



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Др Александра Младеновић-Михаиловић

**АНАЛИЗА ЦИТОХИСТОЛОШКИХ ФАКТОРА КОЈИ  
ДОПРИНОСЕ ПОЈАВИ НЕПРАВИЛНИХ КРВАРЕЊА, БОЛА  
И ФЕБРИЛНОСТИ КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА МИОМИМА  
УТЕРУСА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Ирена Танасковић

Крагујевац, 2013. године

## САДРЖАЈ

1. УВОД.....	2
1.1. КРАТКИ ПРЕГЛЕД АНАТОМСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА УТЕРУСА ..	4
1.1.1. Опште анатомске карактеристике утеруса .....	4
1.1.2. Положај материце .....	6
1.1.3. Однос материце са перитонеумом.....	6
1.1.4. Лигаменти материце .....	7
1.1.5. Артерије .....	9
1.1.6. Вене .....	9
1.1.7. Лимфни судови.....	9
1.1.8. Инервација материце .....	10
1.2. ХИСТОЛОШКА ГРАЂА УТЕРУСА .....	11
1.2.1. Карактеристике ћелија и везивног ткива ендометријума, миометријума и периметријума.....	12
1.3. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕМБРИОНАЛНОГ РАЗВОЈА УТЕРУСА .....	15
1.3.1. Развиће и диференцијација гениталних канала.....	15
1.3.2. Развојне аномалије материце .....	16
1.4. МОРФОФУНКЦИОНАЛНЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ КРВНИХ СУДОВА МАТЕРИЦЕ ТОКОМ МЕНСТРУАЛНОГ ЦИКЛУСА, ТРУДНОЋЕ И ПОРОЂАЈА.....	17
1.4.1. Промене којима подлежу ћелијске и ванћелијске компоненте ендометријума током менструалног циклуса.....	18
1.5. МИОМИ .....	21
1.5.1. Патологија миома утеруса.....	24
1.5.1.1. Подела миома према локализацији .....	25
1.5.1.2. Макроскопски изглед миома.....	26
1.5.1.3. Микроскопски изглед .....	26
1.5.1.3.1. Хистолошки типови миома .....	27
1.5.1.3.2. Глатке мишићне ћелије миома.....	29
1.5.1.4. Патогенеза миома.....	31
1.5.1.4.1. Уницелуларно порекло миома .....	32
1.5.1.5. Секундарне промене у миомима.....	32
1.5.2. Клиничка слика миома утеруса .....	34
1.5.2.1. Неправилно крварење из материце .....	34
1.5.2.2. Анемија .....	36
1.5.2.3. Притисак на околне органе .....	37

1.5.2.4. Бол у карлици и абдомену .....	38
1.5.2.5. Дистензија абдомена.....	39
1.5.2.6. Полицитемија .....	39
1.5.2.7. Асцит .....	40
1.5.2.8. Удружене компликације.....	40
2. ЦИЉ РАДА.....	41
2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА: .....	41
2.2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ:.....	41
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД .....	42
3.1. Врста студије .....	42
3.2. Популација која се истражује .....	42
3.3. Узорковање .....	42
3.4. Варијабле које се мере у студији .....	43
3.5. Хистолошке методе.....	44
3.5.1. Рутинске хистолошке технике .....	44
3.5.2. Методологија имунохистохемијских бојења.....	44
3.6. Статистичка обрада података.....	47
4. РЕЗУЛТАТИ.....	49
4.1. РЕЗУЛТАТИ СТАТИСТИЧКЕ АНАЛИЗЕ .....	49
4.1.1. Испитанице са миомима и крварењем у односу на испитанице са миомима друге симптоматологије.....	49
4.1.1.1. Опште карактеристике испитаница и посматрани фактори ризика везано за претходне трудноће .....	49
4.1.1.2. Врста операције и интраоперативни налаз .....	58
4.1.1.3. Биохемијске анализе .....	70
4.1.1.4. Менструално крварење .....	77
4.1.1.5. Патохистолошки налаз .....	79
4.1.2. Логистичка регресиона анализа.....	82
4.1.3. Испитанице са миомима праћених болом и температуром у поређењу са испитаницама са миомима друге симптоматологије .....	84
4.1.3.1. Опште карактеристике испитаница и посматрани фактори ризика везано за претходне трудноће .....	84
4.1.3.2. Врста операције и интраоперативни налаз .....	94
4.1.3.3. Остали фактори ризика.....	98
4.2. РЕЗУЛТАТИ ЦИТОХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ.....	104
4.2.1. Испитивање дистрибуције и фенотипских карактеристика глатких мишићних ћелија у анализираним узорцима миомима .....	104

4.2.2. Испитивање дистрибуције фибробласта у анализираним узорцима миома.....	116
5. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА .....	120
5.1. Испитанице са миомима и крварењем .....	121
5.2. Испитанице са миомима праћеним болом и температуром.....	124
5.3. Цитохистолошке карактеристике миома .....	125
6. ЗАКЉУЧЦИ .....	132
7. ЛИТЕРАТУРА.....	133
8. ПРИЛОГ .....	142

## 1. УВОД

Миоми су јасно ограничени бенигни тумори глатког мишићног ткива материце који представљају групу најважнијих бенигнух тумора овог органа (1, 2). Најчешће се јављају у периоду између 35. и 50. године живота, и то у око 35-40% жена, а по неким ауторима чак и код 75% њих. Након менопаузе, фреквенца ових тумора опада и износи свега 4%. Од свих гинеколошких болесница, 4-6% има присутан миом утеруса (3, 4). Подједнако је заступљен код жена које су рађале и које нису рађале. Узроци настанка миома су многоструки али још увек не у потпуности испитани и доказани. Значајним фактором у настанку овог тумора сматра се наслеђе (миомске породице), затим расна припадност (три пута је чешћи код црнкиња него код жена беле расе), као и тип конституције (атлетска, а посебно пикничка конституција представљају предиспонирајући фактор). Ипак, данас се сматра да је хормонска стимулација један од најзначајнијих чинилаца у патогенези овог обољења (3).

Основна структурна јединица грађе миома је глатка мишићна ћелија контрактилног фенотипа. Према литературним подацима, глатке мишићне ћелије могу да експримирају два фенотипска статуса: *контрактилни* и *синтетски* (5).

За разлику од глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа, ћелије синтетског фенотипа нису међусобно спојене комуникантним спојевима. У цитоплазми имају веома развијене синтетске органеле, гранулисани ендоплазматски ретикулум и Голџи апарат, са врло мало миофибрила (1). Овај фенотипски статус је карактеристичан за почетне фазе развоја глатких мишићних ћелија, током ембрионалног живота и током раста. Ове слабодиферентоване форме синтетишу колаген, еластин и протеогликане, па подсећају на фибробласте. Одговарају на дејство цитокина и специфичних фактора раста. Истраживања су показала да глатке мишићне ћелије и у адултном добу, у неким обољењима могу да експримирају синтетски фенотип (1, 5)

Дуго се сматрало да миоми воде порекло од мишићних ћелија утеруса или од фибробласта. Ова теорија имала је присталице због присуства везивноткивне компоненте у миомима. Тумори који садрже већу концентрацију везивног ткива називају се фиброми. Постоје хипотезе да миоми утеруса могу да

настану и од глатких мишићних ћелија које се налазе у зидовима крвних судова утеруса (6).

Ембрионално порекло ових ћелија, које у великој мери одређује њихове имунохистохемијске карактеристике, је различито. Упркос многим истраживањима, хистогенеза миома још увек није сасвим разјашњена. Према најновијим литературним подацима, сматра се да глатке мишићне ћелије утеруса воде порекло од плурипотентног утерусног примордијума, кога чине епителне целомске и мезенхимне субцеломске ћелије. (1, 2).

