leta starosti. Za odkrivanje pomanjkanja je zelo pomembna anamneza ter laboratorijske preiskave, osnovni sta določanje hemograma in feritina. Cilj preventivne medicine je, da do pomanjkanja železa sploh ne pride ali da ga nadomestimo že pred kliničnimi znaki in slabokrvnostjo. Osnovna preventiva je zdrava prehrana ter preprečevanje izgub, pri ženskah v rodni dobi zlasti regulacija krvavitev iz rodil, kjer imamo zelo pomembno vlogo ginekološki timi. Vse ženske, ki imajo močne in nepravilne krvavitve, potrebujejo ginekološko obravnavo in zdravljenje, svetujemo pa jim tudi nadomeščanje železa s prehrano ter prehranskimi dopolnili, kar je zelo pomembno zlasti za ženske, ki načrtujejo nosečnost. Ob ugotovljenem pomanjkanju železa pa svetujemo zdravljenje s preparati železa per os ali intravensko.

Uvod



Pomanjkanje železa je najpogostejši vzrok za slabokrvnost. Vsaj dvakrat pogostejše kot slabokrvnost pa je **pomanjkanje železa brez slabokrvnosti** (1), ki je lahko tudi brez simptomov, a vseeno pomembno vpliva na delovanje številnih procesov v telesu ter vodi v bolewnost in poveča tveganja za umrljivost ob prisotnosti drugih obolenj, zniža psiho-fizične sposobnosti, vpliva na razpoloženje. Pomanjkanje železa, o katerem govorimo, ko so izpraznjenje zaloge železa v telesu, je SZO prepoznala kot enega najpomembnejših globalnih problemov, ki lahko vodi v slabokrvnost, pri otrocih tudi v motnje razvoja in rasti (1). Cilj SZO je bil do leta 2025 za 50 % znižati prevalenco slabokrvnosti pri ženskah (2).

Znaki slabokrvnosti, še posebej pa znaki pomanjkanja železa, so nespecifični, zato jih pogosto prezremo. Najbolj ogroženi so otroci mlajši od 5 let (kjer je pomanjkanje železa lahko posledica dejstva, da so imele njihove matere v nosečnosti premalo železa) in ženske v rodni dobi, zato moramo biti ginekologi ozaveščeni in aktivno (z anamnezo in laboratorijskimi preiskavami) iskati ženske z nizkimi zalogami železa in slabokrvnostjo (3). Delovati moramo preventivno in skrbeti, da preprečujemo prevelike izgube železa ter ženske in širšo javnost ozaveščati o pomenu pravilnega vnosa s hrano, preprečevanju izgubljanja in o nadomeščanju železa. Prvi ukrep za zagotavljanje zadostne preskrbe z železom je zdrava prehrana, sledijo prehranska dopolnila in ob dokazanem pomanjkanju zdravljenje z železom v obliki tablet ali infuzije, skrajni ukrep je transfuzija krvi. Prvi ukrep za preprečevanje izgub železa pa je uravnavanje krvavitev, pri ženskah najpogosteje regulacija menstruacij, nosečnosti ter nepravilnih krvavitev zaradi drugih ginekoloških patologij, ki so večinoma benigne narave.



Vzroki za pomanjkanje železa in slabokrvnost

Železo je esencialno mikrohranilo, pomembno za prenos kisika, sintezo DNA, RNA in beljakovin, za delovanje številnih encimov. Do pomanjkanja pride ob premajhnem vnosu železa s hrano, slabi absorpciji iz prebavil, povečanih telesnih potrebah ali ob povečanih izgubah, najpogosteje ob izgubah krvi (1).

Najpogostejši vzrok za slabokrvnost pri vseh ljudeh, tudi pri ženskah v vseh starostnih skupinah, je pomanjkanje železa.

Pomanjkanje železa lahko povzroča težave še preden pride do slabokrvnosti, saj ima železo pomembno vlogo v vseh celicah, zlasti pri procesih v mitohondrijih, encimski aktivnosti, pri nastajanju in prenosu energije, reparaciji in sintezi DNK, RNK in beljakovin ter delovanju nevrottransmitterjev (3). Železo ima osrednjo vlogo v hemskih beljakovinah, kjer reverzibilno veže in sprošča kisik (pa tudi dušikov oksid in ogljikov monoksid), kar omogoča transport ali shranjevanje kisika v celici. Hemske beljakovine so hemoglobin (potreben za prenos kisika po krvi), mioglobin v mišicah (za zagotavljanje kisika za hitro delovanje mišic) in nevroglobin, ki se nahaja v nevronih in v mrežnici ter ščiti te občutljive celice pred pomanjkanjem kisika, uravna redoks stanje in sodeluje pri celični signalizaciji.

Homeostazo železa regulira jetrni hormon hepcidin, ki vpliva na absorpcijo železa iz prebavil (ki je povprečno 1-2 mg/dan) ter sproščanje železa iz telesnih zalog. Ob pomanjkanju železa se vrednosti hepcidina znižajo, kar omogoči boljšo absorpcijo iz prebavil in sproščanje železa iz zalog (3). Hepcidin se zviša po absorpciji železa (zato pri per os terapiji odmerkov železa nikoli ne delimo na več dnevnih odmerkov, bolj smiselni so odmerki na 48h) in ob vnetjih, ko lahko pride do funkcionalnega pomanjkanja železa, kar pomeni, da je železo zadržano v telesnih zalogah.

Glavni vzroki za pomanjkanje železa so izgube krvi, premajhen vnos železa s hrano ter neustrezna absorpcija železa iz prebavil (3). Zaradi pomanjkanja in metodoloških težav je raziskav, ki bi ugotavljale nizke zaloge železa v telesu malo, zato je prevalenca neznana in verjetno zelo podcenjena.



V reproduktivnem obdobju žensk so izgube krvi glavni vzrok za pomanjkanje železa, veliko bolj pomemben od nezadostne prehrane. Premočne menstruacije, ki prizadenejo vsaj 20 % žensk, nastanejo običajno zaradi hormonskih ali organskih sprememb rodil, včasih pa tudi zaradi motenj v strjevanju krvi, najpogostejše von Willebrandove bolezni. Vzroke za nepravilne krvavitve iz rodil natančno opisuje FIGO klasifikacijski sistem PALM-COEIN (4), zdravimo pa jih ginekologi.

Preprečevanje in zdravljenje pomanjkanja železa pri ženskah v rodni dobi je izjemno pomembno tudi za preprečevanje zapletov v nosečnosti. SZO in različne smernice zato priporočajo vsem, ki načrtujejo nosečnost, da poleg folne kisline jemljejo tudi dodatke železa, ki jih vsebuje tudi večina prenatalnih vitaminskih preparatov. Železo je zelo pomembno za razvoj posteljice, ki se začne razvijati takoj po ugnezditvi. Nepravilen razvoj posteljice pa lahko povzroči zaplete v nosečnosti. Absorpcija železa se od začetka do konca nosečnosti poveča za približno 9x, po porodu se normalizira. Do večje absorpcije pride ob močni supresiji izločanja hepcidina v nosečnosti, ki se začne v drugem trimesečju. Supresija hepcidina je pomembna tudi za povečan transplacentarni prenos železa, ki zagotovi normalen razvoj ploda in plodovih zalog železa (3).

Pomanjkanje železa pri nosečnicah je lahko vzrok tudi za pomanjkanje pri novorojenčkih. Zaloge železa za večino potreb v prvih šestih mesecih življenja se oblikujejo v času intrauterinega življenja, zato je pomembno, da ima nosečnica dovolj železa. Zaloge so pri novorojenčkih odvisne od višine nosečnosti in teže ob porodu. Za zagotavljanje zadostnih zalog je izjemno pomembno odloženo prerezanje popkovnice. Prezgodaj rojeni in prelahko otroci imajo večje tveganje za pomanjkanje železa (3).

Pri postmenopavznih ženskah in moških pa so glavni vzrok izgube železa krvavitve iz prebavil, ki so lahko tudi okultne, lahko so posledica jemanja zdravil (Aspirin, NSAID), erozij in ulkusov sluznice, v spodnjem delu prebavil pa polipov in raka, zato moramo pri nepojasnjem pomanjkanju železa pomisliti tudi na endoskopski pregled prebavil (3). Narašča incidenca kronične vnetne bolezni črevesja, zlasti pri mlajših ženskah, kar tudi vodi v pomanjkanje železa.



Priporočeni dnevni vnos železa je najvišji za nosečnice (27 mg), ženske v reproduktivnem obdobju (18 mg), malčke v prvem letu starosti (11 mg), najnižji pa za odrasle moške (8mg) (3). Hemsko železo, ki se nahaja v mesu, se veliko bolj absorbira, slabše se absorbira iz rastlinske hrane. Na absorpcijo vpliva kislost v želodcu, na katero vplivajo zdravila, vnetja, bolezni sluznice, operacije. Absorpcija je slabša tudi pri prekomerno težkih in debelih ljudeh zaradi višjih vrednosti hepcidina.

