

# MENSTRUACIJA

Prof. dr. sc. Velimir Šimunić

Menstruacija je normalno prijelomno krvarenje iz maternice koje nastaje nakon pravilne cikličke promjene endogenih hormona, kada izostane trudnoća. Prijelomna krvarenja javljaju se nakon pada ili prekida djelovanja endogenih ili egzogene primjene steroidnih hormona. Sva prijelomna krvarenja poslije korištenja hormona nazivaju se pseudomenstruacija ili jednostavno krvarenje iz maternice. Menstruacijom završavaju i kratki, produljeni, te anovulacijski ciklusi.

## Osobine normalnog ciklusa i menstruacije jesu (FIGO 2011):

- učestalost svakih 24-38 dana
- pravilnost (regularnost) 2-20 dana varijabilnost ciklusa  
u 1 godini
- trajanje menstruacije 4,5-8 dana
- obilnost (volumen) menstruacije 5-80 ml (najčešće 30-60 ml)

Iako FIGO terminologija savjetuje nove, uglavnom engleske nazive, i dalje su u uporabi:

- prekratki ciklusi – polymenorrhoea
- predugački ciklusi – oligomenorrhoea
- obilne menstruacije – menorrhagia ili heavy menstrual bleeding
- gubitak menstrualne krvi – menstrual blood loss (MBL).

Kada izostane trudnoća, menstruacijom se izljušti i odbaci promijenjen (decidualiziran) funkcionalni sloj endometrija. Složene fiziološke promjene obilježavaju slijedeće  **dodatne karakteristike normalne menstruacije**:

- 1/3 sadržaja je krv (eritrociti), a preostalo su sluznica i transudat
- krv se ne zgrušava
- bezbolnost
- gubitak željeza je oko 16mg
- u prva 3 dana – 90% izgubljene krvi
- promjene endometrija su jednakomjerne (univerzalne) i sinkrone

- pravodobnom hemostazom se zaustavlja krvarenje
- reepitelizacija završava 5.-6. dan (bez ožiljaka)

Nekada su žene imale 50 menstruacija u životu (rađanje, dojenje), a danas obave čak 450 menstruacija. To je ukupno 6 do 7 godina menstrualnih krvarenja, gubitak od 23 litre krvi, a u nenormalnim okolnostima i puno više. U obilnih menstruacija (HMB) čak 50% sadržaja su eritrociti, hendikepirana je fiziološka fibrinoliza, te dolazi do agregacije i ugrušaka.

Povećan broj menstruacija stvara moguće rizike, te povezanost s drugim poremećajima i bolestima. To su anemije, nenormalna krvarenja iz maternice, defektan receptivitet endometrija, dismenoreje, a moguće su i kofaktor nastanka endometrioze i adenomioze. To su danas mnogo češći poremećaji nego prije.

Vrlo su složena fiziološka, ali i patofiziološka zbivanja u endometriju, koja dovode do normalne menstruacije, ili su uzrok nenormalnih krvarenja iz maternice (NKM).

Žena spada u rjeđe, menstrualne vrste koje krvare na kraju svakog ciklusa bez trudnoće. Nonmenstrualne vrste nemaju ciklička krvarenja već se endometrij reapsorbira.

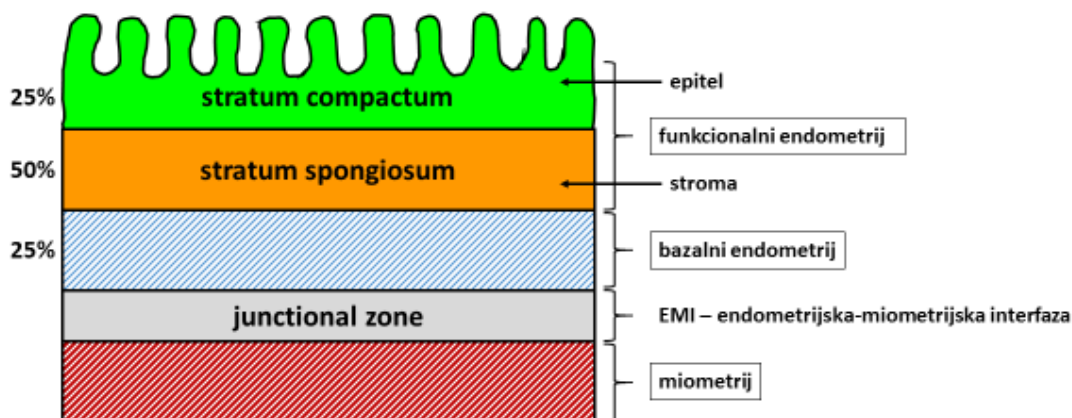
## **Endometrij**

Maternica se razvija spajanjem Müllerovih cijevi što je omogućeno odsustvom antimüllerovog hormona (AMH). Taj se hormon počinje izlučivati tek od 32. tjedna fetalnog razvoja žene, a do tada je razvoj uterusa odavno završen.