Студије које изучавају развој глатких мишићних ћелија у ткивима која воде порекло од ендодерма (дигестивни и уринарни тракт) и од мезодерма (*Miller*), током феталног развоја, показују да је развој глатких мишићних ћелија у мезодермалним ткивима спорији од развоја глатких мишићних ћелија у ендодермалним ткивима. Недиференциране ћелије које пролиферишу и диференцирају се у глатке мишићне ћелије утеруса, током феталног периода имају дужи период нестабилности при чему су изложене многобројним спољашњим факторима као што су стероидни хормони или фактори раста мајке. Недиференциране ћелије на које утичу за сада непознати матернални фактори, вероватно постају касније прогениторне ћелије од којих се развијају миоми. Прогениторне ћелије остају у миому и вероватно почињу раст после менархе, растући током репродуктивног периода, када постоји највећа активност оваријума. У постменопаузи, када долази до пада концентрације стероидних хормона долази до престанка раста миома (7, 8, 9).

Патогенеза миома утеруса тиме остаје контроверзна и дискутабилна, па би прецизно одређивање имунохистохемијских карактеристика глатких мишићних ћелија миома и њиховог ембрионалног порекла допринело бољем разумевању патохистолошких механизма који доводе до настанка миома, а тиме и унапређењу постојећих терапијских процедура.

Осим тога, досадашње бројне студије оријентисане претежно на анализу дегенеративних промена у миомима (попут хијалине дегенерације) нису ни потврдиле ни оповргле повезаност микроскопског налаза и клиничке презентације миома( 10).

Свако обољење настаје и развија се по одређеним патофизиолошким механизмима који условљавају присуство или одсуство одређених субјективних тегоба или објективних знакова обољења. Симптоми и знаци обољења који се

јављају код пацијенткиња са миомима могу бити појединачни или мултипли и зависе од локализације, величине и броја присутних тумора (11, 12). Како досадашње клиничке и базичне студије које изучавају повезаност између присутних симптома и дегенеративних промена нису показале значајну корелацију између ових параметара, намеће се потреба да се детаљнијом и свеобухватнијом анализом морфолошких карактеристика миома и упоредним прегледом добијених резултата са клиничким сликама анализираних група пацијенткиња, допринесе бољем разумевању патогенезе овог обољења, што је основни циљ ове студије.

## **1.1. КРАТКИ ПРЕГЛЕД АНАТОМСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА УТЕРУСА**

### **1.1.1. Опште анатомске карактеристике утеруса**

Утерус је шупљи мишићно-слuzокожни орган смештен непосредно иза мокраћне бешике, а испред завршног црева. Облик крушке спљоштене спреда уназад добија у фертилном периоду чији горњи, већи део претставља тело (*corpus uteri*) а доњи мањи, цилиндрични део је врат (*cervix uteri*). Између њих се налази благо сужење (*isthmus uteri*). *Corpus uteri* је слободно покретни део материце док је врат фиксиран лигаментима и везивним ткивом (17).

*Corpus uteri* је горњи, највећи покретни део материце. Величина тела зависи од животног доба и хормонског статуса. Код жена које су рађале просечна дужина тела је 6 до 7 cm ширина у пределу дна износи 6 cm, а дебљина око 2 cm. Горњи, заобљени, најшири део материце, који лежи изнад ушћа јајовода, представља дно материце (*fundus uteri*). Део тела материце у који улази јајовод је матерични рог (*cornu uteri*). Доња граница тела је благо сужење, истхмус утери. На телу материце разликујемо две стране, од којих је предња бешична (*facies vesicalis*), а задња цревна (*facies intestinalis*). Највећа дебљина зида налази се у дну материце. Предњи и задњи зид материце, скоро се додирују својим унутрашњим површинама, тако да образују узану шупљину (*cavitas uteri*). На фронталном пресеку кроз матрицу, шупљина има облик троугла са врхом окренутим доле. Базу троугла чини *fundus uteri*, док врх одговара унутрашњем ушћу (*ostium utere internum*) који лежи у нивоу горње границе материчног сужења. У горњем десном и горњем левом углу тога

троугла налазе се унутрашњи отвори десне и леве тубе (*ostium uterinum tubae*) (14, 18).

Доњи део тела материце је матерично сужење (*isthmus uteri*) испод кога се налази врат материце (*cervix uteri*) (17).

*Cervix uteri* је врат материце или грлић, представља доњи цилиндрични мало покретни део материце који у одраслих жена заузима 1/3 укупне дужине. Горњи део вагине се наставља на матерични врат. Део материчног врата који лежи изнад припоја вагине је суправагинални део (*portio supravaginalis*), а део обухваћен вагином је вагинални део (*portio vaginalis*). Просечна дужина материчног врата код жена које су рађале је 2cm, а код оних које нису рађале 3cm (13, 19).

Суправагинални део материчног врата напред има однос са дном мокраћне бешике и најнижим деловима десног и левог уретера. Између њих се налази само растресито везивно ткиво. Од материчног врата напред до симфизе пружа се веза *lig. pubocervicale*. Позади *cervix uteri* има однос са предњим зидом ректума и између њих лежи најнижи шпаг перитонеалне шупљине *excavatio rectouterina*. Са задње стране врата материце сагитално уназад пружају се ректоутерине везе (*ligg. rectouterina s. sacrouterina*). Бочно од суправагиналног дела врата материце налази се везивно ткиво (параметриум) које формира између два листа *lig. latuma uteri* снажну везу *lig. cardinale uteri* (*lig. transversum cervicis*). Фиброзна влакна ове везе се пружају до бочних зидова карлице и представљају део лигаментозног апарата који има улогу у фиксирању врата и одржавању нормалне позиције материце (14).

У унутрашњости материчног врата налази се узана вретенаста шупљина *canalis cervicis uteri*. Она је обложена слузокожом (*endometrium*), и отвара се спољашњим отвором (*ostium uteri*), на вагиналном делу материчног врата. Цервикални канал повезује шупљину тела материце са шупљином вагине. Вагинални део грлића садржан је у горњем делу вагине а има ваљкаст или купаст облик, у зависности да ли је жена рађала. На његовој слободној доњој, заокругљеној површини налази се централно постављен мали отвор *ostium uteri*. Овај отвор има кружни облик код жена које нису рађале, а код жена које су рађале има облик попречне пукотине коју ограничавају предња усна и задња усна. Вагинални део материчног врата и зидове вагине спаја простор зван свод (*fornix uteri*) вагине. За време генеративног периода, у жена које су рађале,



материца има највеће димензије. У старих особа материца се смањује и постаје атрофична (14).

### **1.1.2. Положај материце**

Код 90% жена материца се налази дуж средње линије карлице у положају антефлексије и антеверзије. Антефлексија је туп угао кога заклапају две уздужне осовине од којих једна пролази кроз тело, а друга кроз врат материце. Овај угао је отворен напред (15).

Антеверзија је угао око 90° кога формирају уздужна осовина врата материце и уздужна осовина вагине. Овај угао је отворен напред, а означава савијеност врата материце према вагини.

Такође, положај материце може бити ретрофлексија и ретроверзија, када су ови описани углови отворени уназад. Материца је у таквим случајевима савијена уназад ка ректуму (13, 14, 16).

Положај материце је променљив у току дана зависно од величине и испуњености мокраћне бешике и ректума. Код пуне мокраћне бешике тело и врат материце делују као директан продужетак вагине. Када се празни бешика, тело се савија напред и враћа у положај антефлексије (15). Код ретроверзије флексије, то се делимично дешава везано за пун, односно празан ректум.

Положај материце одржавају мишићи карличног дна, мишићи и фасције перитонеума и многобројни лигаменти материце (14).

### **1.1.3. Однос материце са перитонеумом**

Перитонеум покрива највећи део материце настављајући се латерално и горе у пределу рогова материце на јајоводе покривајући их у целини, док доле и латерално формира широку материчну везу (*lig. latum uteri*). У простору између органа перитонеум формира шпагове. Позади мокраћне бешике, а испред материце налази се *excavatio vesicouterina*, а позади материце а испред ректума (*excavatio rectouterina - Douglas*) (16, 19).

Иза материце, а испред ректума перитонеум формира матерично-ректални шпаг (*excavatio rectouterina - Douglas*). Овај шпаг се латерално пружа до ректоутериних веза (покривене перитонеумом ове везе образују наборе *plicae rectouterinae*) (16, 18).

Доугласов шпаг је најнижи део перитонеалне шупљине у коме се налазе вијуге танког црева као и карлични део сигмоидног колона и његовог мезоколона (19).