Do 35 % žensk in 10 % moških športnikov, zlasti vrhunskih v vzdržljivostnih športih, ima pomanjkanje železa. Vzrokov je več - slabša absorpcija železa zaradi vnetij, izgube železa z znojenjem, nepravilna prehrana (diete), povečane potrebe po eritropoezi, rast mišične mase, krvavitve iz prebavil, povzročene s pretirano telesno aktivnostjo, močne menstruacije (3).

Postavljanje diagnoze

Anamnestični podatki, ki kažejo na pomanjkanje železa, so nespecifični (pomanjkanje energije, utrujenost, motnje koncentracije, omotičnosti, tinitus, bledica, glavoboli, nemirne noge...), a izjemno pomembno je, da jih ne spregledamo in ne pripišemo zgolj neustreznemu življenjskemu stilu, zlasti če trajajo dlje časa. Zaradi pomanjkanja železa lahko pride tudi do plešavosti, suhe kože, koilonihije, atrofije površine jezika, razdražljivosti, poslabšanja kroničnih bolezni, celo hemodinamske nestabilnosti. Nekateri ljudje, zlasti otroci, ob pomanjkanju železa jedo neobičajne stvari - zemljo, glino, led, nekuhan riž (3). Tudi asimptomatsko pomanjkanje železa negativno vpliva na telesne in psihične zmožnosti posameznika, negativno vpliva na nevrokognitivno uspešnosti in izide nosečnosti (3), zato je bilo smiselno preverjati zaloge železa.

Osnovna preiskava za ugotavljanje slabokrvnosti je določanje serumskega hemoglobina, lahko že iz kapljice krvi iz prsta. Bolj natančna metoda je hemogram, kjer se pri slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa opazijo mikrocitni, hipohromni eritrociti. Zlati standard za oceno preskrbljenosti telesa z železom je analiza kostnega mozga, a je zaradi invazivnosti metode ne uporabljamo rutinsko, ampak določamo serumski feritin. Feritin je



skladiščna beljakovina za železo. Je pa tudi beljakovina akutne faze vnetja, zato lahko kakršnokoli vnetje v telesu (tudi npr. debelost) dvigne vrednosti feritina, kar da lažno diagnozo zadostne preskrbljenosti telesa z železom. Ob sumu na vnetje (nekateri pa priporočajo tudi rutinsko) je smiselno ob feritinu določiti C-reaktivni protein ali sedimentacijo eritrocitov. Spodnja meja za oceno normalne preskrbljenosti je zelo različna med različnimi smernicami in med laboratoriji in niha med 12 in 100 $\mu\text{g/L}$. Vrednosti feritina pod 30 $\mu\text{g/L}$ dobro korelirajo s pomanjkanjem železa v kostnem mozgu (specifičnost 98 %, senzitivnost 92 %), zato novejša smernice priporočajo to vednost (1,3), Ameriško združenje za gastroenterologijo pa kot spodnjo mejo postavlja 45 $\mu\text{g/L}$ (5). Spodnja meja je enaka za oba spola. Ob pozitivni znaki za vnetje je spodnja meja feritina 70 $\mu\text{g/L}$ (3). Epidemiološki podatki kažejo tudi na naraščanje vrednosti feritina z naraščanjem stopnje debelosti (3). Še več nejasnosti je pri zgornji meji feritina, ki jo običajno določijo proizvajalci laboratorijskih testov in je pri ženskah do 300 $\mu\text{g/L}$ (1). Visoke vrednosti feritina so lahko ob preobremenitvi z železom, jetrnih ali ledvičnih boleznih, malignih boleznih in metabolnem sindromu.

Določanje vrednosti hepcidina še ni standardizirano in se večinoma uporablja raziskovalno (3).

Do slabokrvnosti pride, ko so zaloge železa zelo nizke in je posledično motena eritropoeza ali pa če se zaradi vnetja v telesu dvigne hepcidin, ki onemogoči sproščanje železa iz zalog (3). Še pred slabokrvnostjo pa pride do pomanjkanja železa in motenih procesov v drugih tkivih.



Preprečevanje pomanjkanje železa

Ko je vnos železa v telo nezadosten za zagotavljanje fizioloških potreb ter kritje fizioloških in patoloških izgub, pride do pomanjkanja zalog železa v telesu. Ob vnetjih pa se železo zadrži v zalogah in ni na voljo za tkiva, zato pride to funkcionalnega pomanjkanja železa (3). Prvi ukrep za preprečevanje pomanjkanja železa je prehrana, sledijo prehranska dopolnila.

Sočasno morajo potekati aktivnosti za prepoznavo stanj, ki vodijo v prevelike izgube železa ter ukrepanja za preprečevanje izgub železa in za zmanjševanje vnetij v telesu ter tako preprečenje funkcionalnega pomanjkanja. Zato je izjemno pomemben zdrav življenjski slog, vključno z regulacijo telesne teže.

Zdravljenje

Zdravljenje mora biti prilagojeno vsaki ženski posebej in je odvisno od stopnje pomanjkanja železa, kliničnih znakov, pridruženih bolezni (npr. bolezni prebavil, ledvic, debelosti) in kako hitro moramo pomanjkanje železa nadomestiti.

Peroralna terapija je v večini primerov prva linija izbora, glavna omejitev so stranski učinki, zlasti prebavne težave - slabosti, zaprtje, driska, zaradi katerih pacienti prenehajo s terapijo. Ker se ob zaužitju 60 mg ali višjih odmerkov železa zviša hepcidin za 24h, se zmanjša absorpcija železa, kar omejuje porast železa v telesu ob višanju odmerkov železa. Absorpcija je bistveno slabša ob večih odmerkih dnevno in se izboljša ob podaljšanem času med odmerki. Absorpcija je omejena tudi ob vnetjih, saj se ob kakršnem koli vnetju v telesu zvišajo vrednosti hepcidina, ki je vnetna beljakovina (3). Neabsorbirano železo draži sluznico prebavil, kar povzroči stranske učinke.

Zelo pomembno je, da uspešnost zdravljenja preverimo 3-4 tedne po začetku zdravljenja, preverimo hemogram in feritin. Sočasno z zdravljenjem pomanjkanja železa moramo zdraviti tudi vzrok, ki je pripeljal do



pomanjkanja železa, ginekologi predvsem nepravilne krvavitve iz rodil. Zdravljenje pa je potrebno tudi, če vzroka ne najdemo. Zelo pomembno je sodelovanje in dober odnos z bolnico, tudi nasveti glede prehrane in življenjskega sloga. V obravnavo vključimo tudi njenega osebnega zdravnika.

Med zdravljenjem in seveda tudi kasneje, je smiselno uvesti prehrano bogato z železom. Po potrebi usmerimo žensko k dietetiku ali prehranskemu svetovalcu.

Trajanje terapije z železom je treba prilagoditi stopnji pomanjkanja železa oz. anemije ter odzivu pacientke na zdravljenje, običajno traja od 3 do 6 mesecev, če se odpravijo vzroki za izgube krvi. Priporočila Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov svetujejo, da se nadomeščanje železa potrdi s spremljanjem ravni feritina (6,7).

Ob neuspešnem peroralnem zdravljenju ter v primerih, ko je potrebno železo hitro nadomestiti (na primer v nosečnosti, zlasti v tretjem trimesečju in pred ali po porodu, pred operacijami, večjimi pričakovanimi telesnimi ali psihičnimi naporji), je indicirano parenteralno zdravljenje. Sodobni preparati imajo železo v karbohidratnem ovoju (karboksimaltoza, derisomaltoza), kar omogoča počasnejše sproščanje železa in apliciranje višjih odmerkov v kratkem času. Stranski učinki so zelo reki in so običajno blagi, samoomejujoči se - koprivnica, glavoboli, artralgie. Možno je obarvanje kože, če gre zdravilo iz žile, na to moramo bolnike opozoriti. Možen stranski učinek je tudi biokemična hipofosfatemija, ki se običajno sama omeji v 8-10 tednih. Ob ponavljajočih se dozah karboksimaltoze lahko pride tudi do kliničnih znakov hipofosfatemije, ki se kaže z bolečinami v kosteh, redko zlomi, motnjami v delovanju mišic in psihičnih spremembah (3). Parenteralna aplikacija je možna tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti in pri otrocih starejših od 9 mesecev (3), običajno se po aplikaciji pacientke zelo hitro veliko bolje počutijo, opazijo bistveno manj utrujenosti, izboljša se zadovoljstvo in učinkovitost pri vsakodnevni opravi. Zmanjša se tveganje za večje obporodne krvavitve in okrevanje po porodu, izboljša se tudi preskrbljenost novorojenčka z železom.



Zaključek

Odkrivanje in zdravljenje pomanjkanje železa je pogosto in ima pomembne klinične posledice, zelo pomembna naloga vseh zdravstvenih timov preventivno in kurativno delo na tem področju. Ker je pomanjkanje najpogostejše med ženskami v rodu dobi, imamo ginekološki timi pri tem še posebno pomembno vlogo.