Uterus ima dva sloja:

- mišićni sloj – miometrij
- sluznica – endometrij.

Ovisno o fazi ciklusa endometrij je debeo do 7 mm, a podijeljen je u nekoliko slojeva (slika 1).



Slika 1. Slojevi uterusa - miometrij i endometrij

Ispod bazalnog endometrija nema submukoze, već ga od miometrija dijeli spojna zona (junctional zone). Kroz bazalni endometrij prolaze istoimene arterije koje u funkcionalis šalju spiralne arterije, a one u stromi i žlijezdama stvaraju bogate kapilarne plexuse. Preko venoznih jezeraca krv se drenira u venozni sustav.

Opsežna angiogeneza prati proliferaciju, debljanje i sekrecijsku transformaciju funkcionalnog endometrija.

Spiralne arterije i kapilarni pleksusi su vrlo osjetljivi na promjene aktivnosti hormona, hipoksiju i ishemiju. To se prenaša na transformacijske mogućnosti endometrija u kojoj sudjeluje niz čimbenika:

a) hormoni - receptori

- estrogeni ER $\alpha$  i ER $\beta$
- progesteron PRA i PRB
- androgeni AR
- prolaktin
- relaksin
- GnRH, FSH, LH

b) enzimi

- matriks metaloproteinaze – MMP
  - collagenaze
  - stromolizin

- gelatinaze
- enzimi steroidogeneze
- c) čimbenici koagulacije – hemostaze
  - fibrinoliza
    - plazmin
    - plasminogen aktivatori (PA)
    - plasminogen inhibitori (PAI)
  - hemostaza
    - primarna – vazospazam
      - tromboxan
      - ET-1 / PGF<sub>2α</sub> (endotelin/prostaglandin)
    - sekundarna – koagulacija
      - protrombin - trombin
- d) medijatori funkcije – lipidi
  - prostaglandin
    - PGF<sub>2α</sub> – epitel
    - PGE<sub>2</sub> – stroma
    - prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) – stroma
  - endotelin-1 (ET-1)
  - tromboxan
- e) citokini i faktori rasta
  - interleukini (IL)
    - EGF
    - leukemija inhibiting faktor (LIF)
  - TNF-α
  - TGF-β
  - VEGF
  - FGF
  - IGF-1
- f) čimbenici vazodilatacije
  - PGE<sub>2</sub>
  - PGI<sub>2</sub>
- g) čimbenici vazokonstrukcije
  - PGF<sub>2α</sub>
  - tromboxan
  - ET-1

Skladne aktivnosti navedenih čimbenika omogućuju fiziološke promjene, normalnu implantaciju ili menstruaciju, a nesklad može biti uzrok NKM. Navedeno opravdava tvrdnju da je **uterus endokrini organ**.

## **Endometrij u fazi žutog tijela**

Nakon folikulo-lutealne tranzicije pod utjecajem estrogena dovršena je proliferacija endometrija, koju za 2 do 3 dana inhibira progesteron (P4). Estradiol (E2) potiče rast, mitoze i stvaranje žlijezdanog (glandularnog) epitela. U stromu se ulažu leukociti i makrofagi. Progesteron zaustavlja mitoze i sintezu DNK i potiče vakuolizaciju, stvaranje glikogena i aktivnost mitohondrija. Žuto tijelo proizvodi i inhibin A.

Balansiranim djelovanjem glavnih hormona žutog tijela (ŽT ili corpus luteum CL) estradiola i progesterona, u suradnji s čimbenicima rasta (FR) i citokinima obavlja se sekrecija endometrija. Potiče se ekspresija implantacijskih gena i pojava pinopoda.

Taj proces zahtjeva optimalan timing, jer se zametak u razvojnoj fazi blastociste (za 5-6 dana) transportira u uterus. Sedam dana nakon ovulacije endometrij postiže receptivnost koja traje 4 dana (**implantacijski prozor**) i samo tada može doći do nidacije. Stanice strome pod utjecajem P4 i autokrinih (parakrinih) promjena stvaraju **deciduu**, koja je endometrij trudnoće. Decidualizacija započinje i prije implantacije, tj. embrio-endometralnog kontakta.