#### 1.1.4. Лигаменти материце

Лигаменти материце су: *lig. latum uteri*, *lig. teres uteri*, *lig. pubocervicale*, *lig. cardinale uteri* (*lig. transversum cervicis*) и *lig. rectouterinum* (*lig. sacrouterinum*) (13, 19).

**Широка матерична веза (*lig. latum uteri*)** је перитонеална дупликатура постављена фронтално у централном делу шупљине карлице и пружа се од десне и леве бочне ивице материце до бочних зидова карлице где се наставља паријеталним перитонеумом. *Lig. latum uteri* омогућава померања материце напред и назад, а спречава бочна померања (20).

*Lig. latum uteri* се састоји из предњег и задњег перитонеалног листа који у пределу бочних ивица материце граде дупликатуру која повезује материцу, оба оваријума и тубе. Два листа лигаментума латума покривају *lig. teres uteri* и *lig. ovarii proprium*. Од задњег листа *lig. latum uteri* одваја се позади *mesovarium*. То је перитонеална дупликатура која повезује хилус оваријума са задњим листом *lig. latum uteri*. *Mesovarium* дели *lig. latum uteri* на горњи, мањи део - *mesosalpinx* (део између оваријурна и тубе) и доњи, већи део – *mesometrium*, који лежи испод мезооваријума латерално од десне и леве ивице материце до бочног зида карлице (21).

*Садржај широке материчне везе.* - Између два перитонеална листа широке материчне везе налазе се следећи елементи: *parametrium*, *a. uterina* праћена венским сплетом *plexus venosus uterinus*, лимфни судови, нерви, ембрионални остаци мезонефросних канала, део уретера и неки лигаменти (14).

Периметријум у доњој ивици *lig. latum uteri* формира главну везу материце – *lig. cardinale uteri* (*lig. transversum cervicis*), познат у клиници као *Mackenrodt's*-ов лигамент (13). Кроз доњу ивицу *lig. latum uteri* у *parametrium* улазе *a. uterina* и уретер (19,20). Кроз *lig. latum uteri* пролази неколико лигамената. Тако од задње стране материчног рога до унутрашњег пола оваријума пружа се *lig. ovarii proprium*. Овај лигамент прекривен је задњим листом *lig. latum uteri*. Са предње стране пружа се напред *lig. teres uteri*, кога покрива предњи лист *lig. latum uteri*. Од материчног врата (*cervix uteri*) уназад

према предњој страни сакрума пружају се сагитално десна и лева крсноматерична веза (*lig. rectouterinum s. sacrouterinum*) које су покривене задњим листом *lig. latum uteri*. Тако се образује набор *plica rectouterina*. Ове две плике су бочна граница Доугласовог шпага (21).

У горњем делу спољашње ивице *lig. latum uteri* у близини тубарног пола оваријума налази се *lig. suspensorium ovarii* са својом неуроваскуларном петељком.(22).

**Обла веза материце (*lig. teres uteri*)**, представља парни сноп фиброзних и мишићних влакана дебљине неколико милиметара који полазе од предње стране материчног рога непосредно испод ушћа десне и леве тубе. *Lig. teres uteri* се пружа напред, издижући предњи лист *lig. latum uteri*, долази до дубоког отвора ингвиналног канала, пролази кроз ингвинални канал, да би се по изласку из њега фиксирао у поткожном ткиву великих усана. *Lig. teres uteri* одржава материцу у позицији антефлексије (19, 21).

Са задње стране материчног рога у истом нивоу где се одвајају обле везе материце, полази ка десном и левом оваријуму *lig. ovarii proprium*. *Lig. teres uteri* као и *lig. ovarii proprium* садрже мишићна влакна која потичу из мишићног слоја зида материце (22).

***Lig. pubocervicale*** је сноп фиброзних влакана који повезују врат материце и задњу страну тела препонске кости (13).

***Lig. cardinale uteri (lig. transversum cervicis)*** је згуснуто везивно ткиво које формира снажне снопове фиксирание на бочној страни вагиналног дела материчног врата, а латерално на бочним зидовима карлице. Ове везе имају битну улогу у одржавању нормалног положаја материце (19).

***Lig. rectouterinum (lig. sacrouterinum)*** је парни сноп везивних и мишићних влакана који се фиксира на материчном врату и предњој страни сакрума око другог и трећег предњег сакралног отвора. Покривени перитонеумом они издижу набор *plica rectouterina*. *Ligg. rectouterina* повлаче врат материце према сакруму, при чему тело заузима положај антефлексије (тело материце је савијено напред према врату).

Поред описаних лигамената положај материце одржавају мишићи карличног дна (*diaphragma pelvis*), као и мишићи, фиброзне формације и фасције перинеума (20).

### 1.1.5. Артерије

У васкуларизацији утеруса учествује *a. uterina*, грана унутрашње илијачне артерије. Артерија утерина улази у базу *lig. latum uteri*, укршта предњу страну уретера 2 cm латерално од материчног врата и приближава се бочној ивици материце. Ту даје *a. vaginalis* за васкуларизацију горњег дела вагине и наставља пут навише уз бочну ивицу материце између два листа *lig. latum uteri*. Стабло артерије утерине је у периоду генеративне активности веома вијугаво и даје бројне спиралне гране (*rr. heliцини*) за предњи и задњи зид утеруса који се анастомозују са *rr. heliцини* контралатералне материчне артерије. Од ових спиралних артерија зида материце одвајају се радијалне артерије. Пружају се као шупљини материце, богато се разгранављујући кроз миометријум (17).

Крвни судови унутар зида материце показују велике варијације везане за животно доба и функционалну активност репродуктивних органа. Оне су последица деловања полних хормона. (18).

*A. uterina* се завршава тубарном (*r. tubarius*) и оваријском граном (*r. ovaricus*). Ове гране са огранцима оваријске образују у мезосалпинксу и мезооваријуму артеријске анастомозе које су значајне за адекватну иригацију унутрашњих репродуктивних органа. Ове комуникације остварују тесну функционалну повезаност оваријума, материце и тубе и обезбеђују адекватну иригацију код хируршких интервенција где се подвезује оваријска или матерична артерија (21, 22).

### 1.1.6. Вене

Венска дренажа утеруса остварује се кроз утеровагинални венски сплет у унутрашњу илијачну вену. Вене утеровагиналног сплета у *lig. latum uteri* комуницирају са венама мезооваријума и оваријалним венама. Ове комуникације омогућавају венску дренажу горњег дела материце кроз оваријалне вене. Поменуте вене су проширене код жена које су рађале више пута (23).

### 1.1.7. Лимфни судови

Лимфни судови материце одводе лимфу у различитим правцима. Лимфа из дна материце и горњег дела тела дренира се у два различита смера: један прати оваријалне крвне судове до лумбалних лимфних чворова (*nodi lumbales*)

који леже у нивоу реналних крвних судова, а други, мањи прати *lig. teres uteri* и води у површне ингвиналне лимфне жлезде (*nodi inguinales superficiales*). Лимфна дренажа из доњег дела тела и врата материце врши се делом кроз унутрашње бедрене лимфне жлезде (*nodi iliaci interni*). Поред овог лимфа може да отиче и у спољашње бедрене лимфне чворове (*nodi iliaci externi*). Богата лимфна дренажа цервикса може да се обавља дуж рекурентних веза у сакралне лимфне чворове или чак у седални предео у лимфне жлезде које прате горњу и доњу седалну артерију. Ширење малигних процеса из различитих делова утеруса дешава се описаним путевима лимфне дренаже и њихово познавање је од посебног значаја због честе појаве карцинома грлића и тела материце (24).

### 1.1.8. Инервација материце

Прецизни подаци о путевима аутономне инервације материце нису у потпуности познати. Сигурно је да поред нервних стимулуса постоји утицај хормона (прогестерон и окситоцин) на контрактилност утеруса (25).

Материцу инервише *plexus uterovaginalis*. То је богат сплет нерава који настаје у *plexus pelvici*-у (*plexus hypogastricus inferior*) и прати одговарајуће крвне судове лигаментума латума. Утеровагинални сплет се састоји претежно из симпатичких влакана која потичу из 12. грудног и 1. и 2. лумбалног сегмента кичмене мождине и кроз *nn. splanchnici lumbales* долазе у горњи хипогастрични сплет из кога се издвајају десни и леви хипогастрични нерв настављајући до плексуса пелвикуса (21, 25).