Viri

1. Truong J, Naveed K, Beriault D, et al. The Origin of Ferritin Reference Intervals: A Systematic Review. *The Lancet. Haematology*. 2024;11(7):e530-e539.
2. WHO. Global nutrition targets 2025: policy brief series. 2014. https://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_anaemia/en
3. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233-248.
4. 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 nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13.
5. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085-1094.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Anemia in pregnancy: ACOG Practice Bulletin No. 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55-e64.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG Committee Opinion No 785. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):e71-83.





TORZIJE ADNEKSOV PRI DEKLICAH IN MLADOSTNICAH

Julija Pukl Batistić, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

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

Izvleček

Torzija adneksov pri deklisah in mladostnicah predstavlja redko, a klinično pomembno urgentno ginekološko stanje, ki zahteva hitro diagnostično obravnavo in zdravljenje. Čeprav je klinična slika nespecifična, se pri večini primerov kaže z nenadno nastalo bolečino v spodnjem delu trebuha in bruhanjem. Ultrazvok je glavna slikovna metoda. Zlati standard potrditve in zdravljenja ostaja laparoskopija, pri kateri je detorkvacija z ohranitvijo jajčnika priporočena ne glede na izgled jajčnika. V desetletni retrospektivni analizi našega oddelka je bil laparoskopski pristop uporabljen pri 96 % primerov, detorkvacija pa izvedena v 94 % primerov.



Uvod

Torzija adneksov po definiciji zajema kompletno ali delno torzijo normalnih ali patološko spremenjenih adneksov in njihovih ligamentov, kar privede do delne ali popolne prekinitve njihove prekrvavitve. Ob pojavu nenadne in močne bolečine v spodnjem delu trebuha, še posebej pa ob spremljajočem bruhanju, je treba vedno posumiti na morebitno torzijo adneksov. Zaradi pogosto prisotne nespecifične klinične slike in pomanjkanja definitivnih slikovnih kriterijev je postavitve diagnoze pogosto težavna. Zlati standard tako diagnostične kot terapevtske obravnave predstavlja laparoskopija. V primeru dokazane torzije je zlasti v pediatrični skupini bolnic skoraj vedno indicirana le detorkvacija rotiranih adneksov.

Epidemiologija

Med urgentnimi ginekološkimi stanji je torzija adneksov na petem mestu. Tretjina vseh primerov torzije adneksov se pojavi pri ženskah mlajših od 20 let (1-3). Prevalenca v tej starostni skupini znaša 5/100.000 deklic (4). Pojavi se lahko v vseh starostnih skupinah, tudi pri novorojenkah in pri fetusih *in utero*. Torzija se pri mlajših deklicah pred menarho, v primerjavi z odraslimi, veliko pogosteje pojavi pri normalnem jajčniku, brez pridruženih tumorjev in sicer v kar 50 % (5). V primerih, kjer gre za torzijo spremenjenega jajčnika, oziroma je na njem prisoten tumor, gre pri mlajših bolnicah v večini primerov za benigno hemoragično cisto, zreli teratom ali serozni cistadenom (1,6). Torzija malignih sprememb v tej starostni skupini je zelo redka (1,2). Torzija adneksov je v večini primerov enostranska z hkratnim zasukom tako ovarija kot jajcevoda (7). Redkeje se lahko pojavi izolirana torzija jajcevoda ali izolirana torzija jajčnika (7). V 65 % se torzija pojavi desnostransko, saj naj bi sigmoidni del kolona levostransko zmanjšal verjetnost za torzijo levih adneksov (1,2).



Klinična slika

Postavitev diagnoze je lahko velik izziv zaradi nespecifične klinične slike. Najpogostejši klinični simptomi so nenadno nastala močna bolečina v spodnjem delu trebuha, ki jo lahko spremljata slabost in bruhanje (1,2,8). Obenem so lahko prisotni tudi drugi nespecifični simptomi in znaki kot so povišana telesna temperatura, napetost trebušne stene in tipna tumorska masa (7). Bolečina je večinoma locirana enostransko v spodnjem delu trebuha, se pojavi nenadoma, je vztrajajoča in se nikamor ne širi. V nekaterih primerih se bolečina lahko stopnjuje in pojenja, kar je lahko posledica intermitentne torzije. To je pojav, kjer se adneksi torkvirajo in nato spontano detorkvirajo (2). Pri dojenčkih je lahko klinična slika izredno nespecifična, s prisotnim zavračanjem hranjenja in razdražljivostjo (9). Slabost in bruhanje sta prisotna v do 70 % primerov in se pogosteje pojavita pri mlajših deklicah pred menarho (1,9). Diferencialno diagnostično je ob akutni bolečini v trebuhu možen tudi apendicitis, enterokolitis, divertikulitis, vnetna črevesna bolezen, urolitiza, mezenterijski limfadenitis ali vnetje sečil. Ginekološka stanja z akutno bolečino lahko predstavljajo ruptura ovarijske ciste, ovulacija, dismenoreja, ektopična nosečnost, endometrioza, torzija mioma ali njegovo degeneracija in pelvična vnetna bolezen (2).

Diagnostične metode

Definitivnih kliničnih ali slikovnih diagnostičnih kriterijev za potrditev torzije adneksov ni. Diagnozo postavimo na osnovi kombinacije klinične slike in ultrazvoka, ki je slikovna metoda izbora (1,2). Laboratorijske preiskave so samo v pomoč pri diferencialni diagnostiki, da izključimo druge vzroke akutne bolečine.

Ultrazvočna preiskava je prva in najpogosteje uporabljena diagnostična metoda pri sumu na torzijo adneksov (2,9). Pri deklicah in mladostnicah, ki še niso imele spolnih odnosov, se ultrazvok izvede transabdominalno, praviloma s polnim mehurjem, saj ta predstavlja akustično okno. Izjemoma,



ko transabdominalni prikaz ovarijev ni možen, se lahko ultrazvok izvede tudi transrektalno. Pri pacientkah, ki so spolne odnose že imele, se ultrazvok izvaja transvaginalno. Ultrazvočni znaki, ki nakazujejo na možnost torzije, so unilateralno povečan jajčnik, edem jajčnika, ki je viden kot hiperehogeno sredica jajčnika s periferno razporejenimi folikli - znak folikularnega prstana (angl. *follicular ring sign*) in periferno pomaknjeno ehogeno stromo (1,2,9). Prisotna je lahko tudi prosta tekočina v Douglasovem prostoru in zavrt žilni pedikel, ki se imenuje »znak vrtnca« (angl. *whirlpool sign*) (1,2,9). Znak vrtnca je visoko specifičen, vendar ga je s pomočjo transabdominalne ultrazvočne preiskave tehnično težko prikazati (1). Z uporabo Dopplerja je možen prikaz odsotnosti arterijskega ali venskega pretoka krvi v tkivu ovarija, vendar ima preiskava nizko občutljivost in specifičnost (10). Normalno viden dopplerski pretok ne izključuje torzije, saj je le-ta prisoten pri kar 60 % laparoskopsko potrjenih torzij (5). Ultrazvočno je lahko vidna tudi prisotnost proste tekočine v trebušni votlini, tumorska formacija na jajčniku, ki je lahko vzrok torzije, pomik jajčnika proti maternici, pred maternico ali za njo, ali pomik maternice proti torkviranemu jajčniku (1,2,9). Med druge možne slikovne diagnostične metode uvrščamo magnetno resonanco (MR) in računalniško tomografijo (CT), ki pa se redkeje uporabljajo. Pri pediatrični populaciji se zaradi sevanja uporabi CT izogibamo.

Torzija adneksov je kirurška diagnoza, pri pacientkah v tej starostni skupini je pri kliničnem sumu na torzijo adneksov potrebna urgentna diagnostična laparoskopija. V približno 50 % primerov je naknadno s pomočjo laparoskopije torzija izključena (1).



Zdravljenje

Nujen kirurški poseg je indiciran ob sumu na torzijo adneksov, saj se vitalnost jajčnika zmanjšuje sorazmerno s časom, ki preteče od začetka bolečine do izvedbe operacije (1,2). Dvojna prekrvavitev jajčnika njegovo dovzetnost za ishemično poškodbo sicer zmanjšuje, vendar točno trajanje žilne zapore, ki vodi v nepopravljivo okvaro, ni dokončno opredeljeno (1). V preteklosti je najpogostejši kirurški pristop predstavljala adneksektomija, saj se je ob laparoskopsko vidnem črnem ali pomodrelem tkivu jajčnika domnevalo, da gre za nekrozo tkiva. Številne novejša študije (11-13) pa so nasprotno dokazale, da makroskopski videz jajčnika in domnevna nekroza ob času detorzije ne korelirata z njegovo trenutno ali prihodnjo sposobnostjo razvoja foliklov ter ne smeta biti edini merili za odločitev o odstranitvi jajčnika (11). Ishemično-nekrotični videz tkiva je lahko le posledica nabreklosti tkiva ob edemu in venski stazi (14). Druga domneva, zaradi katere se je v preteklosti izvajala adneksektomija ob torziji je bila, da lahko detorkvacija privede do tromboemboličnih zapletov. Tudi ta domneva je bila na podlagi mnogih raziskav ovržena (1-3,11-13).