Decidualizirani endometrij je preduvjet pravilne implantacije, a stupanj decidualizacije proporcionalan je stupnju invazije trofoblasta. Selektivna implantacija postoji kod aneuploidnih zametaka, a takav mehanizam **reproductive quality control** izraz je i imunotolerancije, te nekog oblika obrane. Decidualne stanice kontroliraju invazivnost trofoblasta, krvarenja iz endometrija i hemostazu.

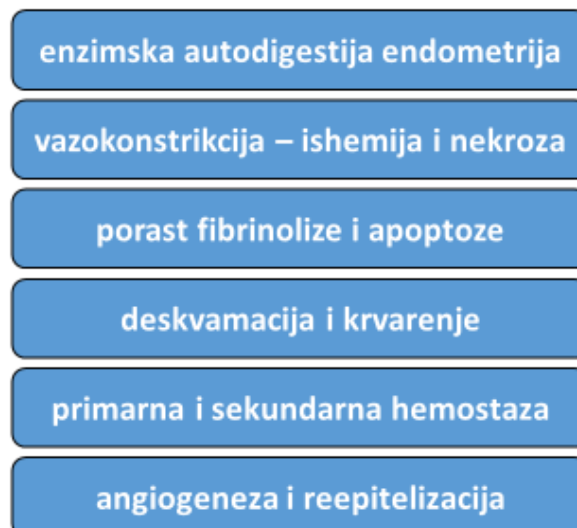
Trofoblast od trenutka nidacije proizvodi **humani korionski gonadotropin (HCG)** koji preko LH receptora u žutom tijelu (granuloza lutealne stanice) potiče sve veću produkciju hormona. Puna funkcija žutog tijela neophodna je do 8. tjedna trudnoće, jer od tada steroidogenezu preuzima posteljica.

Visoka razina progesterona oponira estrogenima, održava integritet leukocita i lizosoma. Potiče enzime konverzije estradiola, podržava hemostazu i stvaranje prostaglandina  $F2\alpha$  i aktivnost TGF- $\beta$ . Progesteron je važan modulator prostaglandina i citokina.

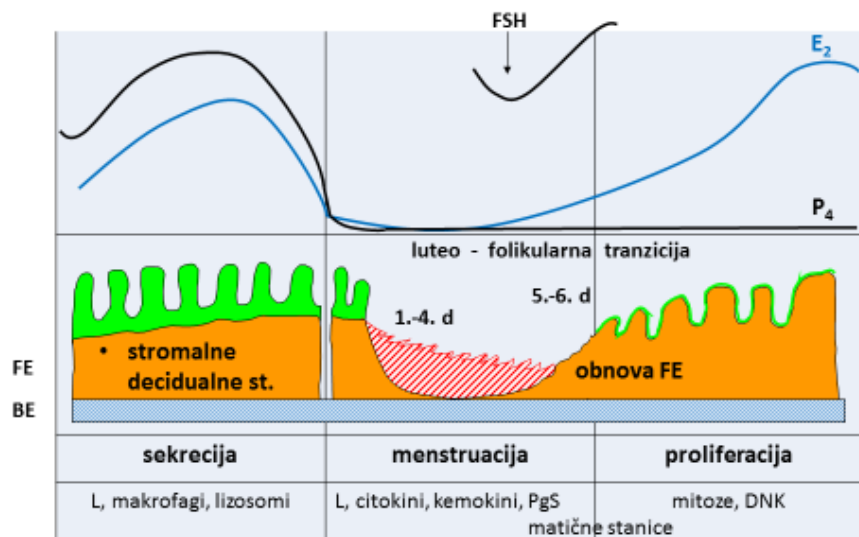
## Menstruacija

Kada izostane trudnoća dolazi do programiranog iscrpljenja funkcije lutealnih stanica žutog tijela. Žuto tijelo (corpus luteum) tada traje 12 do 14 dana. Prvo postupno, a zatim naglo pada proizvodnja progesterona i estradiola i slabi negativna povratna sprega koja inhibira gonadotropine (FSH).

Padom progesterona i estradiola započinje niz povezanih i sinkronih promjena u funkcionalnom endometriju, koji treba degradirati, izluštiti se i izbaciti menstruacijom. Menstrualno krvarenje se mora pravodobno zaustaviti, a endometrij reepitelizirati tako da se ne stvaraju ožiljci. Promjene se u epitelu i stromi funkcionalisa, a one su **molekularne** i **vazoaktivne**. Po redosljedu jesu:



U slici 2. prikazujemo temeljne perimenstrualne promjene hormona i endometrija. Prestankom funkcije CL prekida se negativna sprega i u vrijeme menstruacije počinje porast FSH i posljedično estradiola. Počinje novi ciklus.



