

Dobroćudne bolesti maternice

Karan, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:828316>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Karan
DOBROĆUDNE BOLESTI MATERNICE
Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Karan
DOBROĆUDNE BOLESTI MATERNICE
Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: Alemka Brnčič – Fischer, doc. dr. sc.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 32 stranice i 22 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se prvenstveno svojoj mentorici, doc.dr.sc. Alemki Brnčić Fischer na suradnji i pomoći pri izradi diplomskog rada te na strpljenju koje je pokazala.

Također, zahvaljujem se svim svojim prijateljima, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih studiranje ne bi prošlo tako lako i zabavno.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojoj sestri i bratu, te svome dečku što su me uvijek podržavali.

I na kraju, najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem svojim roditeljima, koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve ovo što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.

Veliko HVALA svima!

SADRŽAJ

1. Uvod	1
2. Svrha rada	2
3. Anatomija maternice i građa stijenke	3
4. Etiologija i epidemiologija dobroćudnih bolesti maternice	4
5. Miomi.....	5
5.1. Etiologija	5
5.2. Patologija	6
5.3. Histologija	6
5.4. Klinička slika	7
5.5. Dijagnoza	9
5.6. Terapija	9
6. Hiperplazija endometrija	13
6.1. Etiologija	13
6.2. Patologija	13
6.3. Histologija	14
6.4. Klinička slika.....	15
6.5. Dijagnoza	15
6.6. Terapija	16
7. Polipi endometrija	17
7.1. Etiologija i epidemiologija	18
7.2. Patohistologija	19
7.3. Klinička slika.....	19
7.4. Dijagnoza	20

7.5. Terapija		22
8. Rasprava		24
9. Zaključak		26
10. Sažetak		27
11. Summary		28
12. Literatura		29
13. Životopis		32

1. Uvod

Miomi, hiperplazija endometrija i polipi najčešće su bolesti koje pogađaju maternicu. Iako tri naizgled različite bolesti, očituju se jako sličnom kliničkom slikom. Abnormalno krvarenje iz maternice javlja se kod sva tri tipa bolesti. Naravno uz neke razlike, miomi najčešće uzrokuju i deformaciju maternice dok polipi i hiperplazija ne uzrokuju. Zahvaljujući tome kod mioma se može javiti i bol kao posljedica pritiska maternice na okolne organe i tkiva. Polipi su česti uzrok krvarenja iz maternice (5,11,20). Hiperplazija je karakterizirana proliferacijom žljezdanog tkiva različitog oblika i veličine (11). Miomi su najčešći dobroćudni tumori koji se javljaju kod žena (5). Kod mioma učestalost je dosta velika. Javlja se u 12 do 25% zdravih žena i to češće kod crnkinja nego kod bjelkinja, a uzrok nastanka je nepoznat (2). Učestalost hiperplazije u SAD-u je 23/100 000 žena dok uzrok ove bolesti također nije u potpunosti jasan (3). Učestalost polipa je negdje između 7.8 i 35% žena reproduktivne dobi, a malignitet se može javiti u oko 13% svih endometrijskih polipa (4).

2. Svrha rada

Svrha ovog preglednog rada je prikaz i usporedba najučestalijih benignih bolesti maternice. Miomi, hiperplazija endometrija i polipi su osvrst ovog rada. Obrazložili smo na koje se načine dijagnosticiraju i liječe ove tri skupine bolesti.

3. Anatomija maternice i građa stjenke

Maternica je kruškoliki organ, koji je okrenut vrhom prema dolje. U tijelu maternice nalazi se trokutasta šupljina *cavum uteri*. Dijelovi maternice su, tijelo maternice (*corpus uteri*) i vrat maternice (*cervix uteri*). Između trupa i vrata nalazi se suženi dio (*isthmus uteri*), koji anatomski pripada trupu maternice, a funkcionalno vratu. Dno maternice (*fundus uteri*) je dio tijela maternice koji se nalazi izbočen iznad hvatišta jajovoda za maternicu. Rogovi maternice su dijelovi maternice na koje se vežu jajovodi. Stijenka maternice je građena od tri sloja: sluznica, mišićnica i peritonealna ovojnica. Sluznica trupa maternice – endometrij je sivoružičaste boje i glatka, a pokriva je jednoslojni cilindrični, djelomično trepetljikavi epitel. Vezivnih vlakana ima više u dubokom sloju sluznice gdje graniči sa mišićnicom. Bazilarni sloj (*zona basalis*) sačuvan je za vrijeme menstruacije. Znatno deblji površinski sloj (*zona functionalis*) se u potpunosti odbacuje. Mišićnica ili *myometrium* (*tunica muscularis*) debeli je sloj glatkih mišićnih vlakana. Vlakna se u povećaju tijekom trudnoće, postaju dosta deblja i do deset puta dulja. Pri tom procesu nastaju i nova vlakna. Za vrijeme poroda trudovima odnosno kontrakcijama *miometrija* smanjuje se šupljina maternice. Poslije poroda maternica se smanjuje postupno do otprilike iste veličine kao prije poroda. Peritonealna ovojnica ili *perimetrium* (*tunica serosa*) pričvršćena je čvrsto na *miometrij* (1).

4. Etiologija i epidemiologija dobroćudnih bolesti maternice

Miomi su najčešći dobroćudni tumori maternice. Građeni su u prvom redu od glatkih mišićnih stanica, a javljaju se u otprilike 12 do 25 % žena reproduktivne dobi i to 2 do 3 puta češće u crnkinja nego u bjelkinja. Uzrok nastanka je nepoznat, dok istraživanja pokazuju da nastaju proliferacijom glatkih mišićnih stanica. Javljaju se ulaskom žene u pubertet i rastu pod utjecajem hormona, a učestalost javljanja se smanjuje ulaskom žene u menopauzu. Najčešće se pojavljuju u grupacijama, a vrlo rijetko kao pojedinačni miom. Mogu biti od tvrde kamene konzistencije (kalcificirani miomi) pa sve do mekih kao npr. kod cistične degeneracije. Najčešće su opskrbljeni jednom većom krvnom žilom i nemaju pravu kapsulu već pseudokapsulu, te su oštro ograničeni od okolnog tkiva što omogućuje lako uklanjanje (2).

Hiperplazija endometrija se klasificira u: hiperplaziju simplex sa i bez atipije i hiperplaziju kompleks sa i bez atipije. Hiperplazija simplex odlikuje minimalnim žljezdanim nakupinama u endometriju i ima najmanji rizik za napredovanje u endometrijski karcinom. Hiperplazija kompleks je karakterizirana većim žljezdanim nakupinama u endometriju i srednjim rizikom za napredak u karcinom. Atipična hiperplazija je karakterizirana jako velikim brojem žljezdanih nakupina na endometriju i jako velikim rizikom napredovanja u karcinom endometrija.