Има мишљења да су *corpus* и *fundus* утеруса инервисани само симпатичким (адренергичним) нервима док су у врату материце нађена ретка парасимпатичка (холинергична) влакна. Порекло парасимпатичких влакана је у сакралним сегментима бочних рогова сиве масе кичмене мождине од S2 до S4 из којих полазе *nn. erigentes* (*nn. splanchnici pelvici*). Активација парасимпатичких влакана инхибира матерични мишић и доводи до вазодилатације. Парасимпатичка инервација има мали утицај на функцију утеруса чак и за време порођаја (23).

Болне сензације из дна, тела и горњег дела врата материце иду кроз симпатичка влакна у доњи хипогастрични сплет и даље усходно кроз хипогастричне нерве у *plexus hypogastricus superior*. Усходна влакна се завршавају у 12. грудном и 1. лумбалном сегменту кичмене мождине. Бол из

доњег дела врата материце и горњег дела вагине преноси се кроз парасимпатичке нерве *nn. erigentes* до сакралних сегмената кичмене мождине. (S2-S4) (26).

## 1.2. ХИСТОЛОШКА ГРАЂА УТЕРУСА

Материца је највећи полни орган жене, смештен између вагине и јајовода. Има крушкасти облик и заузима централну позицију у карличној дупљи. Састоји се тела и врата или грлића материце (*cervix uteri*). У тело материце отварају се јајоводи, док грлић материце преко материчног отвора комуницира са вагином. Зид материце граде слузница, мишићни и серозни слој. За слузницу утеруса користи се назив ендометријум, за мишићни слој – миометријум, док се сероза назива периметријум (27).

*Perimetrium* је серозни омотач (*tunica serosa*) материце кога чини перитонеум који покрива тело и горњи део материчног врата са задње стране. Периметријум је углавном чврсто фиксиран за миометријум нарочито у пределу фундуса, док се напред у пределу истмуса може лако одвојити (13).

*Myometrium* је дебео слој глатких мишићних влакана која граде тунику мускуларис. Његова дебљина у телу материце варира од 1,25cm до 2,5cm, ту је И најдебља, и подлеже великим променама везаним за дејство хормона. Грађа миометријума је веома комплексна. Према класичним описима миометријум се састоји из три слоја глатких мишићних влакана, који су одвојени везивним ткивом. Спољашњи слој је танак, лежи субсерозно, граден је из лонгитудиналних мишићних снопова и везивних влакана. Испод спољашњег слоја налази се средњи најдебљи слој миометријума кога граде кружна и коса мишићна влакна. Извесна влакна овога слоја пружају се у околне лигаменте и зид лубе. Око многобројних крвних судова у овом делу миометријума налазе се циркуларна и коса мишићна влакна. Овај део зида материце је веома богато васкуларизован. Унутрашњи слој миометријума је танак, састављен је из лонгитудиналних и делом циркуларних мишићних снопова. Он належе на базални слој слузокоже материце (*endometrium*) (19).

Миометријум материчног врата садржи бројна везивна влакна која дају овом делу материце посебну чврстину. Дебљина миометријума се нарочито мења у гравидитету, када долази до повећања дебљине, дужине и броја

мишићних влакана., утерус после порођаја добија свој уобичајен изглед и грађу. Миометријум у фази менопаузе у недостатку естрогена атрофира (14, 15).

*Endometrium* је слузокожа материце (*tunica mucosa*) која облаже њену шупљину и разликује се по изгледу и грађи у телу и врату материце. Слузокожа у телу материце је глатка, изграђена је из цилиндричног једнослојног местимично трепљастог епитела и строме, која је фиксирана уз унутрашњи слој миометријума. Строма садржи ретикуларна влакна и материчне жлезде, лимфоците и гранулоците. Трепљасте ћелије ендометријума облажу шупљину утеруса, а покрети њихових трепљи су усмерени у правцу вагине. У извесним деловима ендометријума ћелије без трепљи граде уврате, обликујући жлезде (*glandulae uterinae*), које имају улогу у регенерацији ендометријума (19).

На ендометријуму се описују базални и функционални слој. Базални слој ендометријума је његов најдубљи део и не трпи цикличне промене и остаје интактан у менструалној фази циклуса када долази до одбацивања функционалног слоја. Функционални слој обухвата површни, већи део ендометријума (2/3) и на њему се запажају цикличне промене везане за дејство полних хормона и у току менструације долази до његовог одбацивања (13).

Ендоментријум грлића гради хоризонталне наборе (*plicae palmatae*) и његова дебљина је мања од оне у телу. Ендоментријум материчног врата је грађен из цилиндричног местимично трепљастог епитела и танког слоја строме која налаже на дубоку површину миометријума. Цилиндрични епител у врату формира бројне разгранате жлезде (*glandulae cervicales*) које луче мукус. Цилиндрични епител на ивици спољашњег отвора цервикалног канала (*ostium uteri*) прелази у плочастослојевит епител вагиналног дела материчног врата. То је место на коме чешће долази до малигне трансформације епитела. За време менструационог циклуса на ендометријуму материчног врата долази до малих промена које нису праћене десквамацијом (19).

### **1.2.1. Карактеристике ћелија и везивног ткива ендометријума, миометријума и периметријума**

Ендоментријум је слузница (мукоза) материце, састављена од епитела и ламине проприје. Епител материце је једнослојни цилиндрични. Он понире у везиво ламине проприје, градећи материчне жлезде (*glandulae uterinae*). То су тубуларне жлезде које се пружају целом дебљином ендометријума. Идући од

дна ка површини ендометријума, на материчним жлездама разликују се база, тело и врат. Базални делови жлезда су разгранати. Секрет материчних жлезда излива се у жлебове на површини слузнице (27). Епител на површини материце садржи трепљасте и секретне ћелије, док епител материчних жлезда чине готово искључиво секретне ћелије. Киноцилије на трепљастим ћелијама њишу се ка грлићу и вагини (28).

Лamina проприја, позната и као строма ендометријума, растресито је везиво целуларног типа. У њој су садржане многобројне стромалне ћелије (фибробласти), ретки лимфоцити, гранулоцити и макрофаги, обиље основне супстанце, деликатна мрежа везивних влакана и спорадична нервна влакна. Везиво ендометријума прожето је бројним материчним жлездама и крвним судовима, меду којима се по изгледу и значају истичу артериоле вијугавог тока, познате под именом спиралне артериоле (29).

Почев од пубертета па до менопаузе, под дејством полних хормона јајника, ендометријум сваког месеца доживљава динамичну реорганизацију. Хистоархитектоника ендометријума се непрестано мења, а његова дебљина варира од 1 до 6 мм. Поменуте цикличне промене означене се као менструални циклус (28).

Сходно морфофункционалним карактеристикама, ендометријум се може поделити на два основна слоја: базални и функционални. Базални слој (*stratum basale*), скраћено базалис, најдубљи је и увек присутан слој ендометријума. Захвата приближно четвртину ендометријума, и то онај појас у коме су смештене базе материчних жлезда. Он не подлеже цикличним променама и служи као основа за обнављање функционалног слоја после менструације, побачаја или порођаја (29, 30). Функционални слој (*stratum functionale*) или функционалис, заузима површинске 3/4 ендометријума. Он захвата онај део ендометријума у коме су смештена тела и вратови материчних жлезда. Под дејством полних хормона током месечног циклуса овај слој се најпре обнавља, затим максимално задебљава, и на крају, ако изостане зачеће, у целини отпада током менструације. Површински појас функционалиса садржи вратне делове материчних жлезда. Он је компактније граде и зове се *stratum compactum*. Испод њега се налази двоструко дебљи појас са телима материчних жлезда. Широки жлездани лумени овом делу функционалиса дају сунђераст изглед, отуда и назив *stratum spongiosum* (30, 31).