FE – funkcionalni endometrij; BE – bazalni endometrij; FSH – porast folikulostimulirajućeg hormona; L – leukociti

*Slika 2. Perimenstrualne promjene*

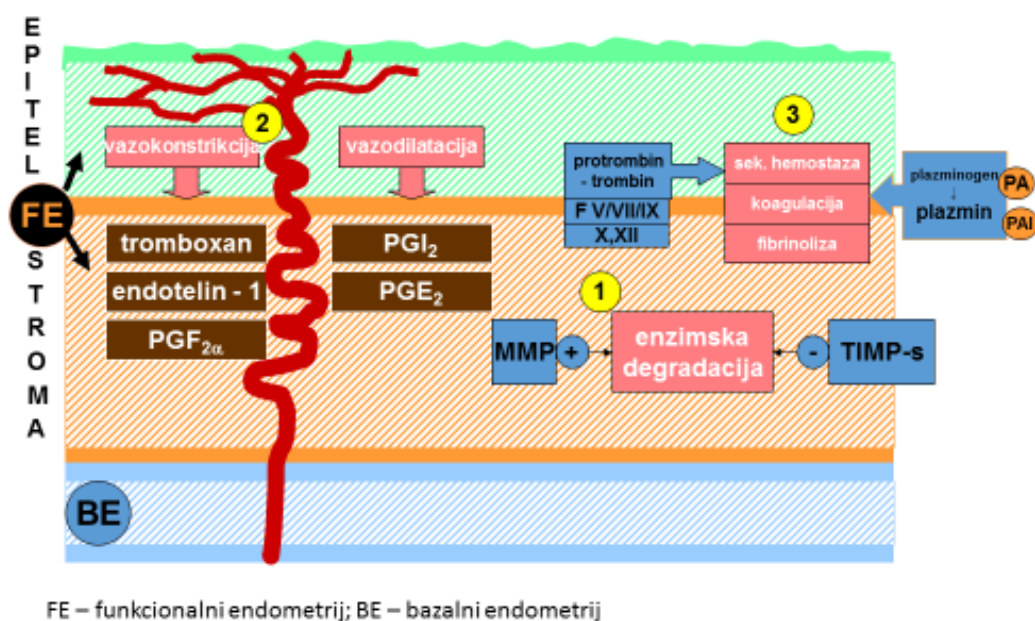
U zadnjim danima pred menstruaciju bilježi se visoki promet leukocita u stromu koji sada čine 40% svih stanica. Decidualizirane stanice strome su važan medijator svih zbivanja u sekrecijskom endometriju. Od implantacije, otpora invaziji trofoblasta, do menstrualnog krvarenja, hemostaze i moduliranja funkcija citokina i kemokina. Nakupljaju se intracelularni lizosomi i visoka je proizvodnja prostaglandina (PGS) transformacijom uz pomoć ciklooksigenaze-2 (COX-2). Interleukini stimuliraju produkciju prostaglandina i drugih citokina.

Razina receptora za progesteron P4R-A i P4R-B je stabilna u bazalnom endometriju, a promjenjiva (u gustoći i međuodnosu) u funkcionalnom endometriju. Tijekom menstruacije pravilnim se slijedom sinkrono aktiviraju konkurentni (aktivacija - inhibicija) mehanizmi molekularnih i vaskularnih promjena:

- **MMP** (matriks metaloproteinaze) i **TIMPS-a** (tkivnih inhibitora MMP)
- **vazokonstrikcija – vazodilatacija**
  - PGF2 $\alpha$  (prostaglandin)
  - tromboxan
  - endotelin – ET-1
  - PGE2
  - PGI2 (prostacyclin)