Hiperplazija endometrija je jako učestala bolest koja se manifestira abnormalnim krvarenjem iz maternice. Veliki broj žena koja se javi sa endometrijskim krvarenjem upravo se klasificira kao hiperplazija endometrija. U SAD-u je učestalost 23/100 000. Uzrok ove bolesti nije potpuno jasan iako najčešće vodi do endometrijskog karcinoma (3). Polipi su vrlo učestali iako mnogi ne uzrokuju nikakve simptome. Njihova učestalost je između 7.8 i 35%. Malignitet se može javiti u oko 13% endometrijskih polipa. Endometrijski polipi su vrlo rijetki kod žena u dobi ispod 20 godina, a incidencija raste s porastom dobi pri čemu je najveća učestalost oko pedesete godine i smanjuje se ulaskom u menopauzu (4).

5. Miomi

Benigni lejomomi maternice su najčešći tumori zdjelice kod žena. Učestalost lejomoma je 1:100 dok je učestalost za lejomiosarkom 1:500. Zna se javiti i lejomom u kojem postoji jedan maligni čvor ali nedostaju drugi da bi bio potencijalno opasan. Druge varijante su klasificirane po njihovim multiplo-maligim potencijalima dok histološki i klinički ostaju identificirani kao benigni tumori. Postoji par rijetkih sindroma povezanih s lejomomima i lejomomi-nalik lezijama koji zahtijevaju diferencijaciju od običnih materničnih lejomoma. Klasifikacija ovih varijanti nastavlja evoluirati kako dobivamo više patofizioloških informacija. Definicija benignih i malignih lezija ovisi o njihovim histološkim karakteristikama. Neke karakteristike mogu ukazivati da je lezija maligna ili benigna, ali ne mogu potvrditi dijagnozu. Neke varijante uključuju tumore koje imaju van-materične lezije. To ne znači da se radi o malignom tumoru ako je histologija tumora benigna. Neke varijante tumora imaju histološke karakteristike koje ih čine teško prepoznatljivim kao maligne ili benigne tumore. Svrstava ih se u tumore nepoznatog malignog potencijala. Vrste mioma po histologiji su: mitotički aktivni lejomomi, miksoidni lejomomi, epiteloidni lejomomi, atipični lejomomi, hemoragični celularni lejomomi, vaskularni lejomomi i dobroćudni metastazirajući miomi (2,5).

5.1. Etiologija

Etiologija mioma ovisi o ciklusima hormona estrogena i progesterona. Iako je rast mioma direktno povezan sa steroidima reproduktivnih organa ovi hormoni nisu uvijek neophodno povezani s nastankom tumora. Miomi se ne pojavljuju kod žena prije puberteta, ali su vrlo učestali kod adolescenata. Klinički se pojavljuju u 12 do 25% žena u reproduktivnoj dobi i uočeni su u 80% histerektomiranih žena (6).

5.2. Patologija

Miomi su oštro ograničeni nekapsulirani čvorići okruglog oblika. Bjelkasti su na presjeku imaju vrtložnu strukturu i čvrste su konzistencije. Češće su multipli nego pojedinačni i različito su smješteni u maternici. Dije se ovisno o smještaju u maternici. Submukozni rastu prema materijstu i uglavnom uzrokuju nepravilna krvarenja iz maternice. Najčešće su smješteni intramuralno i zbog toga maternica ima nepravilan oblik. Subserozni miomi se mogu odcijepiti od primarne lokalizacije i smjestiti negdje drugdje u zid zdjelice te se nazivaju parazitski ili migrirajući miomi. Mogu rasti i između dva sloja širokog ligamenta te se tada nazivaju intraligamentarni miomi. Na taj način mogu pritiskati okolne žile ili mokraćovode (2)

5.3. Histologija

Lejomomi se po histološkoj građi sastoje od vrtložno isprepletenih snopova glatkomišićnih stanica s eozinofilnim, fibrilarnim citoplazmama. Imaju više stanica od okolnoga miometrija s više vezivnog tkiva pa ih se naziva i fibromiomima. Ponekad zna biti povećana mitotička aktivnost, ali ona nikad nije tako velika kao u lejomiosarkoma. Postoje miomi s posebnom histološkom slikom a različiti su od lejomiosarkoma. Mitotički aktivni lejomiom – obično se javlja kod žena u premenopauzi i imaju nešto viši broj mitoza nego obični lejomiom. Pet i više mitoza na deset uzastopnih vidnih polja. Miksoidni lejomiom – želatinoznog je izgleda i mekane konzistencije. Neki od ovih mioma imaju zloćudni tok pa je potreban oprez. Epiteloidni lejomiom – najčešće su tri različita entiteta unutar jednog tumora, makroskopski su mekši od običnog lejomiona. Nalaze se na svim dijelovima maternice promjera oko 7 cm. Atipični lejomiom – tumor je dobroćudan iako ga je vrlo teško razlikovati od lejomiosarkoma, a osnovna razlika je što kod atipičnog mitoza nikad ne prelazi 5 mitoza na 10 uzastopnih

vidnih polja velikog mikroskopskog povećanja (2,5). Internacionalna federacija ginekologije i obstetricije (FIGO) je predložila slijedeću klasifikaciju mioma:

Submukozni miomi (FIGO tip 0,1,2) - ovi miomi nastaju od miometrijskih stanica koje se nalaze odmah ispod endometrija. Ove neoplazme prodiru u materičnu šupljinu. Težina ovog prodiranja je opisana u FIGO i klinički je važna za prognozu histeroskopske miomektomije.. Tip 0 je kompletno unutar materične šupljine, tip 1 ima manje od 50% svoje tjelesne mase unutar stijenke maternice, a tip 2 je sa više od 50% tjelesne mase unutar stijenke maternice. Tipovi 0 i 1 se mogu ukloniti histeroskopijom dok je tip 2 vrlo teško otkloniti na taj način u jednom aktu.

Intramuralni miomi (FIGO tip 3,4,5) – ove vrste leiomioma se razvijaju unutar stijenke maternice. Mogu se povećati toliko da uzrokuju izobličenje maternične šupljine ili serozne površine. Neki miomi mogu biti transmuralni i protezati se od serozne do mukozne površine (6).