Миометријум (*tunica muscularis*) је најдебљи слој у зиду утеруса. Изграђен је од глатких мишићних ћелија које формирају три нејасно одељена подслоја (стратума): субсерозни, васкуларни и субмукозни. *Stratum subserosum* смештен је испод периметријума, док је *stratum submucosum* у директном контакту са ендометријумом. Глатке мишићне ћелије ових подслојева оријентисане су махом лонгитудинално, односно паралелно дужој осовини материце. *Stratum vasculare* је средњи и најдебљи подслој миометријума, препознатљив по присуству артеријских судова великог калибра и дебелог зида. Глатке мишићне ћелије васкуларног подслоја оријентисане су циркуларно и имају важну улогу у хемостази након порођаја (29, 31).

Глатке мишићне ћелије миометријума су вретенастог облика, дужине око 50  $\mu\text{m}$ . У трудноћи се маса утеруса повећава десетоструко, првенствено на основу повећања волумена (хипертрофија), а делом и броја (хиперплазија) глатких мишићних ћелија. Дебљина глатких миоцита повећава се 2-3 пута, а дужина чак 8-12 пута. Број ћелија повећава се на основу деобе постојећих миоцита, а делом и путем диференцијације недиференцираних ћелија мезенхимског порекла. Хипертрофија и хиперплазија глатких мишићних ћелија су резултат деловања естрогена. Овај хормон подстиче и секретну активност глатких миоцита. Они секретују колагена и ретикуларна влакна, те се количина колагена у миометријуму повећава петоструко. Током порођаја, под утицајем окситоцина и простагландина, мускулатура утеруса се снажно контрахује и потискује плод низ порођајни канал (27). Након порођаја глаткомишићне ћелије се смањују до првобитне величине, поједине међу њима подвргавају се апоптози, а колаген бива ензимски разложен, те се утерус враћа у пређашње стање. Крајем трудноће миометријум је максимално растегнут (дистендиран), што ствара услове за почетак контракција. Ово потврђује и пример близаначке трудноће, када контракције (порођај) започињу око две недеље раније од очекиваног термина порођаја. Међутим, констатоване су благе повремене контракције миометријума и ван трудноће, које се субјективно манифестују осећајем грча (нпр. током менструације и сексуалне ексцитације) (29). Превремене контракције током трудноће спречавају прогестерон и релаксин. Насупрот њима, поједине активне супстанце поспешују мишићне контракције. Окситоцин, хормон хипоталамусних једара депонован у неурохипофизи, данас се широко примењује у акушерству за појачање материчних контракција ради

скраћења порођаја. Овај хормон се почетком порођаја излучује у повећаној концентрацији. За повећање снаге контракција могу се користити и простагландини (27, 32).

Периметријум је висцерални перитонеум мале карлице, сачињен од мезотела и танког слоја растреситог везива. Он облаже читаву задњу и део предње површине материце. Остатак предње површине материце, наслоњен на мокраћну бешику, уместо серозе обавија адвентиција (33).

### **1.3. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЕМБРИОНАЛНОГ РАЗВОЈА УТЕРУСА**

Репродуктивни систем развија се убрзо након развоја уринарног система, од интермедијарног мезодерма, ендодерма урогениталног синуса и ектодерма. Интермедијарни мезодерм формира урогениталне наборе од чијих гениталних делова настају гонаде и генитални канали. Од ендодерма урогениталног синуса и околног спланхноплеуралног мезодерма стварају се дистални делови унутрашњих и спољашње гениталије. Од ектодерма настају герминативне ћелије и епител завршног дела уретре (34).

#### **1.3.1. Развиће и диференцијација гениталних канала**

Код ембриона у току развића формирају се два пара гениталних канала који настају од интермедијарног мезодерма – мезонефрични и парамезонефрични канали.

Мезонефрични – Волфови канали настају у 5. недељи развића спајањем пронефросних и мезонефричних тубула. Простиру се од мезонефроса до урогениталног синуса. Они представљају основу за развој мушких одводних канала. Од мезонефричних канала настају дуктус епидидимис, дуктус деференс, дуктус ејакулаторијус и семена кесица. Од епигениталних мезонефричних тубула настају дуктули еферентес. Код жена мезонефрични канал ишчезава, од њега остају само Гартнерове цисте. Остаци мезонефричних канала код жена дају епоофорон и параоофорон. Код оба пола, из каудалног дела мезонефричног канала израста уретрални пупољак који ће дати основу за развиће уретера и сабирног система метанефроса (дефинитивног бубрега) (34, 35).

Са друге стране, парамезонефрични – Милерови канали настају у 6. недељи развића, тако што се формира лонгитудинална инвагинација целомског епитела која је локализована латерално од мезонефричних канала. Мезонефрични и парамезонефрични канали (леви и десни) укрштају се у доњој трећини, а затим и међусобно спајају. Они се кранијално отварају у целомску шупљину, а каудално уливају у урогенитални синус, на месту синусног или Милеровог туберкулума. Парамезонефрични канали перзистирају код женског пола, где имају улогу у образовању женских одводних канала (36).

Парамезонефрични канали код мушкарца подлежу регресији и дегенеришу. Њихови рудименти виђају се као везикуле апендикса тестиса. Остаци парамезонефричних канала могу да се уоче и код жена, у инфундибуларном делу јајовода као хидатиде Морагњија. Остаци урогениталног синуса код мушкараца су простатични утрикулус, који је хомологан вагини код жена, као и коликулус семиналис (дериват синусног туберкулума) (37).

Парамезонефрични канали се развијају чак и у одсуству гонада. Кранијални део парамезонефричних канала остаје отворен и комуницира са абдоминалном шупљином. Од кранијалног и хоризонталног дела парамезонефричних канала развијају се јајоводи. Средњи и каудални крајеви канала се спајају и дају утеровагинални канал од кога настаје епител тела и врата материце, као и горња трећина вагине. Утеровагинални канал на месту спајања поседује септум, који се у току развића губи. Строма материце и миометријум настају од спланхичног мезодерма. Милеров туберкулум урогениталног синуса задебљава и од њега се одвајају две солидне евагинације – синовагинални булбуси који образују вагиналну плочу. Вагинална плоча накнадно формира лумен и тиме настају доње две трећине вагине. Епител вагине и химена потичу од ендодерма урогениталног синуса, док њихови мишићи и везиво зида воде порекло од околног мезенхима (34, 37).

### **1.3.2. Развојне аномалије материце**

Као што је претходно поменуто, материца и јајоводи развијају се из Милерових канала. Доњи делови Милерових канала се спајају и граде тело и врат материце и горњи део вагине. Уколико не дође до спајања појединих делова Милерових канала, настају различите аномалије попут: *uterus duplex*,

*uterus septus, uterus subseptus, uterus bicornis unicolis, uterus unicornis, uterus arcuatus. Uterus duplex* и *vagina septa* је аномалија код које није дошло до спајања два Милерова канала, па постоје две материце са вагином која у унутрашњости има преграду. *Uterus subseptus* је аномалија код које је шупљина материце само делимично подељена на два дела. *Uterus septus* настаје када се споје два Милерова канала при чему се формира утерус чија шупљина садржи преграду (септум). *Uterus bicornis unicolis* се формира спајањем дисталних делова Милерових канала, при чему се формира врат материце, док проксимални делови канала остају одвојени. Тако настаје двоорога материца - постоји један врат, док су тела раздвојена. *Uterus unicornis* (једнорога материца) се јавља у случајевима када постоји само један Милеров канал, док други атрофира (13, 34).

#### **1.4. МОРФОФУНКЦИОНАЛНЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ КРВНИХ СУДОВА МАТЕРИЦЕ ТОКОМ МЕНСТРУАЛНОГ ЦИКЛУСА, ТРУДНОЋЕ И ПОРОЂАЈА**

Као што је већ претходно поменуто, крв у материцу стиже материчном артеријом (*a. uterina*), од чијег стабла се одвајају кратке и јако вијугаве гране (*aa. arcuatae*), које продиру у васкуларни подслој миометријума. Огранци лучних артерија – радијалне артериоле, пробијају се кроз субмукозни подслој миометријума. Доспевши у ендометријум оне дају кратке бочне гране - базалне артериоле, које исхрањују базални слој ендометријума. Стабла радијалних артериола настављају свој ток према површини ендометријума, с тим што у његовом функционалном слоју почињу да вијугају попут спирале. Иако су наставак радијалних артериола, ови вијугави крвни судови означавају се посебним именом - спиралне артериоле. Оне теку паралелно са материчним жлездама, исхрањујући их богатом мрежом капилара (38). Испод епитела материце из завршних огранака спиралних артериола настаје површни капиларни сплет. За разлику од радијалних и базалних артериола, спиралне артериоле су хормон-сензитивне и реагују на циклично деловање естрогена и прогестерона. Глатка мускулатура у њиховом зиду на способност ритмичке контракције и релаксације, због чега је прилив крви у функционални слој

наизменично врло слаб и преобилан. На периодичним променама тонуца спиралних артериола засновано је иницирање менструације (39).