Prav tako ni dokazov, da bi zaradi minimalno invazivnega posega (detorkvacije) lahko spregledali maligno spremembo na jajčniku. Zaradi nizke pojavnosti malignomov jajčnika v tej starostni skupini, tveganje za malignost ne sme biti razlog za izvedbo adneksektomije. Jajčniki z malignimi spremembami so praviloma prepoznani že med samim operativnim posegom. O adneksektomiji je zato smiselno razmisliti le v primeru jasnih kliničnih dokazov, ki nedvoumno kažejo na prisotnost malignoma ali ko gre za popolni razpad tkiva jajčnika (1-3,11-13). Na podlagi omenjenih raziskav velja detorkvacija adneksov za najbolj primeren operativni pristop pri večini primerov. Minimalno invaziven laparoskopski pristop ima pri mlajših pacientkah prednost pred laparotomijo (1). Ker se pri mlajših predpubertetnih deklicah pogosto torkvira normalen jajčnik, brez tumorja ali ciste, še vedno obstajajo različna mnenja, ali je v takšnih primerih primerno narediti ooforopeksijo že ob prvi torziji. Pri ooforopeksiji pričvrstimo jajčnik na okolne strukture (lateralno steno male medenice ali serozo uterusa) s pomočjo šiva. Natančnih smernic z indikacijami za izvedbo ooforopeksije ni (11). V večini primerov se izvaja pri ponovitvi torzije na isti ali kontralateralni strani.

10 letne izkušnje našega oddelka

Namen naše raziskave je bil analizirati primere deklic s sumom na torzijo adneksov, ki so bile v zadnjih desetih letih operirane na našem oddelku. Osredotočili smo se na kirurški pristop, tehniko operacije ter sočasno prisotnost ciste na jajčniku.

V retrospektivno analizo smo vključili 26 deklic, mlajših od 18 let, operiranih zaradi suma na torzijo adneksov. Podatke smo pridobili iz bolnišnične dokumentacije in zajemajo demografske značilnosti, intraoperativne najdbe, vrsto posega, zaplete ter stran prizadetosti. Podatki so bili statistično obdelani z uporabo deskriptivne statistike.

Povprečna starost ob operaciji je bila $14,15 \pm 2,98$ [6-17] let. Torzija adneksov je bila potrjena pri 17 (65,4 %) deklicah. Od tega je šlo v 14 primerih za torzijo jajčnika (82,4 %), v treh (17,6 %) pa za izolirano torzijo jajcevoda. Devet pacientk (52,9 %) s potrjeno torzijo je imelo hkrati tudi cisto na adneksih. V veliki večini primerov (25/26; 96,1 %) je bil poseg opravljen laparoskopsko. Detorkvacija z ohranitvijo jajčnika je bila izvedena pri 16 pacientkah (94,1 %), v enem primeru (5,9 %) je bila opravljena adnektomija. Zabeleženi so bili trije postoperativni zapleti - v dveh primerih postoperativna krvavitev, v enem ponovitev torzije po opravljeni detorkvaciji. 13 torzij je bilo prisotnih na desni, 4 pa na levi strani.

Z našo raziskavo smo lahko potrdili ugotovitve drugih večjih sodobnih raziskav. Minimalno invazivni laparoskopski pristop je varen in učinkovit pri deklicah s sumom na torzijo adneksov. Odsotnost ciste na jajčniku v tej starostni skupini z zanesljivostjo ne izključuje prisotnosti torzije. Torzija adneksov pri deklicah je pogostejša na desni strani.



Zaključek

Pri deklicah in mladostnicah z nenadno močno bolečino v spodnjem delu trebuha in pridruženim bruhanjem je treba vedno pomisliti na možnost torzije adneksov. Priporoča se minimalno invaziven kirurški pristop z detorzijo in ohranitvijo jajčnika, ne glede na njegov makroskopski videz ob posegu. Odstranitev torkviranega jajčnika je upravičena le v primerih, ko je adnektomija neizogibna, na primer ob izraziti nekrozi, zaradi katere jajčnik med posegom razpade. Nadaljnje izobraževalne aktivnosti, namenjene zdravnikom urgentne medicine, splošnim in pediatričnim kirurgom ter ginekologom, so ključnega pomena za širjenje zavedanja o sodobnih smernicah zdravljenja torzije adneksov pri mlajših bolnicah.

Viri

1. Adnexal Torsion in Adolescents: ACOG Committee Opinion No, 783. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):e56-e63.
2. Adeyemi-Fowode O, McCracken KA, Todd NJ. Adnexal Torsion. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(4):333-338.
3. Adeyemi-Fowode O, Lin EG, Syed F, Sangi-Haghpeykar H, Zhu H, Dietrich JE. Adnexal Torsion in Children and Adolescents: A Retrospective Review of 245 Cases at a Single Institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(1):64-69.
4. Guthrie BD, Adler MD, Powell EC. Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000-2006. *Pediatrics.* 2010;125(3):532-8.
5. Sasaki KJ, Miller CE. Adnexal torsion: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):196-202.
6. Kives S, Gascon S, Dubuc É, Van Eyk N. No. 341-Diagnosis and Management of Adnexal Torsion in Children, Adolescents, and Adults. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(2):82-90.

7. Liu Q, Li Z, Zhou H, Cao D, Yang J, Shen K, Lang J. Clinicopathological features and surgical procedures of adnexal masses with abdominal pain in pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):132.
8. Tielli A, Scala A, Alison M, Vo Chieu VD, Farkas N, Titomanlio L, Lenglar L. Ovarian torsion: diagnosis, surgery, and fertility preservation in the pediatric population. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1405-1411.
9. Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Ovarian torsion. *Am J Emerg Med*. 2022;56:145-150.
10. Bronstein ME, Pandya S, Snyder CW, Shi Q, Muensterer OJ. A meta-analysis of B-mode ultrasound, Doppler ultrasound, and computed tomography to diagnose pediatric ovarian torsion. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(1):82-6.
11. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, Baird R, Cameron DB, Arnold MA, Diefenbach KA, Gosain A, Grabowski J, Guner YS, Jancelewicz T, Kawaguchi A, Lal DR, Oyetunji TA, Ricca RL, Shelton J, Somme S, Williams RF, Downard CD. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2018;53(7):1387-1391.
12. Byrne MM, Wilson NA, Levatino E, Powell DM, Arca MJ. Sustained Positive Practice Change After Targeted Education in the Management of Ovarian Torsion. *J Pediatr Surg*. 2025 Jan;60(1):162062.
13. Sancar S, Anayurt M, Dayı S. Surgical management of ovarian torsion in children: Detorsion, cyst/mass excision, and ovarian fixation. *Reprod Biol*. 2025 Sep;25(3):101054.
14. Taskin O, Birincioglu M, Aydin A, Buhur A, Burak F, Yilmaz I, Wheeler JM. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod*. 1998;13(10):2823-7.



ZDRAVLJENJE ZADRŽANEGA TROFOBLASTNEGA TKIVA V TERCIARNI USTANOVI: 20-LETNI REZULTATI

Gregor Prša, dr. med., specialist ginekologije in porodništva

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

Izvleček

Zdravljenje bolnic z zadržanim trofoblastnim tkivom (angl. *retained products of conception* - RPOC) predstavlja izziv zaradi slabo opredeljenih diagnostičnih kriterijev, pomanjkanja priporočil, ki bi temeljila na rezultatih randomiziranih raziskav, in pomanjkanja protokolov zdravljenja. Z namenom prikaza stopnje zapletov, uspešnosti zdravljenja in trendov v izboru načina zdravljenja RPOC smo na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor izvedli retrospektivno raziskavo, s katero smo dokazali naš premik v trendih zdravljenja z opaznim opuščanjem dilatacije in kiretaže (D&K) v prid manj invazivnih načinov zdravljenja. Histeroskopija se je hkrati pokazala za visoko učinkovito in varno metodo z najnižjo stopnjo zapletov v primerjavi z drugimi metodami zdravljenja.

Uvod

Izraz zadržano trofoblastno tkivo (angl. *retained products of conception* - RPOC) opredeljuje obstoj trofoblastnega tkiva ali zadržane posteljice znotraj maternične votline po porodu, spontanem splavu ali umetni prekinitvi nosečnosti (1). Klinična slika RPOC vključuje krvavitev, bolečino, vročino ali vztrajno razširjen maternični vrat z ultrazvočnimi izvidi, ki kažejo na prekinjeno mejo med endometrijem in miometrijem, vidna območja nehomogenega materiala v maternični votlini in prisotnost dopplerskega pretoka v rezidualnem tkivu, ki ima nizki rezistenčni indeks (2-5). Pojavi se pri približno 6 % nosečnosti, pri čemer je incidenca še višja po spontanem splavu ali medikamentozni prekinitvi nosečnosti (6).