- Subserozni miomi (FIGO tip 6,7) – ovi miomi nastaju iz miometrija i prodiru u seroznu površinu maternice. Mogu imati široku bazu. Također mogu biti smješteni intraligamentarno.
- Cervikalni miom (FIGO tip 8) – ovi miomi su smješteni u cerviksu, a ne u maternici (6).

5.4. Klinička slika

- Simptomi koji ukazuju na miome maternice mogu se podijeliti u tri skupine:
- Teško ili produljeno krvarenje
- Bolovi i pritisak u zdjelici
- Disfunkcija maternice kao reproduktivnog organa

Većina mioma su mali i prolaze asimptomatski. Velik broj žena kojima je otkriven miom u određenoj životnoj dobi imaju značajne probleme koji utječu na kvalitetu života. Simptomi su najčešće povezani s brojem, veličinom i lokalizacijom neoplazmi. Miomi se mogu pojaviti kao pojedinačni ili više tumora u skupini. Mogu varirati u veličini od mikroskopskih do veličine desetaka centimetara. Veličina miomatozne maternice se prati u menstrualnim tjednima slično kao kod trudnoće. Kao primjer možemo navesti 20 – tjednu miomatoznu maternicu i često je praćena obilnim menstruacijama, pojačanim bolovima i osjećajem ispunjene maternice kao kod trudnoće (6).

Teško ili produljeno krvarenje – teško ili produljeno krvarenje je tipičan uzorak krvarenja kod mioma i najčešći je fibroidni simptom. Krvarenje uslijed ciklusa između menstruacija i postmenopauzno krvarenje nisu tipični simptomi mioma. Treba ih se istražiti u detalje kako bi se uklonila sumnja na patološki proces endometrija. Količina i stupanj krvarenja uglavnom su određeni položajem mioma u maternici. Veličina mioma je druga po važnosti. Submukozni miomi koji prodiru u materničnu šupljinu (FIGO 0 i 1) su najčešće odgovorni za značajno krvarenje (6).

Bolovi i pritisak u zdjelici – miomatozna maternica je nepravilnog oblika u odnosu na maternicu u trudnoći. Mogu se javiti specifični simptomi u odnosu na pritisak koji miom vrši na određenoj lokaciji. Kao primjer, teškoće kod pražnjenja mjehura ili kompletna opstrukcija mokraćnih putova (gigantski miomi) često su povezani s miomima. Simptomi nastaju kada prednje smješteni miom pritišće direktno na mjehur ili stražnje postavljeni miom potiskuje kompletnu maternicu prema naprijed. Na svu sreću ureteralna kompresija koja dovodi do hidronefroze je vrlo rijetka. Miomi koji pritišću na rektum mogu uzrokovati konstipaciju. Znatno povećana maternica ponekad može pritiskati donju šuplju venu i na taj način povećati rizik tromboembolije (6).

Reproduktivna disfunkcija – miomi koji uzrokuju promjenu izgleda maternice na taj način uzrokuju teškoće u začeću trudnoće ili pojačan rizik za pobačaj. Miomi su odgovorni i za probleme u trudnoći kao što su ljuštenje posteljice, manji rast fetusa i rođenje prije termina (6)

5.5. Dijagnoza

Miomi se najčešće otkrivaju pri redovnim ginekološkim pregledima. Obično se sumnja potvrdi ultrazvukom. Kada se obavlja bimanualni pregled obično se palpira povećana nepravilna masa u maternici. Potom se zabilježi veličina, pomičnost i oblik te mase. Kad se radi o sumnji na miom, histeroskopija je korisna kako bi se to i potvrdilo. Koriste se još i magnetna rezonanca i histerosalpinografija. Magnetna rezonanca je najbolja za otkrivanje veličine smještaja i oblika mioma. Nažalost pošto je jako skupa pretraga radi se samo kod komplikacija ili kirurških priprema (6).

5.6. Terapija

Postoje tri vrste terapije mioma, a to su medikamentozna terapija, kirurška terapija i laparaskopsko uklanjanje mioma.

Medikamentozna terapija – s obzirom na velik broj mioma u današnje vrijeme možemo sa sigurnošću reći da su terapije poput kontraceptiva i lijekova za uspostavljanje normalnog ciklusa menstruacije direktno odgovorne za to. Podaci ukazuju na to da je znatan broj žena pod utjecajem lijekova osjetilo olakšanje simptoma. Najčešće kod žena koje su imale problema s obilnim krvarenjem. Općenito oko 75% žena osjeti olakšanje unutar jedne godine od početka uzimanja terapije ali dugoročno ima visok postotak neuspjeha (7). Neka istraživanja ukazuju

da se oko 60% žena na medikamentoznoj terapiji podvrgnulo operativnom zahvatu nakon dvije godine (7). Kod hormonalne terapije najčešće se primjenjuju kontraceptivi koji se pripisuju da normaliziraju količinu krvarenja. Međutim nisu baš toliko efikasni za liječenje mioma. Ovi lijekovi se najčešće koriste kod žena sa obilnim menstrualnim krvarenjima. Lijekovi koji se koriste su: estrogen-progestin kontraceptivi, intrauterini levonorgestrel otpuštajući sistem, progestinski implantati, injekcije i pilule, gonadotropin oslobađajući hormon, gonadotropno oslobađajući antagonist, mifepristone, raloxifene te najnoviji lijek ulipristal acetat (ESMYA)(7).

Ulipristal acetat – lijek je modulator progesteronskog receptora koji inhibira ovulaciju, a ima jako malo utjecaja na koncentraciju estradiola u serumu. Lijek se primjenjuje u preoperativnom liječenju u periodu od 3 mjeseca. Najčešće doze koje se primjenjuju su 5 do 10mg dnevno. Provedena istraživanja ukazuju na povlačenje simptoma krvarenja u čak 90% žena (7).

Kirurško liječenje mioma – ovo liječenje je još uvijek vodeće kod terapije mioma. Histerektomija je krajnja metoda koja se provodi samo u najneophodnijim slučajevima, a alternative su miomektomije raznim tehnikama: endometrijsko ljuštenje, embolizacija arterije u maternici, ultrasonična operacija vođena MR-om, mioliza te najnovije je laparaskopsko uklanjanje mioma (7).