Све артериоле ендометријума имају дебелу тунику медију, чија мускулатура снажном контракцијом спречава крварење по изласку плода и постељице. Осим тога, вијугав ток артериолама омогућава значајну елонгацију (издуживање) у трудноћи, када се повећава волумен материце. Танкозидне вене образују целом ширином ендометријума мрежу синусоидно проширених анастомоза. Вене ендометријума уливају се у лучне вене које прате артерије аркуате (40).

#### **1.4.1. Промене којима подлежу ћелијске и ванћелијске компоненте ендометријума током менструалног циклуса**

Менструални циклус обухвата низ морфофункционалних промена ендометријума, које се периодично понављају под дејством естрогена и прогестерона. Циклични карактер лучења хормона јајника условљен је цикличном продукцијом гонадотропних хормона (FSH и LH) аденохипофизе. Дужина циклуса варира, али у просеку износи 28 дана. Менструалног циклуса нема пре менархе и после менопаузе, као и током трудноће. Менструални циклус може се поделити у три фазе: пролиферативна (фоликулска), секретна (лутеинска) и менструална (39).

Пролиферативна фаза карактерише се обнављањем функционалног слоја ендометријума, разореног током месечног крварења. Почиње 4-5. дана менструалног циклуса и траје до његове средине (14. дан). Поклапа се са периодом раста јајних фоликула, а тиме и са све интензивнијом секрецијом естрогена. Стога се назива и естрогена, односно фоликулска фаза. Карактерише се учесталим митозама епитела заосталог у дну материчних жлезда и пролиферацијом стромалних ћелија преосталих у базалису. Секретне ћелије жлезданог епитела су уске и цилиндричне, са ретким микроресицама на површини. Голци апарат и грЕР су умерено развијени, док су остале органеле слабо изражене (32). Материчне жлезде постају све дуже и бројније, а изгледају попут правих цевчица узаног лумена. Ћелије строје деле се убрзано, док околни међућелијски матрикс постаје све обилнији. Спиралне артериоле, потпуно уништене у претходној менструацији, израстају поново из радијалних артериола. У овој фази оне су још увек кратке и благо вијугаве. На крају

пролиферативне фазе долази до потпуне реепителизације ендометријума и до реконструкције жлезда, строме и спиралних артериола, чиме је функционалис комплетно обновљен, а ендометријум је дебео 2-3 mm (35).

Секретна фаза менструалног циклуса почиње после овулације, дејством прогестерона жутог тела на претходно реституисан функционални слој ендометријума. Другачије се зове лутеинска или програвидна фаза и онаје најстабилнија у погледу дужине јер траје по правилу 14 дана. Одвија се од 14. до 28. дана циклуса и дели се на рану и касну секретну фазу (37).

У раној секретној фази долази до депоновања партикула гликогена у базалном делу цитоплазме секретних ћелија и до потискивања једра ка апикалном полу. Целије жлезданог епитела постају све крупније, а цистерне грЕР-а и Голџи комплекса све упадљивије. У овим органелама настају секретне грануле умерене електронске густине. У гранулама су депоновани гликопротеини, који се са апикалног пола ћелије ослобађају у жлездани лумен. Материчне жлезде се издужују, а њихов лумен се постепено пуни секретом и шири. Стромалне ћелије постају налик децидуалним ћелијама. Између њих накупља се све већа количина течности (едем строме). Спиралне артериоле се још увек издужују и све више вијугају (33, 38).

У касној секретној фази ендометријум достиже највећу дебљину (5-6 mm). У секретним ћелијама материчних жлезда гликоген и секретне грануле премештају се из базалног у апикални део цитоплазме, потискујући једро ка базалној ламини. Тела материчних жлезда попримају спиралну форму, налик вадичепу. Њихов лумен је широк и испуњен секретом са доста гликогена и гликопротеина. И спиралне артериоле достижу максимум развоја, тако да њихови огранци допиру близу површине ендометријума. Строма је едематозна, што додатно доприноси дебљини ендометријума. Обиље секрета и едематозна строма пружају оптималну подлогу за усађивање бластоцисте. На крају секретне фазе ендометријум је спреман да прихвати и исхрани заметак у периоду који претходи формирању плаценте (40).

Уколико дође до усађивања бластоцисте у зид материце ендометријум још више задебљава и секретна фаза прелази у гравидну фазу. У том случају, из гравидарног жутог тела и трофобласта плаценте лучи се велика количина прогестерона, под чијим утицајем се ендометријум трансформише у три типа

децидуе (*basalis*, *parietalis* и *capsularis*). Уколико зачеће и имплантација заметка изостану, ендометријум улази у менструалну фазу циклуса (32).

Менструална фаза обухвата првих пет дана менструалног циклуса. Из практичних разлога први дан крварења узима се за први дан менструалног циклуса. Наиме, тај податак је значајан за одређивање старости трудноће и термина порођаја. Менструална фаза одликује се десквамацијом набујалог функционалиса. Промене су изазване недостатком прогестерона услед спонтане регресије жутог тела која наступа 10-12 дана после овулације. Некрози функционалног слоја доприносе различити фактори: грчење и опуштање спиралних артериола, деловање матриксних металопротеиназа, цитокина, простагландина итд. Дан пре појаве крварења јављају се интермитетни спазми спиралних артериола, праћени епизодама хипоксије функционалиса (исхемична фаза). Услед исхемије у површном делу ендометријума наступају некротичне промене - дезинтеграција базалних ламина, разградња колагених влакана, оштећење зида крвних судова итд. Након спазма наступа дилатација артериола и појачан прилив крви, што скупа са некрозом зида површнијих судова доводи до крварења. Функционални слој ендометријума постепено се одлубљује и одстрањује, заједно са менструалном крвљу, што се манифестује као менструација. Том приликом изгуби се 35-50 мл крви помешане са фрагментима строме и материчних жлезда. Међутим, захваљујући очуваном базалису, већ тада почиње и процес регенерације ендометријума (31, 39).

Грлић је ваљкасти део материце, којим она комуницира са вагином. Дистални део грлића штрчи у лумен вагине и зове се *portio vaginalis uteri* (PVU). Целом дужином грлића пружа се централни канал (*canalis cervicis*), који се отвара у вагину материчним отвором (*ostium uteri*). И грлић материце у свом зиду садржи три слоја (мукозу, мускуларис и серозу), али се у хистолошкој гради значајно разликује од тела материце (35).

Мукоза вагиналног дела грлића (PVU) означава се као *ectocervix* (*exocervix*), а мукоза цервикалног канала као *endocervix*. Епител ектоцервикса је плочасти слојевити, без орожавања, сличан епителу вагине на који се наставља. Епител ентоцервикса (цервикалног канала) је једнослојни цилиндрични и представља наставак епитела тела материце. Овај епител садржи светле секретне ћелије и цилиндричне ћелије са киноцилијама (трепљасте ћелије). Секретне ћелије луче мукус, а трепљасте ћелије покретима киноцилија

транспортују мукус ка материчном отвору и вагини. Епител ендо- и ектоцервикса обично се сусрећу у нивоу материчног отвора, дуж линије која се зове сквамоцилиндрична граница (36).