Obravnavanje bolnic z RPOC predstavlja izziv, saj ni jasno opredeljenih diagnostičnih kriterijev in protokolov zdravljenja ter smernic, ki bi temeljile na dokazih (5). Za hemodinamsko stabilne bolnice z RPOC se na podlagi kliničnih in ultrazvočnih izvidov lahko odločimo za ekspektativni, medikamentozni ali kirurški pristop (4). V preteklosti je bila dilatacija in kiretaža (D&K) opredeljena kot standardna kirurška metoda za zdravljenje RPOC. Njena glavna prednost je možnost takojšnje odstranitve rezidualnega tkiva. Poseg pa predstavlja večje tveganje za zaplete, vključno s perforacijo maternice, okužbo, nastankom znotrajmaterničnih zrastlin (Ashermanov sindrom) in raztrganinami materničnega vratu. Zelo redko pride do poškodb črevesja in mehurja, hematoma širokega ligamenta, nepopolne evakuacije in anestezioloških zapletov (4,7). Histeroskopska odstranitev tkiva, ki se je uveljavila kasneje, se je izkazala za boljšo metodo kirurškega zdravljenja zaradi možnosti hitrejšega zanositve po posegu, manjšega tveganja za nastanek zarastlin v maternični votlini in bolj kontrolirane evakuacije rezidualnega tkiva (4,5,8). Medikamentozno ali ekspektativno zdravljenje lahko predstavlja alternativo predvsem za bolnice, ki se želijo izogniti kirurški obravnavi (4).

Primarni cilj naše študije je bil določiti stopnjo uspešnosti in zapletov različnih metod obravnave RPOC. Naš sekundarni cilj je bil analizirati trende načina zdravljenja RPOC v naši ustanovi.



Materiali in metode

Izvedli smo retrospektivno kohortno raziskavo, v katero smo vključili ženske z RPOC, ki so bile zdravljene na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor od leta 2003 do 2021. V analizo je bilo vključeno vsako tretje leto opazovanega časovnega obdobja.

Kriteriji za vključitev so bile bolnice z diagnozo RPOC po porodu, spontanem splavu, medikamentozni prekinitvi zadržanega splava in nezaželene nosečnosti.

Kriteriji za izključitev pa so bile bolnice z RPOC do 6 tednov po porodu, saj se te obravnavajo na našem oddelku za perinatologijo, neizogibni splavi (*lat. abortus in tractu*) in bolnice s sumom na molarno nosečnost.

Za vsako vključeno bolnico iz naše podatkovne zbirke Medis smo pridobili naslednje podatke: starost, vrsta RPOC (po porodu, po spontanem splavu, po medikamentozni ali kirurški prekinitvi nezaželene nosečnosti in po medikamentoznem ali kirurškem zdravljenju zadržanega splava), vrsta primarnega zdravljenja, vrsta sekundarnega zdravljenja, prisotnost krvavitve pred zdravljenjem, zapleti, stopnja uspešnosti, histopatološka oceno pridobljenega tkiva in potreba po transfuziji.

Uspešno zdravljenje je bilo opredeljeno kot popolna evakuacija RPOC in odsotnost simptomov.

Statistična analiza je bila izvedena z uporabo programa SPSS Statistics 21.0. Za primerjavo številčnih podatkov med skupinami z različnim načinom zdravljenja je bil uporabljen Mann-Whitneyjev U test, za primerjavo kategoričnih podatkov med skupinami pa test hi-kvadrat/Fisherjev eksaktni test. Statistična značilnost je bila določena pri $p < 0,05$.

Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 590 pacientk.

Največji delež RPOC je bil po medikamentozni prekinitvi nosečnosti (38,4 %), sledili so RPOC po porodu (21,6 %), po kirurški prekinitvi nosečnosti (18,5 %) in po medikamentozni prekinitvi zadržanega splava (10,3 %).

Najbolj pogosta vrsta zdravljenja RPOC je bila dilatacija in kiretaža (D&K) (54,6 %), histeroskopija pa je bila druga najpogostejša (27,2 %). Najmanj sta bili uporabljeni medikamentozno zdravljenje (9,9 %) in ekspektativni pristop (8,2 %).

Ugotovljene so bile statistično pomembne razlike v stopnjah uspešnosti med različnimi vrstami primarnega zdravljenja ($p < 0,001$). Najuspešnejši sta bili histeroskopija z 96,9 % in D&K z 94,3 % uspešnostjo. Stopnje uspešnosti pri ekspektativnem pristopu (79,2 %) in medikamentoznem zdravljenju (58,6 %) so bile nižje.

Sekundarno zdravljenje zaradi nepopolne evakuacije RPOC po primarnem zdravljenju je bilo potrebno pri 57 (9,7 %) bolnicah. Najpogostejša sekundarna obravnava sta bili D&K (54,4 %) in histeroskopija (40,4 %).

Izmed 159 bolnic, ki so bile obravnavane histeroskopsko, jih je za uspešno zdravljenje le 8,8 % (14/159) potrebovalo dva in samo 0,6 % (1/159) tri posege. Delež resektoskopij za zdravljenje RPOC je znašal 7,1 %.

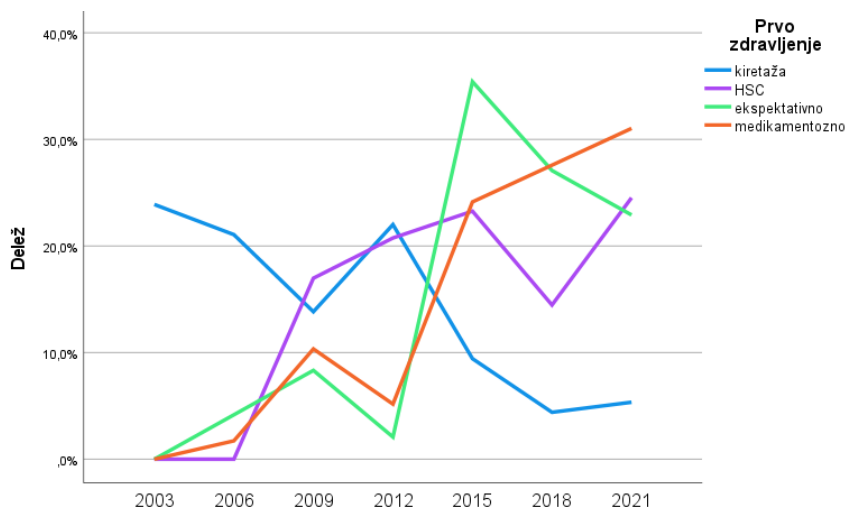
Velika večina bolnic (88,2 %) med zdravljenjem ali po njem ni imela nobenih zapletov. Kadar so se zapleti pojavili, so bili blagi (krvavitev, okužba, anemija itd.). Ugotovljene so bile razlike v stopnjah zapletov glede na vrsto primarnega zdravljenja ($p < 0,001$). Več zapletov smo opazili v skupinah D&K (15,5 %) in medikamentoznega zdravljenja (27,3 %) v primerjavi s histeroskopskim posegom (1,3 %) ali ekspektativnim pristopom (4,2 %). Stopnja močne krvavitve je bila najvišja v skupini medikamentoznega zdravljenja (12,7 %), sledila je D&K (3,5 %).



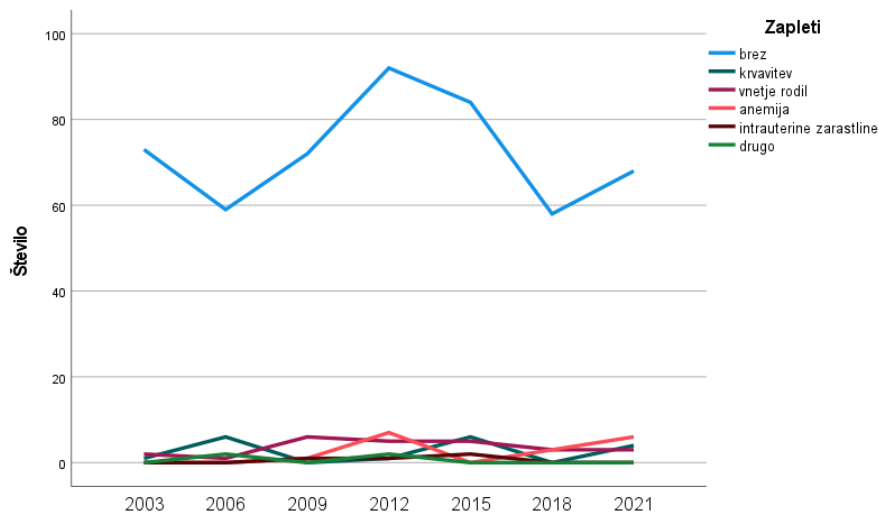
Po histeroskopskem zdravljenju in ekspektativni obravnavi ni bilo močnih krvavitev. Stopnja endometritisa je bila najvišja v skupinah D&K (6 %) in medikamentoznega zdravljenja (7,3 %). Endometritis po histeroskopskem posegu je bil zabeležen le v 0,6 % primerov. Stopnja transfuzij krvi je bila zelo nizka, le 1,6 %.