Indikacije za kirurško liječenje su slijedeće :

- obilna krvarenja iz maternice bez odgovora na hormonsku terapiju
- kronična bol s jakom dismenorejom ili napetost i bol u donjem djelu trbuha
- akutna bol kao posljedica torzije peteljke mioma
- bol kod rađajućeg mioma

- nagli rast mioma kod žene u reproduktivnoj dobi kako bi se isključio sarkom
- ukoliko je miom jedini razlog neplodnosti
- povećanje maternice s kompresijom ostalih organa male zdjelice (2)

Histerektomija se preporuča u sljedećim slučajevima:

kod žena koje imaju akutno krvarenje koje ne odgovara na terapiju drugim metodama

kod žena koje su obavile svoje porođaje i ne razmišljaju o ponovnom začeću, a imaju povećan rizik za druge bolesti

žene koje su već bezuspješno obavile minimalno invazivne metode liječenja

žene koje su obavile porođaje i imaju značajne simptome a žele ih se riješiti (7)

Miomi su najčešći uzrok histerektomije. Oko 30% bjelkinja i 50% crnkinja u kojih su provedene histerektomije miomi su bili razlog tome. Rizik za histerektomiju kod mioma u bjelkinja u dobi između 25 i 45 godina je 7% dok je u crnkinja iste populacijske dobi 20% (7).

Miomektomija je opcija kod žena koje nisu završile s porođajima ili jednostavno žele zadržati svoju maternicu. Iako je ovo učinkovita metoda kod krvarenja i pritiska u zdjelici postoji mogućnost da će se razviti još mioma iz novih klonova abnormalnih miocita. Dok se klasična metoda uklanjanja subseroznih i intramuralnih mioma izvodila laparatomskim rezom danas se sve više prelazi na novu laparaskopsku metodu (7).

Laparaskopska metoda liječenja predstavlja najmanje invazivnu metodu za mnoge ginekološke postupke. Miomektomija se može izvesti laparaskopski kod određenih žena. Druge laparaskopske metode se razvijaju za liječenje lejomiona uključujući i arterijsku okluziju i miolizu, ali se ne upotrebljavaju toliko često (8). Laparaskopska metoda se

primarno izvodi za uklanjanje intramuralnih ili subseroznih mioma. Kandidatkinje za ovu metodu liječenja su: žene sa simptomatskim miomima maternice, žene koje imaju odgovarajući broj, veličinu i smještaj mioma za sigurno laparaskopsko uklanjanje i žene kod kojih se ne može izvesti histeroskopska miomektomija (8). Laparaskopska metoda u usporedbi s otvorenom miomektomijom pruža manji broj smrtnih ishoda i kraće vrijeme oporavka (8).

6. Hiperplazija endometrija

Hiperplazija endometrija je karakterizirana proliferacijom žlijezda endometrija i strome. Endometrijske žlijezde su nepravilnog oblika i veličine (9). Estrogeni potiču mitotički rast endometrija dok ga progesteron smanjuje (2,9). Pretile postmenopauzalne i perimenopauzalne žene s policističnim sindromom jajnika predstavljaju dvije visokorizične grupe. Većina ovih pacijentica dolaze sa obilnim krvarenjem iz maternice (10).

6.1. Etiologija

Najčešći uzrok hiperplazije su anovulacijski ciklusi. Također može nastati i zbog pojačane endogene sinteze ili primjene estrogena izvana. U reproduktivnih žena najčešći uzrok je anovulacijski ciklus i sindrom policističnih jajnika. Sindrom policističnih jajnika uzrokuje kronične anovulacije te produljenim djelovanjem estrogena uzrokuje hiperplaziju. Rizik od nastanka karcinoma endometrija je tri puta veći u žena sa policističnim jajnicima nego u zdravoj populaciji (2). Kora nadbubrežne žlijezde je važna za ove hormone pa hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde može uzrokovati hiperplaziju endometrija. Žene u postmenopauzi nemaju dovoljno progesterona koji bi djelovao suprotno estrogenu pa iz tog razloga estrogeni iz bilo kojeg izvora mogu uzrokovati razne stupnjeve hiperplazije i karcinoma endometrija. Kod žena koje koriste samo estrogen kao hormonsku nadomjesnu terapiju rizik od hiperplazije endometrija se povećava čak 4 do 8 puta (2).

6.2. Patologija

Hiperplazija endometrija se patološki klasificira ovisno o strukturnim i citološkim promjenama te njihovom malignom potencijalu. Hiperplazije se dijele s obzirom na arhitektoničke, nuklearne i citoplazmatske promjene. Dije se na hiperplazije bez atipija (simplex) i hiperplazije s atipijama (complex). Kod hiperplazije simplex nema značajnog

nagomilavanja žlijezda dok kod complex ima (2). Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dijelimo ih na:

- Hyperplazia simplex – uvećane dijelom cistično proširene žlijezde. Epitel je pravilan, pseudostratificiran, uredne polarizacije jezgara, stroma je obilna i celularna.
- Hyperplasia complex (adenomatoides) – umnožene žlijezde oko kojih je vrlo malo strome. Mitotička aktivnost pojačana, ali bez atipija u epitelu. Žlijezde su izvijugane, nepravilnih oblika s više papilarnih tvorbi u lumenu.
- Hyperplasia simplex atypica – bez arhitektoničkih promjena, nema umnožavanja žlijezda i stroma je obilna. Jezgre su krupnije, nepravilnog oblika i polaritet je poremećen.
- Hyperplasia complex atypica – histološki dolazi do promjene arhitekture kao i u hiperplaziji complex (2).

6.3. Histologija

Hiperplazija endometrija je karakterizirana proliferacijom endometrijskih žlijezda. Kao rezultat javlja se veći omjer žlijezda u odnosu na stromu nego kod normalnog endometrija. Proliferirajuće žlijezde variraju u veličini i obliku, a stanice mogu imati citološku atipiju. Neke od ovih lezija pokazuju potencijal za karcinom endometrija (9). Tijekom normalnog menstrualnog ciklusa, proliferativni endometrij je dio folikularnog ciklusa, a ekskretorni endometrij dio luteinskog ciklusa. Normalni proliferativni endometrij ne pokazuje povećani broj žlijezda u stromi. Omjer je 50% i više žlijezda u odnosu na stromu. U fazi normalnog ekskretornog endometrija omjer je obično manji od 50% žlijezda na stromu. Iako se čini da su žlijezde prenapučene, one su jako dobro organizirane, stanice imaju prostora i nisu mitotički aktivne (11).

6.4. Klinička slika

Hiperplazija endometrija klinički se očituje abnormalnim krvarenjem iz maternice (2,11). Povremeno kod žena koje nemaju abnormalno krvarenje nađe se abnormalni nalaz citologije (11). Svako krvarenje u postmenopauzi zahtjeva detaljnu obradu kako bi se isključili različiti stupnjevi hiperplazije endometrija i karcinom endometrija (2). Izraženo u postocima najčešći uzroci krvarenja kod žena u peri i postmenopauzi su: polipi endometrija 2 do 12 %, hiperplazija 5 do 10%, hormonsko nadomjesno liječenje 15 do 25%, karcinom endometrija oko 10% i vrlo rijetko sarkom (2).