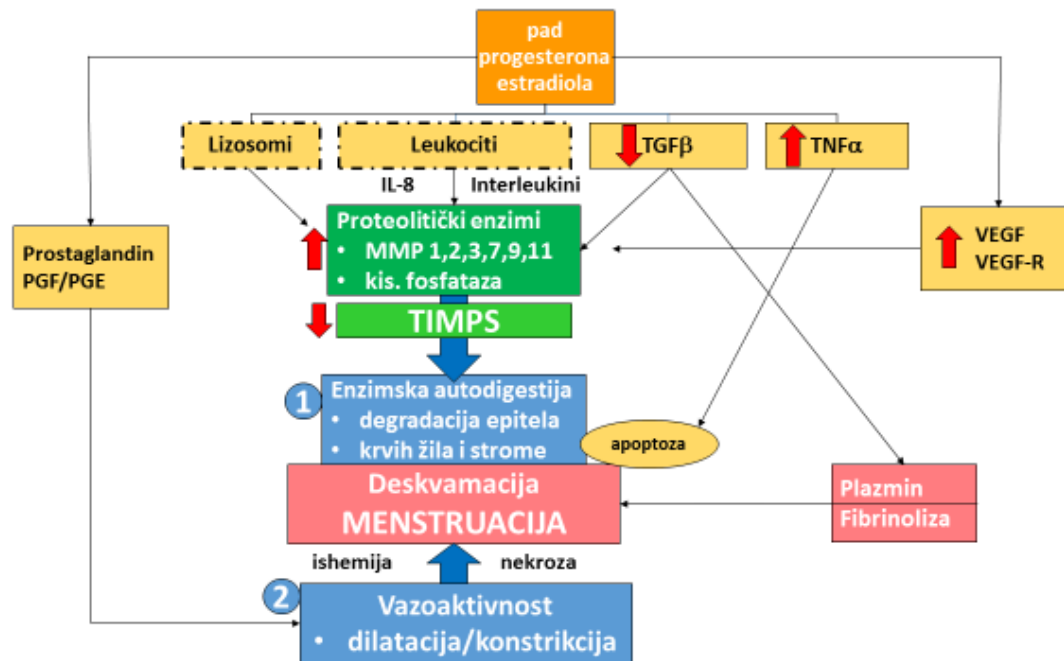
- **fibrinoliza – hemostaza**
  - plazmin
  - trombin/fibrin
- **apoptoza (degradacija) – reepitelizacija**
  - estradiol - E2/matične stanice
  - TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )
  - TGF- $\beta$  (transforming growth factor)
  - VEGF (vascular endothelial growth factor)
  - VEGF-R (receptori za VEGF)
  - IGF-1 (insulin like growth factor).

Progesteron održava ravnotežu enzima, prostaglandina i citokina u funkcionalnom endometriju. Padom proizvodnje progesterona ta se ravnoteža prekida i započinju zbivanja koja dovode do menstruacije (slike 3. i 4.). Tri su razine kontrole endometrija. Prva faza menstruacije je degradacija i deskvamacija funkcionalisa.



Slika 3. Ravnoteža čimbenika integriteta funkcionalnog endometrija





Slika 4. Menstruacija - faza deskvamacije

Padom progesterona (i estradiola) dolazi do niza promjena u kojih je primarna enzimska autodigestija funkcionalnog endometrija. Iz decidualiziranih stanica strome oslobađaju se inflamatorni medijatori, citokini i kemokini. Modulatori tih aktivnosti su NF-kB (nuclear factor kappa beta) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). Glavni cilj djelovanja citokina je NF-kB. Dolazi do dezintegracije membrane **lizosoma** i leukocita, te se aktiviraju snažni proteolitički enzimi – matrixmetaloproteinaze (MMP) i kisela fosfataza (autokrini i parakrini proizvodnja).

Također dolazi do ekspresije gena Lefty koji aktivira **endometrial bleeding factor** (EBAF), citokin koji potiče djelovanje MMP-a. Drugi citokin anti TGF-β interferira s TGF-β familijom i umanjuje učinak na održavanje integriteta funkcionalnog endometrija.

Inhibicija NF-kB i COX-2 značajno umanjuje količinu krvarenja, i obratno.

Iz leukocita se oslobađaju i interleukini (IL-8), a također raste aktivnost TNF-α i VEGF (i njihovih receptora). Padom progesterona umanjuje se funkcija važnog medijatora lokalnih aktivnosti – TGF-β. Svi oni snažno utječu na djelovanje MMP-a, a tome pomaže i supresija glavnih inhibitora MMP (TIMP-s). I VEGF potiče MMP.

Enzimski digestija funkcionalisa je potpuna jer dolazi do degradacije epitela, strome i krvnih žila. U prvih 12 sati menstruacijske faze endometrija se smanji (stisne) od 6 na 1,5 mm. Istovremeno TNF- $\alpha$  potiče apoptozu i onemogućuje proliferaciju, te adhezijske proteine. Prvim danom menstruacije izbacuje se 50% menstrualnog detritusa.

Bazalni endometrija je zaštićen od enzima digestije mukopolisaharidnim pokrovom. U deskvamaciji i apoptozu sudjeluju i prostaglandini koji se ritmički izlučuju u smislu vazodilatacije i vazokonstrukcije (naizmjenični ritam PGE2 i PGF2 $\alpha$ ) spiralnih arteriola i njihovih ogranaka (kapilarnog pleksusa). Vazomotorne promjene nadovezuju se na enzimske, što dovodi do krvarenja koje se priključuje detritusu razgrađenog funkcionalisa. Vazokonstrukciju podržava snažno i endotelin-1. Pražnjenje uterusa ubrzava fibrinolizu i umanjena koagulabilnost, što je u ovoj fazi pod učinkom povišene aktivnosti plazmina. Krv je zato tekuća. U normalnim okolnostima (količina krvi), menstrualna krv se ne zgrušava jer prevladava fiziološka fibrinoliza.