V zadnjem obdobju smo opazili statistično pomembno povečanje uporabe histeroskopskih metod zdravljenja in hkrati zmanjšanje deleža D&K ($p < 0,001$). Medtem ko so bile v letu 2003 vse bolnice obravnavane z D&K (100 %), se je ta odstotek do leta 2021 zmanjšal na 20 %. Po drugi strani se je odstotek histeroskopskih posegov povečal iz 0 % v letu 2003 na 45,9 % v letu 2021 (Slika 1).

Kljub zmanjšanju stopnje D&K in povečanju drugih metod obravnave se stopnja zapletov ni povečala ($p=0,253$) (Slika 2). (9)



Slika 1: Trend primarnega zdravljenja RPOC med leti 2003 in 2021.



Slika 2: Trend števila zapletov med leti 2003 in 2021.

Razprava

Standardnega pristopa k zdravljenju RPOC ni. V preteklosti je bila D&K najbolj razširjena metoda prve izbire pri obravnavi RPOC (1). Njena glavna prednost je možnost takojšnje evakuacije tkiva, predvsem pri bolnicah z močnimi krvavitvami. Vendar pa je ta slepa in bolj agresivna kirurška tehnika povezana z večjo pojavnostjo zapletov.

Razvoj znotrajmaterničnih zrastlelin (sinehij) po D&K je povezan z poškodbo bazalne plasti endometrija, pri čemer se na robovih maternične votline ustvarja granulacijsko tkivo, ki se zlije in tako tvori fibrozne mostičke. Incidenca znotrajmaterničnih zrastlelin po D&K je ocenjena med 15% in 40% (1,10-13). Znotrajmaternične adhezije lahko kasneje v življenju vplivajo na pojav neplodnosti, oligomenoreje, amenoreje in pojav ciklične bolečine. Z večjim številom D&K se verjetnost nastanka znotrajmaterničnih zrastlelin povečuje (11,14).

Večja incidenca zapletov po D&K je spodbudila trend k manj invazivnim oblikam obravnave RPOC (npr. medikamentozno zdravljenje in ekspektativni pristop) ter k uporabi tehnik z direktno vizualizacijo, kot sta histeroskopija



ali resektoskopija. Naša študija je pokazala statistično značilno povečanje minimalno invazivnih in histeroskopskih metod obravnave RPOC. Od uvedbe ambulantne histeroskopije na naši kliniki pred 20 leti nam je uspelo zmanjšati delež D&K pri zdravljenju RPOC iz 100 % na 20 %. Medtem je več kot 45 % bolnic z RPOC obravnavanih histeroskopsko.

Glavna prednost histeroskopskih posegov je ciljno usmerjena odstranitev zadržanega tkiva, kar zmanjša tveganje za poškodbo endometrija in prinaša kratkoročne in dolgoročne prednosti (1,6,10). Metaanalize kažejo, da je tehnika učinkovita, varna, z nizko stopnjo okužb in nizko stopnjo nastajanja znotrajmaterničnih zrastlin. Histeroskopski poseg se lahko izvede kot ambulantni postopek, kar posledično zniža stroške v primerjavi z D&K zaradi zmanjšanja stroškov, povezanih z uporabo operacijskih prostorov in anestezijo (1). Naša študija je pokazala, da je bil histeroskopski pristop zelo učinkovit, s 96,9 % uspešnostjo. Poleg tega je več kot 90 % bolnic, ki so bile obravnavane histeroskopsko, potrebovalo le en poseg. Po naših izkušnjah je uvedba mehanskih sistemov za odstranjevanje tkiva še posebej koristna pri bolnicah z RPOC, saj nam omogoča odstranitev sorazmerno velikih količin preostalega trofoblastnega tkiva v ambulantnem okolju. V našem centru je bilo več kot 25 % bolnic, ki so bile podvržene histeroskopski odstranitvi RPOC, zdravljenih z mehanskimi sistemi za odstranjevanje tkiva, medtem ko so bili manjši RPOC odstranjeni s histeroskopskimi prijemalkami. Verjamemo, da nam je razvoj ambulantne histeroskopije omogočil tudi sorazmerno nizek odstotek resektoskopij za zdravljenje RPOC (7,1 %), saj ta pristop zahteva splošno anestezijo in dilatacijo materničnega vratu.

Neinvazivne metode, vključno z medikamentoznim in ekspektativnim zdravljenjem, se na splošno pogosteje uporabljajo pri asimptomatskih bolnicah. V našem centru je bil medikamentozni pristop izveden ambulantno z enim odmerkom peroralnega misoprostola 800 µg. Relativno visoka uspešnost ekspektativnega pristopa (79,2 %) v naši raziskavi kaže, da je lahko ta neinvazivna obravnava pri ustrezno izbranih primerih zelo učinkovita. Kljub pomembnemu trendu uporabe manj invazivnih tehnik nismo opazili povečanja stopnje kratkoročnih zapletov. Ob tem je bila stopnja zapletov najnižja pri bolnicah, ki so bile obravnavane histeroskopsko ali ekspektativno v primarni obravnavi.

Zaključek

Medicinski in tehnološki razvoj v zadnjih desetletjih je omogočil prehod na manj invazivno zdravljenje RPOC. Naša raziskava prikazuje trend k prehodu na manj invazivne načine zdravljenja. Po naših rezultatih je histeroskopija zelo učinkovita možnost kirurškega zdravljenja, ki se večinoma lahko izvede v ambulantnem okolju. Naš prehod na manj invazivno zdravljenje ni bil povezan s povečanim številom zapletov, stopnja transfuzij krvi pa je bila zelo nizka. Manj invazivno zdravljenje je smiselno, saj histeroskopski, medikamentozni in ekspektativni pristop ponujajo prednost ambulantne obravnave, hkrati pa zmanjšujejo potrebo po splošni anesteziji, zmanjšujejo stroške zdravljenja in znižujejo verjetnost nastanka znotrajmaterničnih adhezij.

V prihodnje bo ključno izvesti še prospektivne raziskave, ki bodo natančneje opredelile dolgoročni reproduktivni izid po različnih metodah obravnave. Nadaljnje raziskave bi lahko pomagale tudi pri razvoju standardiziranih kriterijev za izbiro najprimernejše metode zdravljenja glede na klinično sliko, velikost in ultrazvočne značilnosti RPOC.



Viri

1. Vitale SG, Parry JP, Carugno J, Cholkeri-Singh A, Della Corte L, Cianci S, idr. Surgical and Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Removal of Retained Products of Conception: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. februar 2021;28(2):204-17.
2. Smorgick N, Ayashi N, Levinsohn-Tavor O, Wiener Y, Betser M, Maymon R. Postpartum retained products of conception: Retrospective analysis of the association with third stage of labor placental complications. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. marec 2019;234:108-11.
3. Sonnier L, Torre A, Broux P, Fauconnier A, Huchon C. Evaluation of fertility after operative hysteroscopy to remove retained products of conception. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. april 2017;211:98-102.
4. Stewart KT, Lee JS, Pan K, Albert AY, Fisher S. Outcome of using vaginal misoprostol for treatment of retained products of conception after first trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 1. november 2020;25(6):474-9.
5. Hooker AB, Aydin H, Brölmann HAM, Huirne JAF. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertility and Sterility*. januar 2016;105(1):156-164.e2.
6. Tarasov M, Burke YZ, Stockheim D, Orvieto R, Cohen SB. Does the time interval between the diagnosis to hysteroscopic evacuation of retained products of conception affect reproductive outcome? *Arch Gynecol Obstet*. december 2020;302(6):1523-8.
7. Wijesinghe P, Padumadasa G, Palihawadana T, Marleen F. A trial of expectant management in incomplete miscarriage. *Ceylon Med J*. 25. marec 2011;56(1):10.

8. Smorgick N, Rabinovitch I, Levinsohn-Tavor O, Maymon R, Vaknin Z, Pansky M. Two-step hysteroscopy for management of morbidly adherent retained products of conception. Arch Gynecol Obstet. september 2019;300(3):669–74.
9. Prša G, Serdinšek T, Žegura Andrić B. Management of retained products of conception in a tertiary centre: a 20-year retrospective cohort study. BMC Women's Health. 26. september 2025;25(1):440.
10. Ben-Ami I, Melcer Y, Smorgick N, Schneider D, Pansky M, Halperin R. A comparison of reproductive outcomes following hysteroscopic management versus dilatation and curettage of retained products of conception. International Journal of Gynecology & Obstetrics. oktober 2014;127(1):86–9.
11. Robinson JK, Colimon LMS, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). Fertility and Sterility. avgust 2008;90(2):409–14.
12. Tam T, Placek J, Juarez L. Hysteroscopic evacuation of retained products of conception. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 16. november 2016;36(8):1004–5.
13. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, idr. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. januar 2016;31(1):34–45.
14. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. avgust 2017;29(4):249–56.