6.5. Dijagnoza

Dijagnoza endometrijske hiperplazije se donosi na temelju učinjene endometrijske biopsije, uzorka kiretaže ili pak uzorak uzet iz histerektomije. Diferencijalna dijagnoza uključuje druga stanja koja se prezentiraju abnormalnim krvarenjem iz maternice. Žene kod kojih je došlo do krvarenja prvo se trebaju pregledati kako bi se stvarno utvrdilo da je krvarenje iz maternice, a ne iz nekog drugog dijela urogenitalnog trakta (11). U slučaju da uzorak biopsije nema dovoljno endometrijskih stanica uzorak se treba ponovo uzeti. Ako dvije biopsije za redom ne budu dovoljne onda se radi dilatacija i kiretaža. Cervikalna stenoza je najčešći uzrok neuspjele biopsije (11). Ukoliko se krvarenje nastavi i nakon negativne evaluacije rezultata uzorak se obično ponavlja nakon tri do šest mjeseci. Abnormalno krvarenje iz maternice može se javiti i zbog drugih uzroka. Trebalo bi napraviti transvaginalni ultrazvuk, sonohisterografiju ili dijagnostičku histeroskopiju kako bi se isključile druge lezije kao što su miomi ili polipi (11).

6.6. Terapija

Terapija hiperplazije odvija se na dva nivoa. Jedan je kirurški, histerektomija koja se svakako preporuča ženama iznad 40., a koje su završile sa rađanjem. Drugi nivo je liječenje medikamentima koji se primjenjuje na žene ispod 40 godina da bi se sačuvala mogućnost ponovne trudnoće (2,10). U oba slučaja neophodno je učiniti prije liječenja ekplorativnu kiretažu kako bismo dobili adekvatan materijal za patohistološku analizu. Medikamentozna hormonalna terapija se odvija davanjem jednog od sljedećih lijekova: progestin, estrogen-progestin kontraceptiv i mikro progesteron. Također se može izazvati indukcijska ovulacija jer ona izaziva lučenje progestina (10).

Progestin – ova terapija djeluje na način da utječe na aktivaciju progesteronskih receptora i tako izaziva povlačenje hiperplazije. Ovaj način liječenja se primjenjuje kod hiperplazije bez atipije. Izloženost progestinima uzrokuje smanjenje estrogenskih i progestrenskih receptora, te aktivira hidroksilazu enzima koji pretvaraju estradiol u njegov manje aktivan metabolit estron (12).

Estrogen-progestin kontraceptivi – ovo je posebno dobra opcija kod žena koje ujedno žele zaštitu od neželjene trudnoće(10).

Mikro progesteron – primjenjuje se 100 do 200 mg u obliku vaginalne kreme. Studija je pokazala da upotreba ovog oblika terapije od 10. do 25. dana menstrualnog ciklusa tijekom tri do šest mjeseci rezultira povlačenjem hiperplazije bez atipije. 91% žena je izliječeno a relaps je doživjelo 6% njih 6 mjeseci poslije tretmana (13).

7. Polipi endometrija

Polipi su dobroćudni tumori koji najčešće ne izazivaju smetnje. Mogu se djelomično ili u potpunosti stvarati iz endometrija. Imaju niski potencijal za transformaciju u zloćudne tumore. Većina polipa sastoji se od nezrelog endometrija s iregularnim žlijezdama koje slabo reagiraju na progesteron. Polip je klinički pojam za bilo koju strukturu koja viri iz implantiranog prostora u odnosu na susjedne površine. Manifestiraju se abnormalnim krvarenjem iz maternice najčešće tijekom reproduktivnog razdoblja žene (2). U nekim slučajevima mogu biti i uzrok neplodnosti.. Iako su dosta učestaliji postmenopauzalno većina njih je asimptomatska, dok se jedna trećina svih polipa povezuje s abnormalnim krvarenjem. Pojavljuju se kao žarišna hiperplazija dok je susjedni endometrij uglavnom atrofičan. Najčešće nisu povezani s visokim količinama estrogena, ali postmenopauzalno su estrogenski i progesteronski receptori prisutni u velikim količinama u žljezdanom epitelu polipa. U stromi polipa se nalazi manja količina progesteronskih receptora (2). Rizik za karcinom endometrija nije jednak riziku za zloćudnu transformaciju polipa, te vrlo rijetko iz polipa nastaje zloćudan tumor. Polipi uglavnom pokazuju jednostavnu hiperplaziju. Učestalost zloćudnih tumora povezanih s polipima u provedenom istraživanju kod žena s abnormalnim krvarenjem je 0,5 do 3.2%. U oko 25% slučajeva endometrijskih polipa dogodi se da se spontano povuku tijekom jedne godine. Polipi koji su manji od 10mm imaju veću incidenciju spontanog povlačenja pogotovo ako nemaju središnje hranidbene krvne žile. Polipi često prolaze i kao neprepoznati kad su vrlo mali (14). Polipi se javljaju u 2 do 36% postmenopauzalnih žena koje koriste tamoksifen. Polipi koji se javljaju kod ovih žena mogu biti jako veliki, čak veći od 2cm. Može ih biti više, a mogu i pokazivati molekularne promjene zahvaljujući tamoksifenu. Kod žena koje imaju karcinom dojke, a kao lijek im se daje tamoksifen incidencija polipa je bila 2.1%, dok kod žena koje su se liječile raloksifenom ta incidencija je bila svega 0.6% (15).

7.1. Etiologija i epidemiologija

Polipi su jako učestali između 7,8 i 35% žena ih imaju. Mnogi polipi prolaze asimptomatski. Žene koje se liječe tamoksifenom imaju čak 30 do 60% više šansi za razvoj polipa od zdravih žena. Uzimanje kontracepcije bazirane na progesteronu uvelike smanjuje rizik. Otprilike 13% svih polipa prelaze u zloćudne tumore. Rizik kod premenopauzalnih žena je jako nizak, a povećava se sa dobi. Postoji više rizičnih čimbenika koji potpomažu pretvorbu polipa u zloćudnu novotvorinu kao što su: pretilost, dijabetes, nekontrolirana hipertenzija i korištenje tamoksifena (14). Bliski odnos polipa s okolnim endometrijem pokazuju način kako proliferiraju i kako izražavaju regulatorne proteine apoptoze. Uzrok nastanka polipa i dalje je nejasan. Najčešće ih se slučajno otkrije tijekom ultrazvuka zdjelice iz nekog drugog nevezanog razloga. Otprilike jedna četvrtina pre i postmenopauzalnih žena ima polipe. Dosta su rijetki kod žena mlađih od dvadeset godina. Vrhunac razvoja polipa je negdje kada žena navrší između 40. i 50. godina života. Kod 10% žena otkriju se tek kada se napravi obdukcija (16). Uzrok nastanka polipa povezan je sa estrogenom stimulacijom. Nije poznato što točno neke žene čini osjetljivim na formiranje polipa, ali se vjeruje da je to dugotrajna izloženost estrogenu. Postoji veza između korištenja tamoksifena i razvoja polipa, vjerojatno zbog estrogenog djelovanja tamoksifena na endometrij. Većina polipa nastaje iz fundusa maternice. Glikodelin koji je angiogenski faktor i igra ulogu u stvaranju polipa nađen je u plazmi žena koje imaju polipe (17).