Слузница цервикалног канала садржи стотинак јако разгранатих тубуларних жлезда, названих цервикалне жлезде. Секретне ћелије цервикалних жлезда луче слузав секрет који испуњава цервикални канал и кваси унутрашњост вагине. У првој половини менструалног циклуса секрет је обилат и водњикав, те олакшава пролаз сперматозоида у тело материце. У другој половини циклуса и током трудноће секрет је оскудан и густ, те попут чепа затвара цервикални канал, спречавајући продор бактерија из вагине у материцу. Ламина проприја врата материце грађена је од густог везивног ткива са доста еластичних влакана. За разлику од мукозе тела материце, цервикална мукоза се не одлубљује за време менструације. Хормони јајника утичу првенствено на количину и вискозност секрета цервикалних жлезда (38, 39, 40).

Миометријум је у грлићу материце слабо развијен. Глатка мускулатура чини само 15-20% масе грлића, док остатак отпада на густо везивно ткиво. *PVU* не садржи глатке мишићне ћелије. Насупрот снажним контракцијама мускулатуре тела материце, глаткомишићни слој грлића се од почетка порођаја интензивно шири, што је предуслов за излазак плода из материце (33).

Периметриум (*tunica serosa*) покрива задњу и бочне стране грлића, док га спреда од мокраћне бешике одваја адвентиција (39).

## 1.5. МИОМИ

Миоми су бенигни тумори, дуго година познати и истраживани. Узроци настанка ових тумора испитивани су дуго и темељно, али су многобројне постављене хипотезе остале недоказане (41).

Тумори настају када се поремете контролни механизми који регулишу нормалан раст и развој соматске ћелије, њену смртност и локацију. Према важећем, општем концепту, промене унутар хуманог генома основни су разлог неопластичне трансформације. Генске мутације, у одређеним специфичним деловима ДНК и њихови абнормални продукти су узрок биохемијских образаца који контролишу раст и развој ћелије (7).



Већина тумора потиче од матичних прекурсорских (стем) ћелија, присутних у свим ткивима која се обнављају. Критични молекул у трансформацији стем ћелије је молекул ДНК, па је генетска мутација главни разлог и први корак поремећене диференцијације (7, 10).

Развојем молекуларне биологије откривају се појединачни гени, односно, групе структурних гена, способних да индукују неопластичну трансформацију ћелије. Ови филогенетски високо конзервирани делови ДНК зову се протоонкогени и имају веома важну улогу у процесима пролиферације и диференцијације стем ћелије, а њихова експресија је прецизно регулисана. Уколико дође до алтерације у експресији протоонкогена (тачкаста мутација, хромозомска аберација, амплификација) они се активирају и постају онкогени (42).

Антионкогени (тумор супресор гени) представљају посебну класу гена унутар генома. Имају инхибиторни утицај на деобу ћелије. Обзиром да су то рецесивни гени, само у случају инактивације оба алела (мутација, делеција) долази до неконтролисане пролиферације прекурсорске ћелије. Ако мутација постоји само на једном од алела, постоји предиспозиција за неопластичну трансформацију (8).

Како унутар генома постоје многобројни контролни механизми (*repair* систем – систем за поправку) који функционишу паралелно, неопходна је серија грешака у геному (активација протоонкогена и инактивација антионкогена) који се одвијају током одређеног времена, у више фаза, постепено, да би се прекурсорска ћелија неопластички трансформисала. То значи да ћелија мора да акумулира више независних мутација током времена да би се неопластички трансформисала, односно, диференцирала (7, 8).

Дедиференциране прекурсорске ћелије настављају пролиферацију, формирају клон ћелија које се шире, односно неоплазму. Код бенигних неоплазми, ћелије су сличне нормалним ћелијама и имају ограничен раст, мада нису способне да се врате у стање мировања. Суседне нормалне ћелије истог ткива имају очувану ту способност (42).

Цитогенетска испитивања ћелија миома, потврдила су постојање карактеристичних структурних и нумеричких хромозомских аберација, које могу да се издвоје и у подгрупе, али регион генома одговоран за неопластичну трансформацију глатке мишићне ћелије није прецизно идентификован (1, 2).

Најчешће уочена аберација у глаткој мишићној ћелији је делеција дугог крака седмог хромозома и среће се у око 35% анализираних миома. Резултати парцијалне молекуларно-цитогенетске анализе дел (7q) на хромозомима насталим од ћелијске линије утериних леиомиома са присуством дел (7) (q22-q32) показале су да могу да се идентификују најчешћи проксимални и дистални конзервирани сегменти на дужем краку седмог хромозома, који откривају величину делеције и дозвољавају циљани приступ проучавању природе и функције гена релевантних за етиопатогенезу поремећаја. Често присуство ове хромозомске аберације у мезенхиму, односно, глатким мишићним ћелијама, сугерише да је тумор супресор ген, неопходан за трансформацију прекурсорске ћелије, локализован у овом сегменту генома. Један од гена, CUTL 1 је локализован у овом сегменту, а како је *Northern blot* анализом потврђено да је ниво *iRNK* тог гена веома смањен у већини миома са дел (7q), то јасно упућује истраживаче да је CUTL 1 тумор супресор ген, чија инактивација има патолошки значај у етиологији миома (8, 12).

И друге нумеричке и структурне аберације како интрахромозомске, тако и интерхромозомске могу се сматрати специфичним за трансформацију прекурсорске глатке мишићне ћелије. Те аберације укључују углавном хромозоме 6, 12, 14 и 18, што упућује на закључак да су то вероватни критични делови генома који су одговорни за неопластичку трансформацију. Транспозиција генетског материјала (делеције, транслокације, дупликације) ремети принцип колонеарности унутар критичног молекула ДНК, односно, ремети редослед пуринских и пиримидинских база. То, нарочито ако се дешава у јединственим секвенцама генома (структурни гени: протоонкогени, тумор-супресор гени) у којима промена редоследа нуклеотида или промена њиховог укупног броја, оставља трагове не само на квалитету истог гена, већ и на следећем, функционалном нивоу концентрације одговарајућих протеина, продуката мутираног гена. На тај начин се промене генетске структуре, као супстрата генетичке информације, манифестују функционалним променама, односно, променама секвенције аминокиселина у оквиру полипептидног ланца. Квалитативно или квантитативно измењен протеин нарушава прецизну сигнализацију унутар ћелије и током времена доводи до неопластичне трансформације (12, 42, 43).

Како ћелија располаже бројним контролним механизмима (*repair system*) који функционишу истовремено, поправљају грешке у геному и опирају се променама у функцији ћелије, сматра се да је потребна серија грешака у геному, које се одигравају у континуитету, током више фаза, да би дошло до неопластичне трансформације. На тај начин, прогресија тумора је условљена степенима прогресије промена у самом геному. Тако је и малигна трансформација, која је у глаткој мишићној ћелији ретка, вероватно последица нове алтерације у геному (8).

Мада у литератури постоје подаци о променама у истим структурним генима који могу да буду значајни како у етиологији миома, тако и у етиологији леиомиосаркома, једина значајна разлика је у томе што малигноми стичу мутацију гена p53. Инактивација овог тумор-супресор гена, лоцираног на кратком краку хромозома 17, карактеристична је за етиопатогенезу многих хуманих малигнома. Ова мутација ослобађа ћелије и последњих инхибиција и не само што им омогућава да се бесконачно деле, него им омогућава да та деоба буде константна и прогресивна, тако да акумулирају све више мутација сваком следећом деобом. Захваљујући таквом развоју догађаја, сваки леиомиосарком представља хетерогену колекцију поремећаја генома (7).

Постоје и хипотезе поткрепљене темељним молекуларно-генетичким истраживањима, да леиомиоми и леиомиосаркоми имају различите моделе молекуларних алтерација и да су одвојени биолошки ентитети. Међутим и ове хипотезе потврђују појачану експресију мутираног, рецесивног p53 тумор-супресор гена искључиво у настанку леиомиосаркома (2).

### **1.5.1. Патологија миома утеруса**

Миоми-леиомиоми су јасно ограничени бенигни тумори глаткомишићног ткива материце. Представљају групу најважнијих бенигнух тумора материце. Најчешће се јављају у периоду између 35. и 50. године живота, а присутни су у око 35-40% жена, а по неким ауторима у чак 75% случајева. Након менопаузе, фреквенца ових тумора опада и износи свега 4%. Од свих гинеколошких болесница, 4-6% има присутан миом утеруса. Подједнако је заступљен код жена које су рађале и које нису рађале. Узроци настанка миома су многоструки и још увек недовољно потврђени и доказани (4, 7).