SODOBNA HISTEROSKOPIJA: ANKETA EVROPSKEGA ZDRUŽENJA ZA GINEKOLOŠKO ENDOSKOPIJO (ESGE)

Jerneja Žebeljan, dr. med.¹, Eva Timošek Hanželič, dr. med.¹, izr. prof. dr.
Branka Žegura Andrić, dr. med.²

1. Specializantka ginekologije in porodništva, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
2. Specialistka ginekologije in porodništva, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Izvleček

Histeroskopija velja za zlati standard pri obravnavi bolezenskih sprememb v maternični votlini in kanalu materničnega vratu, vendar se klinični pristopi med ginekologi po svetu še vedno bistveno razlikujejo. Raziskavo je izvedla Delovna skupina za histeroskopijo (angl. *Special Interest Group Hysteroscopy - SIG Hysteroscopy*) Evropskega združenja za ginekološko endoskopijo (angl. *European Society for Gynaecological Endoscopy - ESGE*) na podlagi spletnega vprašalnika med člani ESGE. Ugotovitve kažejo, da večina strokovnjakov uporablja vaginoskopski pristop, pri čemer se posegi izvajajo v različnih kliničnih okoljih in z različno histeroskopsko opremo. Najpogostejši operativni poseg je bila polipektomija, večina udeležencev pa je poročala o zadovoljivi opremljenosti diagnostičnih in operativnih enot. Raziskava prvič ponuja celovit vpogled v sodobno evropsko prakso histeroskopske obravnave znotrajmaternične patologije. Raznolikost pristopov in obvladovanja bolečine poudarja potrebo po poenotenih, na dokazih temelječih, smernicah, ki bi omogočile standardizacijo postopkov in izboljšanje kliničnih izidov v različnih zdravstvenih okoljih.



Uvod

Histeroskopija je minimalno invazivna metoda, ki predstavlja zlati standard pri diagnostiki in zdravljenju bolezenskih sprememb v maternični votlini in kanalu materničnega vratu. Omogoča neposreden pregled maternične votline in cerviksa, pogosto brez potrebe po splošni anesteziji, kar omogoča izvedbo postopkov v ambulantnih pogojih. Pristop »videti in zdraviti« (angl. *see and treat*) omogoča izvedbo diagnostičnega in terapevtskega posega v enem obisku, medtem ko kombinacija z ultrazvokom omogoča celotno diagnostično-terapevtsko pot. Napredek v tehnologiji, kot so tanjši instrumenti in izboljšane slikovne tehnike, dodatno povečujejo varnost, zmanjšajo neprijetnost histeroskopije in povečajo učinkovitost. (1-5).

Kljub splošni varnosti histeroskopije so bolečina in zapleta, kot sta krvavitev in perforacija, še vedno prisotni. Intenzivnost bolečine se razlikuje med posameznicami, zato smernice ESGE priporočajo individualen pristop k analgeziji, razvrščen v pet stopenj od nefarmakoloških metod do splošne anestezije (1). Dokazi podpirajo uporabo peroralnih nesteroidnih analgetikov pred posegom, medtem ko lahko nefarmakološki ukrepi, kot so verbalna podpora, glasba ali virtualna resničnost, dodatno zmanjšajo nelagodje (6-11). Napredki v histeroskopski tehnologiji, zlasti uporaba tanjših instrumentov in napredne slikovne opreme, omogočajo varnejšo, natančnejšo in za bolnice prijaznejšo ambulantno histeroskopijo (7,8,12,13). Kljub uveljavljenim smernicam, se še vedno pojavljajo razlike v kliničnih pristopih, kar je utemeljilo potrebo po raziskavi med člani ESGE za boljše razumevanje in nadaljnjo standardizacijo histeroskopske obravnave znotrajmaternične patologije (3,9).



Anketa ESGE o izvajanju histeroskopije

Projekt je bil izveden s soglasjem upravnega odbora ESGE in temelji na spletni anketi, izvedeni med oktobrom 2023 in marcem 2024 prek platforme SurveyMonkey. Vprašalnik, prvič predstavljen na 32. kongresu ESGE v Bruslju, je vseboval sklope izbirnih vprašanj o izvajanju histeroskopije, pripravi na poseg, diagnostičnih in operativnih tehnikah, analgeziji, zadovoljstvu bolnic ter opremljenosti ustanov. Na anketo je odgovorilo 451 udeležencev iz 57 držav, kar zagotavlja široko geografsko zastopanost in reprezentativnost vzorca.

Rezultati raziskave ESGE razkrivajo raznolikost praks pri histeroskopski diagnostiki in zdravljenju, ki odražajo vpliv regionalnih razlik v dostopnosti zdravstvenih virov, usposobljenosti strokovnjakov ter organizaciji zdravstvenih sistemov. Medtem ko med ginekologi obstaja soglasje glede uporabe fiziološke raztopine kot najpogostejšega distenzijskega medija in prevlade togih histeroskopov, so razlike najbolj očitne pri strategijah obvladovanja bolečine in pooperativne oskrbe, kar poudarja potrebo po nadaljnji standardizaciji kliničnih smernic. Rezultati ankete tudi kažejo na raznolikost v izvajanju histeroskopske diagnostike in zdravljenja, od ambulantnih do hospitalnih pogojev, pri čemer 40,6 % zdravnikov posege izvaja ambulantno, kar potrjuje trend prehoda k manj invazivnim oblikam obravnave. Medtem ko se zahtevnejši histeroskopski posegi, kot so npr. miomektomije, še vedno zahtevajo popolno podporo operacijske dvorane. Visoka stopnja zadovoljstva z diagnostično opremo (87,9 %) potrjuje ustrezno opremljenost večine ustanov, nekoliko nižje zadovoljstvo pri opreми za operativne posege (74,4 %) pa odraža večjo tehnično zahtevnost in posledično potrebo po naprednejši opreми. Dostopnost digitalnih histeroskopskih ambulant, kar pomeni sočasno uporabo ultrazvoka (44,1 %) predstavlja pomemben korak k večji učinkovitosti in varnosti, vendar razkriva tudi tehnološke razlike med ustanovami (2). Skoraj polovica anketirancev pri diagnostični histeroskopiji ne uporablja analgezije, kar potrjuje dobro prenašanje teh posegov (14,15), medtem ko zahtevnejše histeroskopske posege pogosto izvedejo v splošni ali regionalni anesteziji. Med operativnimi postopki prevladujejo polipektomije in miomektomije,



pri katerih se najpogosteje uporabljajo tanjši instrumenti s premerom 4 - 5 mm, ki so varnejši in manj boleči kot večji 26 Fr resektoskopi (16,17). Čeprav se večina kirurgov pri miomektomijah še vedno zanaša na 26 Fr bipolarni resektoskop, se vse pogosteje uveljavlja uporaba manjših, 15 Fr mini-resektoskopov, ki omogočajo manjšo dilatacijo in nižje tveganje zapletov (18,19). Rezultati raziskave imajo kliničen pomen, saj raznolikost v okolju izvajanja histeroskopske obravnave in strategijah obvladovanja bolečine potrjuje, da univerzalen pristop ne obstaja, kar odraža prilagodljivost metode, a hkrati vodi do razlik v kakovosti oskrbe in izkušnjah bolnic. Ugotovitve poudarjajo tudi vpliv izobraževalnih programov ESGE, zlasti GESEA (angl. *Gynaecological Endoscopic Surgical Education and Assessment*), ki so prispevali k standardizaciji usposabljanja in širši uveljavitvi histeroskopije. Raziskavo omejujejo metodološki dejavniki, kot so samoporočanje, nepopolni odgovori in omejene možnosti izbire, kar zmanjšuje natančnost podatkov. Ker je bila raziskava deskriptivna, ne omogoča sklepov o vzročnih povezavah med praksami in kliničnimi izidi.

Zaključek

Anketa ESGE predstavlja celovit vpogled v raznolikost kliničnih praks in izzivov, povezanih z izvajanjem histeroskopije med člani ESGE, ter potrjuje, da ambulantna histeroskopija pomeni pomemben napredek v sodobni ginekološki oskrbi zaradi svoje varnosti, učinkovitosti in časovne ekonomičnosti. Rezultati razkrivajo izrazito variabilnost pristopov med člani ESGE, kar odraža prilagodljivost v izvajanju histeroskopije v različnih zdravstvenih sistemih, vendar hkrati poudarja potrebo po standardizaciji klinične prakse in oblikovanju na dokazih temelječih smernic. V prihodnje bo ključnega pomena zagotoviti enak dostop do sodobne opreme, izobraževanja in raziskovalne podpore, da bi se histeroskopija še naprej razvijala kot vodilna minimalno invazivna metoda pri obravnavi nenormalnosti maternične votline in cervikalnega kanala ter prispevala k izboljšanju kakovosti ginekološke oskrbe na globalni ravni.