7.2. Patohistologija

Maternica je uglavnom građena od mišića. Unutrašnji sloj maternice građen je od spužvastog tkiva koji raste i ljušti se tijekom menstruacijskog ciklusa. Menstrualno krvarenje je rezultat ljuštenja tog sloja i događa se ukoliko žena ne ostane trudna. Pod utjecajem estrogena sluznica se potom opet obnavlja. Polipi nastaju tako što se okolna stijenka endometrija previše zadeblja. Izgledaju poput stabla. Vise na peteljci i strše u maternicu. Veličinom su mali do dva centimetra pa najčešće ne uzrokuju nikakve simptome. Simptomi se manifestiraju pojačanim krvarenjem tijekom menstruacije, krvarenjem između menstruacije i točkastim krvarenjem nakon spolnog odnosa. Ove smetnje se javljaju jer polipi vise na peteljci te podražuju tkivo koje oštećuju i izlažu male žile koje krvare. Endometrijski polip definira se kao pojam polipoidne formacije koja se djelomično ili potpuno stvara iz endometrija (18). Struktura polipa sastoji se od žljezdanog tkiva i strome. Razlikuje se radi li se o funkcionalnom ili nefunkcionalnom epitelu. Histološki im se prepoznaje vlaknasta stroma i debela stijenka krvnih žila. Polipi su najčešće obloženi normalnim ili atrofičnim žljezdanim epitelom. Ove histološke značajke polipa omogućuju klasifikaciju polipa na funkcionalne, atrofične i hiperplastične. Međutim ova klasifikacija ne utječe na simptome ili liječenje žena (18).

7.3. Klinička slika

Povezanost između mioma, polipa, polipa vrata maternice i endometrioze te drugih benignih bolesti postoji. Postoje podaci koji sugeriraju da žene koje koriste hormonsku terapiju imaju veću prevalenciju razvoja polipa. Poznato je da progesteron, koji inače ima antiestrogensko djelovanje smanjuje prevalenciju javljanja polipa. Kod većine žena s polipima prisutno je abnormalno krvarenje iz maternice slično kao i kod hiperplazije endometrija. Polipi se nalaze u 10 do 40% žena s predmenopauzalnim krvarenjem. Simptomi ovise o broju, veličini i

smještaju polipa (19). Mnogi polipi su asimptomatski i otkrivaju se tijekom pregleda za neplodnost, pronalaskom endometrijskih stanica tijekom citologije ili pak kao slučajni pronalazak tijekom snimanja zdjelice i histeroskopije. Kod nekih žena polipi prolabiraju kroz maternično ušće pa su uočljivi tijekom normalnog ginekološkog pregleda (20). Abnormalno krvarenje iz maternice se javlja u čak 64 do 88% žena s polipima. Krvarenje uzrokovano polipima se klasificira po FIGO klasifikaciji. Krvarenje između menstruacijskog ciklusa je isto tako čest simptom kod žena s polipima. Krvi bude jako malo ili se javlja kao točkasto krvarenje (20).

7.4. Dijagnoza

Dijagnostika otkrivanja polipa zahtjeva detaljan pregled unutrašnjosti maternice. Polipi se otkrivaju ultrazvukom i sonogramom.. Mogu se otkriti sonohisterogramom nakon nekoliko umetnutih kapi sterilne vode jer voda razmakne unutrašnje stijenke maternice i liječniku omogućuje detaljan uvid (19). U današnje vrijeme trodimenzionalni ultrazvuk omogućuje potpun i jasan prikaz polipa unutar šupljine maternice (19,14).

Citološka dijagnostika – uzimanje uzoraka za citologiju može biti izravno i neizravno. Izravno se direktno ulazi u šupljinu maternice i napravi se aspiracija ili četkanje, dok se neizravno uzima spontanom deskvamacijom (vaginalno-cervikalni-endocervikalni obrisak i aspiracija). Dosta čimbenika utječe na izgled stanica u citološkom uzorku kao što su: mjesto porijekla stanica, utjecaj hormona, metoda uzimanja i tehnička priprema uzorka. Ukoliko se u premenopauzi, postmenopauzi i 12. dan nakon menstruacijskog ciklusa u vaginalno-cervikalnom-endocervikalnom uzorku nađu endometrijske stanice nalaz se smatra abnormalnim (21).

Ultrazvučna dijagnostika – danas je dosta raširena metoda pregleda i prihvaćen je kao primarno sredstvo za analizu maternice i adneksa. Transvaginalni ultrazvuk polipe prikazuje kao žarišne ili difuzne promjene endometrija. Može se poboljšati osjetljivost ultrazvuka na polipe umetanjem manje količine negativnog kontrasta u šupljinu maternice. Na taj način polipi su bolje vidljivi. Ova metoda pregleda je malo nezgodna jer se i miomi vide skoro na isti način pa je teško razlikovati. Transvaginalna ultrasonografija tijekom proliferativne faze menstrualnog ciklusa pruža najpouzdanije rezultate. Ovo je bolja metoda za dijagnostiku od histeroskopski vođene biopsije (21).

Frakcionirana kiretaža – ova metoda je dobra za dijagnostiku karcinoma endometrija, dok za polipe nije baš toliko pouzdana. Dijagnozu karcinoma endometrija je moguće postaviti jedino patohistološkim pregledom sluznice maternice. Ovaj postupak se izvodi u lokalnoj, a ponekad i općoj anesteziji. Postupak se izvodi tako da se kohleom učini ekskohleacija endocerviksa, te nakon toga se dilatira cervikalni kanal i postruže se čitava šupljina maternice. Uzorci se potom odvojeno šalju na analizu. Frakcionirana kiretaža se ponekad mora nadopuniti i drugim metodama pregleda (21).