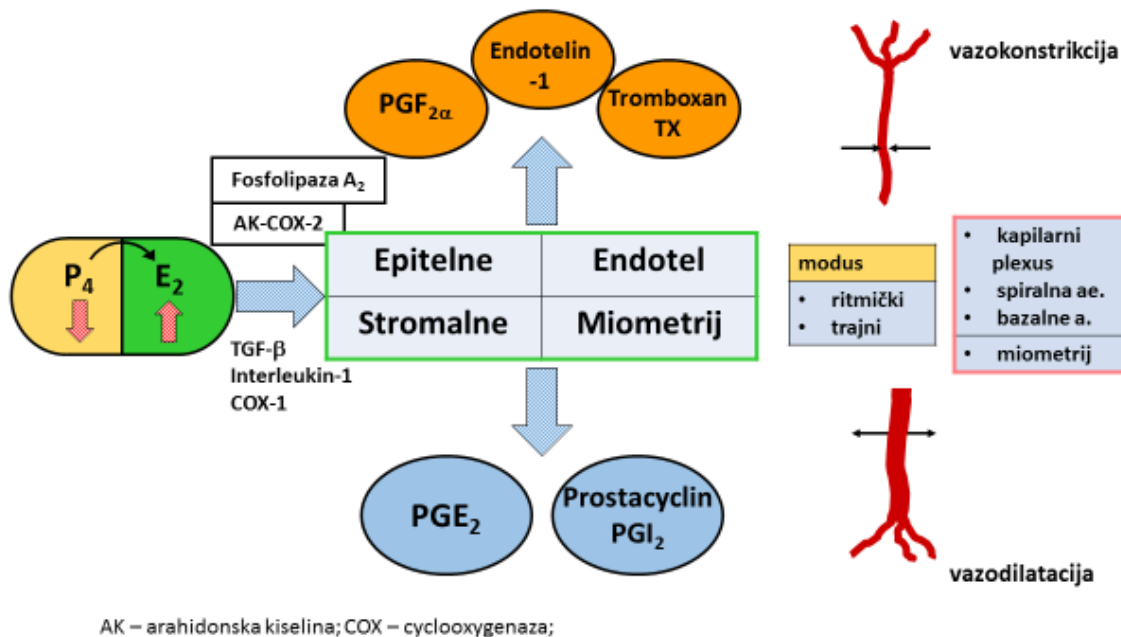
Vazokonstrukcija (PGF2 $\alpha$ , Tromboxan, Endotelin-1) dovodi do ishemije, hipoksije i nekroze, što dodatno razara funkcionalni endometrija. Čini se da hipoksija u menstrualnoj fazi ima sekundarni značaj (ako uopće).

Ove promjene funkcionalnog endometrija su univerzalne i zahvaćaju cijelu površinu, a ne fokalno. Odbacivanje endometrija je u sloju između bazalisa i zone spongioze funkcionalisa. Deskvamacija započinje u fundusu i širi se dalje prema istmusu uterusa. U 2 do 3 dana potpuno je denudiran bazalis, a funkcionalni endometrija se jedino održi u istmusu, cerviko-korporalnoj regiji i kornualnim dijelovima uterusa. Te regije i bazalni endometrija izvori su reepitelizacije funkcionalisa. Obnova tog sloja sluznice obavljena je većinom 4. dan menstruacije, a potpuna je 5. do 6. dan.

Tijekom odbacivanja deskvamirane sluznice neophodni su mehanizmi zaustavljanja krvarenja. Oni su podijeljeni u 3 etape:

- **primarna hemostaza**
  - vazokonstrukcija – PGF2 $\alpha$ , endotelin-1, tromboxan
- **sekundarna hemostaza**
  - koagulacija – nakupljanje trombocita, pretvorba trombina – fibrin
- **epitelizacija**
  - doprinos hemostazi
  - potpuna reepitelizacija – prestanak krvarenja