Viri

1. Carugno J, Grimbizis G, Franchini M, Alonso L, Bradley L, Campo R, Catena U, De Angelis C, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Haimovich S, Iccacson I, Moawad N, Saridogan E, Clark TJ. International Consensus Statement for Recommended Terminology Describing Hysteroscopic Procedures. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021;13(4):287-94.
2. Campo R, Santangelo F, Gordts S, Di Cesare C, Van Kerrebroeck H, De Angelis MC, Di Spiezio A. Outpatient hysteroscopy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018;10(3):115-22.
3. Ignaszak-Kaus N, Chmaj-Wierzchowska K, Nowak A, Wszolek K, Wilczak M. An Overview of Outpatient Hysteroscopy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022 May 22;49(8):181.
4. Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Angioni S, Garuti G, De Angelis C. Effectiveness of Hysteroscopic Techniques for Endometrial Polyp Removal: The Italian Multicenter Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Sep 1;26(6):1169-76.
5. Raz N, Sigal E, Gonzalez Arjona F, Calidona C, Garzon S, Uccella S, et al. See-and-treat in-office hysteroscopy versus operative hysteroscopy for the treatment of retained products of conception: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Sep 1;48(9):2459-65.
6. Vitagliano A, Dellino M, Favilli A, D' Amato A, Nicoli P, Laganà AS, et al. Patients' Use of Virtual Reality Technology for Pain Reduction during Outpatient Hysteroscopy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2023 Nov;30(11):866-76.
7. Pelazas-Hernández JA, Varillas-Delgado D, González-Casado T, Cristóbal-Quevedo I, Alonso-Bermejo A, Ronchas-Martínez M, et al. The Effect of Virtual Reality on the Reduction of Pain in Women with an Indication for Outpatient Diagnostic Hysteroscopy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2023 Jun 1;12(11):3645.
8. Gambadauro P, Navaratnarajah R, Carli V. Anxiety at outpatient hysteroscopy. *Gynecol Surg*. 2015 May 13;12:189-96.

9. De Silva PM, Smith PP, Cooper NAM, Clark TJ. Outpatient Hysteroscopy: (Green-top Guideline no. 59). *BJOG*. 2024 Dec 1;131(13):86–110.
10. Buzzaccarini G, Alonso Pacheco L, Vitagliano A, Haimovich S, Chiantera V, Török P, et al. Pain Management during Office Hysteroscopy: An Evidence-Based Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 20;58(8):1132.
11. Ahmad G, Saluja S, O'Flynn H, Sorrentino A, Leach D, Watson A. Pain relief for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 5;(10):CD010051.
12. Moawad NS, Santamaria E, Johnson M, Shuster J. Cost-effectiveness of office hysteroscopy for abnormal uterine bleeding. *JSLs*. 2014;18(3).
13. De Silva PM, Carnegy A, Smith PP, Clark TJ. Vaginoscopy for office hysteroscopy: A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:278–85.
14. Cicinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: Review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(6):703–8.
15. Litta P, Cosmi E, Saccardi C, Esposito C, Rui R, Ambrosini G. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: Advantages and limits. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan 14;139(2):210–4.
16. De Franciscis P, Grauso F, Messalli EM, Schettino MT, Calagna G, Perino A, et al. Resectoscope versus small diameter hysteroscopy for endometrial polypectomy in patients with “unfavorable” cervix. *Minerva Ginecol*. 2017 Jun;69(3):239–244.
17. Pampalona JR, Bastos MD, Moreno GM, Pust AB, Montesdeoca GE, Guerra Garcia A, et al. A Comparison of Hysteroscopic Mechanical Tissue Removal With Bipolar Electrical Resection for the Management of Endometrial Polyps in an Ambulatory Care Setting: Preliminary Results. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Mar 1;22(3):439–45.
18. Clark T, Antoun L, Di Spiezio Sardo A, Tanos V, Huirne J, Bousma EW, Smith-Walker T, Saridogan E. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) Good Practice Recommendations on surgical techniques for Removal of Fibroids: Part 2 Hysteroscopic Myomectomy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2024;16(4):383–97.

19. Catena U, Campo R, Bolomini G, Moruzzi MC, Verdecchia V, Nardelli F, Romito I, Camolo F, La Manna V, Ianieri MM, Scambia G, Testa AC. New approach for T-shaped uterus: Metroplasty with resection of lateral fibromuscular tissue using a 15 Fr minirecetoscope. A step-by-step technique. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021;13(1):67-71.





POKROVITELJI

GEDEON RICHTER

ZLATI POKROVITELJ

ASTELLAS

SREBRNI POKROVITELJ

MEDIS

SREBRNI POKROVITELJ

MEDTRONIC in MM SURGICAL

BRONASTI POKROVITELJ

SALUS

BRONASTI POKROVITELJ

SWIXX BIOPHARMA

BRONASTI POKROVITELJ

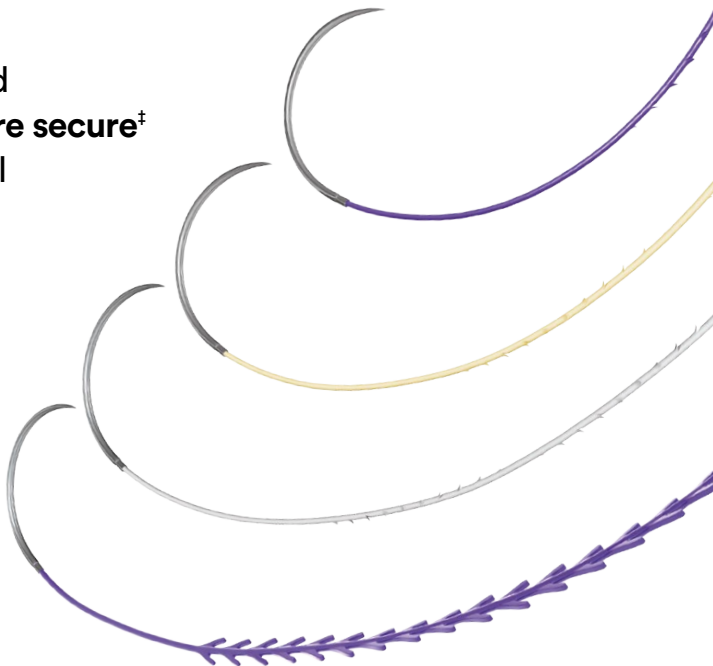
JOHNSON & JOHNSON

MINAMED

STRATAFIX™

STRATAFIX™ Knotless Tissue Control Device

STRATAFIX™ provided
stronger*, faster†, more secure‡
closure than traditional
suturing.¹⁻⁵



*Refers to STRATAFIX™ Symmetric PDS™ Plus Knotless Tissue Control Device only. Benchtop assessment using porcine fascia, greater maximum tissue holding strength compared to Looped PDS™ or VICRYL™ interrupted closures ($p < 0.05$). Pre-clinical test data are not necessarily indicative of clinical performance.

†Shorter closure time for STRATAFIX™ symmetric polydioxanone Plus compared to interrupted closure ($p < 0.001$); and STRATAFIX™ Spiral to VICRYL™ (first layer continuous closure, second layer interrupted closure, $p < 0.001$).

‡Benchtop testing in porcine tissue. STRATAFIX™ was better able to maintain optimal tissue approximation when damage to the closure device occurred. (STRATAFIX™ Spiral compared to MONOCRYL™ interrupted and continuous closure and STRATAFIX™ Symmetric PDS™ compared to PDS™ Plus continuous closure). Pre-clinical test data are not necessarily indicative of clinical performance.

ETHICON

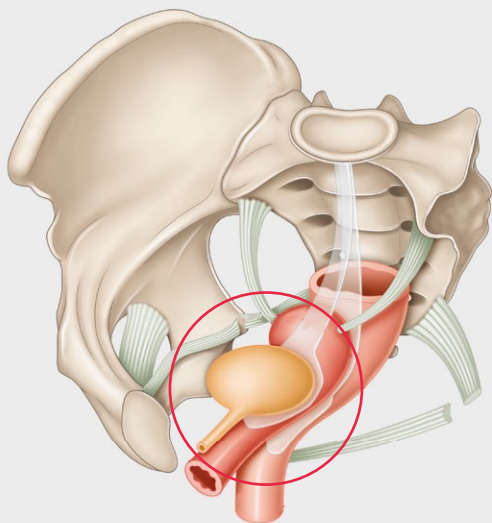
Johnson & Johnson SURGICAL TECHNOLOGIES

Reimagining how we heal™



Ifabond® Kirurško lepilo

Kirurško lepilo namenjeno za fiksacijo in hemostazo.



**Zanesljiva rešitev
za stabilno in varno
fiksacijo mrežice pri
sakrokolpopeksiji.**

Učinkovito. Natančno. Hitro.