Histerosalpingografija – dijagnostički test pri kojem se koristi boja pod tlakom za prikaz maternice i jajovoda. Dobar način za prikaz polipa u maternici, ali zbog nelagode koju pruža ženama ima ograničenu upotrebu. Ginekolozi su dobro uvježbani za korištenje histeroskopa. Malom se cjevčicom sa svjetlom ulazi kroz rodnicu u maternicu te se obavi pregled iznutra. U ambulantama se koriste mali tubusi ali kod odstranjivanja većih polipa trebaju se koristiti veliki tubusi koji zahtijevaju zahvat u bolnici (19).

Trodimenzijska kontrastna sonohisterografija – pojavom ove metode omogućuje se detaljan pregled svih mjesta nedostupnih za dvodimenzijski ultrazvuk. Točnost ove metode može se mjeriti s točnošću histerosalpingografije, što ovu metodu čini jako pouzdanom. Postoji i

pregled kojim se infuzira fiziološka otopina u maternicu te se kombinacijom ovih dviju tehnika poboljšava točnost. Pritom omogućujući određivanje točne lokalizacije promjena unutar maternice, a promjene se prikazuju u obliku trodimenzionalne praznine u kontrastu (22).

Ostale pretrage – tu spadaju RTG, CT i MRI. Dosta su korisne pretrage u prioperacijskoj procjeni stanja i raširenosti bolesti. Magnetska rezonanca je dobra pretraga za identifikaciju polipa ali zbog skupoće pretrage rijetko je se kada koristi (21).

7.5. Terapija

Simptomatski endometrijski polipi trebali bi biti uklonjeni kod svih žena. Cilj polipektomije je ujedno uklanjanje simptoma koji izazivaju nelagodu kao i mogućnost utvrđivanja maligniteta polipa. Simptomatski polipi češće prelaze u maligni oblik pa ih je stoga bolje odstraniti. Asimptomatski polipi se uklanjaju ovisno o njihovom riziku i potencijalu za malignitet. Također ih se uklanja ako su odgovorni za neplodnost. Uglavnom se preporuča uklanjanje asimptomatskih kod žena koje su u premenopauzalnoj dobi (20). Polipektomija se provodi u asimptomatskih žena ukoliko je:

- Polip veći od 1,5centimetara u dijametru
- Više polipa lokaliziranih po maternici
- Polip prolapsirao kroz cerviks
- Izazvao neplodnost

Višestruki i prolabirani polipi nemaju šanse za povlačenje, a imaju veliku šansu da postanu simptomatski. Prolabirani polipi se relativno lako uklanjaju bez potrebe za hospitalizacijom (20). Većina liječnika obavljaju polipektomiju kod neplodnih žena iako nema dovoljno podataka. Za žene u postmenopauzi se preporuča uklanjanje svih polipa. Rizik za malignitet u

ovih žena je vrlo visok a rizik za komplikacije polipektomije je vrlo nizak. U rijetkim slučajevima endometrijski polipi se vrata nakon uklanjanja. U tim slučajevima treba se obaviti višestruko uklanjanje u ponovljenim procedurama. Ljuštenje endometrija je također metoda izbora za žene koje su završile s rađanjem. Jedna opcija liječenja polipa je i unutarmaterični uređaj za otpuštanje levonorgestrela. Ova metoda se pokazala jako učinkovitom kod žena koje se liječe tamoksifenom. Žene na terapiji tamoksifenom pokazuju da upotreba ove metode otpuštanjem svega 20 mikrograma dnevno uvelike smanjuje nastanak polipa. Potrebna su detaljnija istraživanja kako bi se ustanovilo smanjuje li i rizik za malignom i nastanak endometrijskog karcinoma (20). Polipektomija pod vodstvom histeroskopa je liječenje izbora za većinu endometrijskih polipa. Vizualizacija histeroskopom je preferirana metoda jer se slijepom kiretažom može promašiti većina malih polipa. Neki kirurzi odrede mjesto polipa histeroskopijom pa onda obave kiretažu na slijepo u tom području. Preporuča se naknadna histeroskopija da se ustanovi sigurno uklanjanje. Za simptomatske žene polipektomija osigurava poboljšanje simptoma u čak 75 do 100% slučajeva. Komplikacije tijekom histeroskopije su rijetke, a slične su kao i kod drugih histeroskopskih zahvata (20). Endometrijski polip rijetko prolapsira kroz cerviks i onda ga se može ukloniti vaginalno. Žene koje uklanjaju prolapsirani polip bez dilatacije cerviksa ili vizualizacije trebaju se savjetovati o povratku istog. Rizik ponovnog nastanka ove vrste polipa je uglavnom nepoznat (20).

8. Rasprava

Miomi su dobroćudni tumori koji vrlo rijetko napreduju u maligne sarkome. Mogu se naći kao pojedinačni tumori ili u grupacijama. Mogu se naći i van-materično no to ne znači da je u pitanju maligni tumor ako je histologija benigna. Klasifikacija mioma odvija se prema internacionalnoj federaciji ginekologije i obstetricije i to na FIGO 0,1,2, FIGO 3,4,5, FIGO 6,7 i FIGO 8. Najčešće se prezentiraju abnormalnim krvarenjem iz maternice, ali se isto tako može javiti bol uslijed miomatozne deformirane maternice koja pritišće okolne organe i tkiva. Dijagnostika mioma odvija se najčešće uz pomoć ultrazvuka. Kao dodatne metode mogu se koristiti i histeroskopija te MRI. MRI se dosta rijetko koristi zbog svoje skupoće, iznimke su prijeoperacijske pripreme kod kojih je dobro znati točnu veličinu i smještaj mioma. Miome možemo liječiti sa lijekovima, kirurški i laparaskopski. Kod lijekova koriste se: gonadotropni otpuštajući hormon, estrogen-progestinski kontraceptivi i još neke hormonalne terapije koje uglavnom služe za olakšavanje simptoma obilnog krvarenja. Kirurške i laparaskopske metode uklanjanja mioma su puno efikasnije za izlječenje.