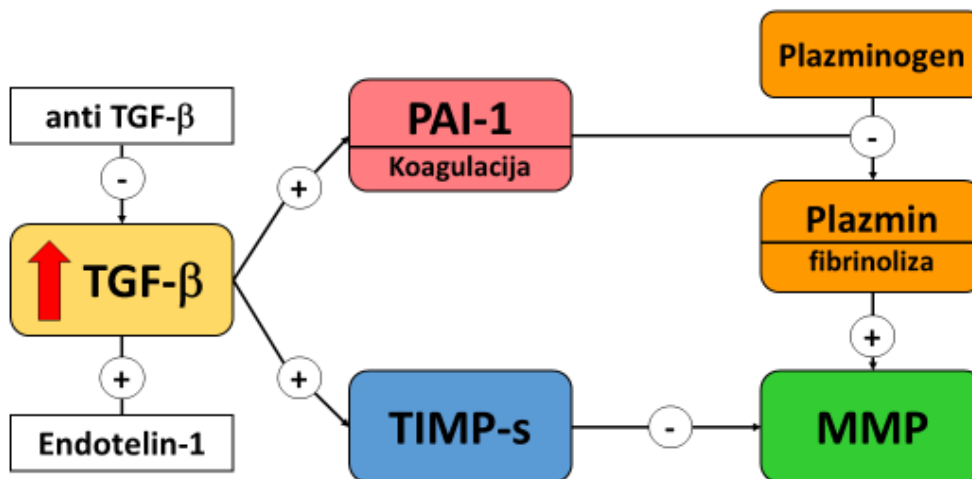
Kontrakcije miometrija nisu presudne za hemostazu kao što su one važne postpartalno. Vazokonstrikciju može hendikepirati nekvaliteta spiralnih arteriola i kapilarnog plexusa (fragilne žile i sl.).



Slika 5. Kontrakcije i relaksacija - prostaglandini, tromboxan, endotelin

Na funkciju endometrija i miometrija značajno utječu prostaglandini, tromboxan i endotelin-1. Aktivnosti su na vazodilataciju, vazokonstrikciju i glatko mišićje, te imaju posebnu važnost u fiziologiji i patofiziologiji krvarenja iz uterusa (menstruacija, NKM). Povezani su i s bolnim menstruacijama – dismenorejom. Tromboxan je najsnažniji vazokonstriktor, a  $PGI_2$  je potentan vazodilatator. Balans između te dvije aktivnosti ima snažnu kontrolu menstruacije, posebno u početku i zaustavljanju krvarenja. Izraženo je konkurentno, oponirajuće djelovanje  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  i TX-Endotelin/ $PGI_2$ . Te su aktivnosti određene i trajanjem (polu-životom) njihovog učinka. Prostacyclin ima važnu ulogu (vazodilacijsku) u trudnoći kao i protekciji od kardiovaskularnih bolesti. U endometriju su dominantni prostaglandini  $PGF_{2\alpha}$  i  $PGE_2$  (slika 5.).

Svaki pomak prema vazodilaciji ( $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ) ili oslabljena vazokonstrikcija značajno povećava količinu krvarenja. Dakle koagulacija, vazokonstrikcija i rekonstrukcija epitela glavni su mehanizmi koji limitiraju volumen i trajanje krvarenja.

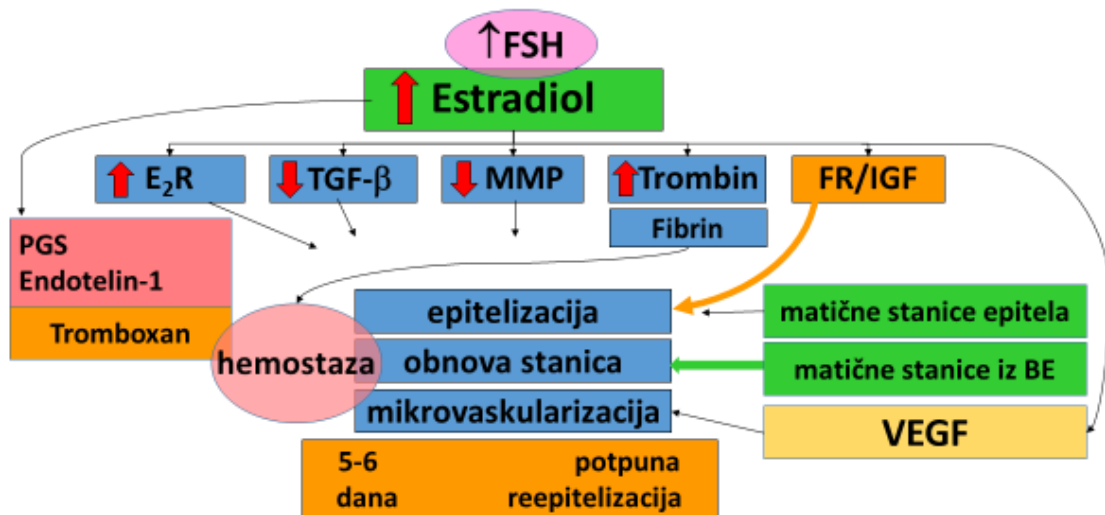


PAI – inhibitor aktivacije plazminogena; TIMP-s – tkivni inhibitori MMP; MMP - matrixmetaloproteinaze

*Slika 6. TGF-β je važan modulator u endometriju*

Važnu ulogu u hemodinamskim i enzimatskim zbivanjima u funkcionalnom endometriju ima obitelj **citokina TGF-β** i njihova kontrola. Porast progesterona i estradiola stimulira aktivnost tog citokina, a pad tih hormona inhibira TGF-β. Povišena aktivnost TGF-β potiče PAI-1 i koagulaciju uz umanjenu fibrinolizu, a stimuliranjem TIMPS-a, inhibiraju se MMP-e. Niska konverzija u plazmin također dovodi do supresije matrixmetaloproteinaza (slika 6.).

**Reepitelizacija** funkcionalnog sloja endometrija je ponavljani istovrsni proces kojim se brzo i savršeno obnavlja sluznica bez stvaranja ožiljaka. Funkcionalni endometrij je potpuno odbačen do 4. dana menstruacije i tada započinje obnova funkcionalisa, reepitelizacija koja je završena 6. dana (slika 7.).



FSH – folikulo stimulirajući hormon; FR – faktori rasta;  $RE_2$  – receptor za estradiol; BE – bazalni endometrij

Slika 7. Reepitelizacija endometrija

Četvrtog i petog dana menstruacije već je većina denudirane (ogoljene) površine epitelizirana. Rekonstrukcija epitela limitira trajanje i količinu menstrualnog krvarenja. Potpunom epitelizacijom prestaje krvarenje. Tri su faze obnove funkcionalisa:

- epitelizacija
  - epitelne/matične stanice, IGF-1, EGF, IGFBP-2
- obnova strome
  - matične stanice iz bazalnog endometrija
- neoangiogeneza
  - VEGF.

Reepitelizacija polazi od zaostalih (nedeskvamiranih) dijelova funkcionalnog endometrija (3 lokacije) i bazalnog endometrija. Za reepitelizaciju su samo djelomično odgovorni estrogene (u početku ne), a većim dijelom se ona obavlja na principu popravka ozljede. Matične stanice (epitelne i one u bazalnom endometriju) uz epitelno-mezenhimalnu tranziciju preko fibroblasta omogućavaju popravak sluznice bez ožiljaka.

Luteo-folikularnom tranzicijom već zadnja 2 do 3 dana menstruacije raste FSH i posljedično estradiol. U bazalnom endometriju održan je i stabilan broj receptora za E2 i P4, a posvuda u endometriju se stvaraju novi receptori. Estradiol zaustavlja molekularna zbivanja kojima je

odbačen funkcionalis i pomaže epitelizaciji (preko faktora rasta) i hemostaze. Tek nakon što je stvoren novi površni epitel u cijelosti, regenerira se stroma iz matičnih stanica bazalnog endometrija. Estrogeni stimuliraju ekspresiju epidemalnog faktora rasta (EGF), produkciju IGF-a i obnovu endometrija.

Slijedi estrogeni poticaj za VEGF i njegove receptore te brza neoangiogeneza. Angiogenezu stimuliraju i drugi faktori rasta te prostaglandin. Potpuno remodeliranje funkcionalnog endometrija završava 6. danom menstruacije.

Paradoksalno je da menstruacijom završava jedan, a počinje naredni menstruacijski ciklus.

Kao što su vrlo složeni, i ne do kraja objašnjivi mehanizmi normalne menstruacije, još su složenija patofiziološka zbivanja strukturnih i nestrukturnih nenormalnih krvarenja iz maternice.

## **Literatura**

- 1.** Šimunić i sur. Ginekologija, Ljevak, Zagreb, 2002.
- 2.** Strauss J.F. i R. Barbieri: Yen's Reproductive endocrinology, Saunders, Philadelphia, 2009.
- 3.** Šimunić V, Barišić D., Pavičić Baldani D. Nenormalna krvarenja iz maternice, Zagreb, Fotosoft, 2014.
- 4.** Šimunić, V. i sur. Menoragija. Zagreb: fotosoft, 2006.
- 5.** Fritz, M.A. i Speroff, L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. New York: Wolters Kluwer, 2011.
- 6.** Munro M.G. Abnormal uterine bleeding. Cambridge: Cambridge Univ. press, 2010.