Hiperplazija endometrija je benigna bolest koja je karakterizirana proliferacijom žlijezda. Omjer žljezdanog tkiva i strome mijenja se u korist žlijezda što uzrokuje poremećaj menstrualnih ciklusa kod žena. Dijele se na hiperplazije simplex i hiperplazije complex. Klinička slika je slična kao kod mioma. Žene se javljaju s abnormalnim krvarenjem iz maternice. Dijagnostika hiperplazije radi se biopsijom, uzorkom kiretaže ili uzorkom uzetim iz izvađene maternice. Najčešće se ove metode još nadopunjavaju transvaginalnim ultrazvukom, sonohisterogramom i histeroskopijom. Hiperplazija se liječi sa hormonalnim lijekovima i kirurški. Hormonalna terapija se preporuča ženama ispod 40. godine koje još uvijek nisu završile s periodom rađanja dok se kirurško uklanjanje maternice preporuča ženama iznad 40. godine koje su već završile s periodom rađanja.

Polipi su učestali dobroćudni tumori maternice. Mogu se u potpunosti ili djelomično stvarati iz endometrija. Vrlo su mali pa često ne izazivaju nikakve simptome. Klinički se manifestiraju abnormalnim intrauterinim krvarenjem. Najčešće se otkrivaju tijekom pregleda za neku drugu bolest, a za sigurno postavljanje dijagnoze mogu se koristiti citološke pretrage, ultrazvučne pretrage, histerosalpingografija, trodimenzionalna kontrastna sonohisterografija te frakcionirana kiretaža. Terapija polipa najčešće je kirurška. Izvodi se polipektomija koja sigurno rješava uzrok problema. Najčešće se izvodi kod simptomatskih polipa, polipa prolabiranih kroz cerviks i polipa koji uzrokuju neplodnost.

9. Zaključak

Dobroćudne bolesti maternice dosta su česte i relativno lako izlječive. Lokalizirane su unutar maternice s uglavnom niskim malignim potencijalima. Pretrage koje se najčešće koriste su histeroskopija i kiretaža u općoj anesteziji. Kod svih dobroćudnih bolesti izbor liječenja je višestruk. Uvijek se primarno kreće s medikamentoznom terapijom pa ukoliko ona ne daje zadovoljavajuće rezultate onda se ženama preporuča kirurško liječenje.

10. Sažetak

Miomi, hiperplazija endometrija i polipi su dosta učestale bolesti u žena. Očituju se sličnom kliničkom slikom. Abnormalno intrauterino krvarenje se javlja kod svih i vodeći je simptom. Kod ovih bolesti maligni potencijal je nizak pa se rijetko razvije sarkom. Dijagnosticiranje i liječenje je relativno lako. Žene koje dolaze s abnormalnim krvarenjem iz maternice trebale bi proći detaljan pregled da se ustanovi koja bolest je u pitanju. Kod liječenja primarno se kreće s medikamentoznom terapijom. Ako medikamentozna terapija ne daje zadovoljavajuće učinke onda se ide agresivnijim kirurškim metodama.

Ključne riječi: miom, hiperplazija endometrija, polip

11. Summary

Myomas, endometrial hyperplasia and polyps are very common diseases that affect women. They have similar clinical manifestation. Abnormal intrauterine bleeding appears in all three diseases and it is a leading symptom. With these diseases malignant potential is very low so they are rare to progress into a sarcoma. Diagnostics and treatment are fairly easy. Women that are presented with abnormal intrauterine bleeding should go through detailed examination to establish which disease is in question. In treatment primarily are used medications. If medication therapy doesn't result with satisfying effects more aggressive surgical treatment is applied.

Keywords: myom, endometrial hyperplasia, polyp

12. Literatura

1. Križan Z., Kompendij anatomije čovjeka III.dio: Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Školska knjiga, Zagreb 1997.
2. Velimir Šimunić i suradnici, Ginekologija. Naklada Lijevak, Zagreb 2001.
3. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L. and associates: Incidence of endometrial hyperplasia: Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun; 200(6): 678.e1–678.e6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692753/>
4. Nogueira A.A., Dos Reis F.J.C., Silva J.C.R.E. and associates: Endometrial polyps: A Review. Journal of Gynecologic surgery. 2006.23:11.
5. Stewart E.A., Quade B.J.: Variants of uterine leiomyomas (fibroids).
<http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
6. Stewart E.A.: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas (fibroids) <http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
7. Stewart E.A.: Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) <http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
8. Parker W.H.: Laparoscopic myomectomy and other laparoscopic treatments for uterine leiomyomas (fibroids) <http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
9. Ellenson H.L., Ronnett B.M., Kurman R.J: Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman R.J, Ellenson H.L, Ronnett, B.M., Springer, New York 2010. p.360-361.
10. Giuntoli R.L., Zacur H.A.: Management of endometrial hyperplasia
<http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
11. Giuntoli R.L., Zacur H.A.: Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia
<http://www.uptodate.com> (11.05.2016)

12. Casper R.F.: Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41:16.
13. Affinito P., Di Carlo C., Di Mauro P., et al: Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone. *Maturitas* 1994; 20:191.
14. Nogueira A.A., Dos Reis F.J.C., Silva J.C.R.E., Barbosa H.F.: Endometrial polyps: A Review. *Journal of Gynecologic surgery*. 2006.23:11.
15. Runowicz C.D., Costantino J.P., Wickerham D.L., et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:535.e1.
16. Annan J.J., Aquilina J., Ball E.: The management of endometrial polyps in the 21st century. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2012;14:33–38. <http://onlinetog.org> (18.05.2016)
17. Silberstin T., Saphier O., Voorhis B.J., Plosker S.M.: Endometrial polyps in reproductive-age fertile and infertile women, *IMAJ* 2006;8:192-195
18. Horn L.C., Meinel A., Handzel R., Eienkel J.: Histopatology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma, *Annals of Diagnostic Pathology* 11 (2007) 297-311
19. Advancing minimally Invasive Gynecology Worldwide, Practice report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Managment of Endometrial Polyps, Special article: *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2012) 19,3-10, <http://www.AAGL.org/jmig-19-1-1768> (19.05.2016)
20. Steward E.A.: Endometrial polyps <http://www.uptodate.com> (11.05.2016)
21. Šobat H., Šamija M., Babić D., Čorušić A.: *Ginekološka onkologija, Medicinska naklada Zagreb* 2005

22. Harni V., Barišić D., Babić D., Haller H., Gudelj M.: Trodimenzionalna kontrastna sonohisterografija u ispitivanju intrauterine patologije, Gynaecol, Perinatol 2013; 22(4): 170-177

13. Životopis

Jelena Karan rođena je 17.08.1990. godine u Benkovcu. Od 1997. do 2005. godine pohađa Osnovnu školu „Braće Bulića“ u Petrovcu na Mlavi. Nakon završene osnovne škole upisuje 1. godinu srednje medicinske škole u Požarevcu. 2. razred srednje medicinske škole nastavlja u Zadru. Maturirala je 2009. godine odličnim uspjehom. 2009. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.