Значајним фактором у настанку овог тумора сматра се наслеђе (миомске породице), затим расна припадност (три пута је чешћи код црнкиња него код жена беле расе), као и тип конституције (атлетска, а посебно пикничка конституција представљају предиспонирајући фактор). Ипак, данас се сматра да је хормонска стимулација један од најзначајнијих чинилаца у патогенези овог обољења. У прилог ове теорије иду резултати бројних савремених клиничких истраживања којима је доказано да миоми не настају пре пубертета, да се повећавају током трудноће и да се смањују и регресирају током менопаузе. Међутим, према неким истраживањима, миоми не настају директном хормонском стимулацијом, већ посредним дејством хормона на степен прокрвљености материце, што је потврђено и чињеницом да уколико тумори преузимају васкуларизацију из неког суседног органа, не долази до њихове регресије у условима смањене хормонске стимулације (у менопаузи и сл) (1, 7, 43).

#### **1.5.1.1. Подела миома према локализацији**

Према локализацији, миоми се деле на миоме тела утеруса (око 92%) и миоме истмуса утеруса (око 8%), док су миоми цервикса веома ретки (свега 0,25 до 0,35%) (1).

Према правцу раста, миоми се деле на субмукозне, интрамуралне, субсерозне и интралигаментарне. Најчешће заступљене форме тумора настају интрамурално (*leiomyoma intramurale*). Овај тип миома својим растом доводи до стварања локализоване концентричне хипертрофије зида утеруса, са последичном компресијом околног миометријума и ендометријума, деформацијом целог зида утеруса и променом положаја у малој карлици. Због специфичне васкуларизације, ретко подлежу дегенеративним променама (3, 43, 44). Субсерозни тумори (*leiomyoma subserosum*) прелазе зид материце према трбушној дупљи и налазе се испод серозе перитонеума утеруса. Расту на широкој основи или на петелци путем које долазе и крвни судови који их васкуларизују. Код поремећаја у циркулацији услед притиска или торзије може да дође до последичних промена у смислу хијалине или цистичне дегенерације, исхемије или инфаркта. Врло често се вишеструко развијају до врло великих размера, вршећи притисак на околне органе доводећи до извесних диференцијално дијагностичких дилема и потешкоћа. Овај тип тумора се може

причврстити за околне структуре (најчешће је то оментум) правећи анастомозе са крвним судовима оментума и успостављајући «коллатералну» циркулацију, чиме заправо постаје «паразитски миом». У субсерозним миомима, често доминира везивоткивна компонента у односу на глаткомишићну (10, 43). Групи субмукозних миома (*leiomyoma submucosum*) припадају тумори који се својим растом померају према материчној дупљи и смештају под слузницу. Својим положајем притискају и истежу ендометријум изазивајући његову атрофију и некрозу. Контракцијама мишићног слоја субмукозни миоми добијају полипоидну форму. Уколико дође до компримитовања циркулације у петелци и некрозе, тумор може да буде избачен кроз цервикални канал у вагину (*leiomyoma uteri ad vaginum natum-myoma nascens*) (2, 3, 10).

#### **1.5.1.2. Макроскопски изглед миома**

Миоми материце су најчешће мултипли, ређе појединачни, солитарни тумори. Величина миома се креће од једва видљивих голим оком до величине од двадесет и више центиметара у пречнику (44). Примарни облик тумора је округлао и зависи од броја тумора и типа-правца раста. Миоматозни чворови су чврсте конзистенције и јасно одвојени од околног (тамнијег) ткива веома често псеудокапсулом. Због наглашеног експанзивног раста миома долази до компресије и атрофије глатких мишићних ћелија околног ткива, према коме се тумор понаша као страно ткиво, па услед реакције околног везивног ткива настаје псеудокапсула. Код тумора мањих димензија, капсула недостаје или је сасвим танка. На попречном пресеку, миоми су макроскопски беличасто-седефасте боје, сјајне површине и трабекуларне грађе (2, 8, 9, 12).

#### **1.5.1.3. Микроскопски изглед**

Миоми су саграђени од глатких мишићних ћелија удружених у снопове различитих димензија. Између снопова глатких миоцита присутна је већа или мања количина везивног ткива, у чијем саставу се налазе фибробласти, колагена, еластична влакна и крвни судови, док се у просторима између глатких мишићних ћелија налазе само танка колагена, еластична и ретикулинска влакна која граде фину мрежу која покрива сваку мишићну ћелију (45).

У зависности од међусобног односа глаткомишићне и везивно-ткивне компоненте у миомиома, као и од изгледа и типа глатких мишићних ћелија у њиховом саставу, миоми се деле на неколико хистолошких типова (3).

#### 1.5.1.3.1. Хистолошки типови миома

**Целуларни миоми** састављени су од густо збијених глатких мишићних ћелија, оскудне цитоплазме и вретенастих једара, чији палисадни распоред понекад подсећа на *verocay bodies* неуриленома. Ћелије овог хистолошког типа могу својим изгледом да подсећају на ћелије тумора строге ендометријума што доводи до диференцијално дијагностичких дилема. Прецизна патохистолошка дијагноза може да се постави методом трансмисионе електронске микроскопије, којом се утврђује присуство мифиламента и пиноцитозних везикула у ћелијама миома (43).

**Хеморагични целуларни миом** или **аоплектични миом** представља врсту целуларног миома који се најчешће среће код трудница или жена које су дуже време користиле оралне контрацептиве. Микроскопску слику карактеришу многобројна ограничена звездаста крварења са присутним околним едемом. Ћелије су увећане, повећане митотске активности око фокуса крварења. Неинвазивност тумора и одсуство цитолошке атипичности одређују бенигни карактер овог тумора (46).

**Атипични миом** (симпластични, бизарни миом) садржи снопове глатких мишићних ћелија између којих се појединачно или у групама налазе крупне, плеоморфне ћелије неправилног облика, богате, еозинофилне, гранулиране цитоплазме. Једра су такође неправилног облика, хиперхроматична, уз обавезно присуство једарних инклузија. Најчешће је присутан код жена у постменопаузалном добу. Основни критеријуми за постављање дијагнозе су хиперцелуларност, целуларна атипичност, митотска активност, као и клиничке карактеристике (43).

**Епителоидни миом** обухвата три хистолошка варијетета карактеристичних ћелијских морфологија.

а) *Leiomyoblastom* карактеришу крупне, овалне ћелије, богате еозинофилне цитоплазме са присутним перинуклеарним халоом.

б) *Clear cell leiomyoma* садржи полигоналне ћелије, светле цитоплазме богате гликогеном, уз минимално присуство масти и муцина.

в) *Leiomyoma plexiforme* састављен је из солитарних, јасно ограничених нодуса величине до десет милиметара. Чине га гнезда и траке униформних, округлих или полигоналних ћелија окружених стромом (1, 3, 41, 43).

*Clear cell leiomyoma* и *leiomyoma plexiforme* су увек бенигног тока без ћелијске атипичности уз умерену митотску активност која се креће од пет до девет митотских фигура (MF) на 10 поља највећег микроскопског увећања (HPV) односно, 5-9 MF/ 10 HPV. Дијагностичке проблеме понекад стварају лејомиобластоми повећане митотске активности преко 10 MF/10 HPV уз целуларну атипичност и присутна поља некрозе. Узимајући у обзир релевантне критеријуме искључује се могућност погрешне хистолошке интерпретације (3).

*Mixoid leiomyoma* чине глатке мишићне ћелије уклопљене у аморфну, мукоидну масу. Ови тумори никада не показују ћелијску атипичност нити присуство наглашене митотске активности (43).

**Васкуларни leiomyom** морфолошки се одликује глатким мишићним ћелијама између којих се налазе крвни судови већег или мањег калибра. Својим изгледом подсећа на хемангиом или артериовенску малформацију (3).

*Lipoleiomyoma* или *angiolipoleiomyoma* представљају комбиноване бенигне туморе сачињене из глаткомишићне компоненте, васкуларне компоненте и масног ткива. Присутне зреле масне ћелије воде порекло од мултипотентне стем ћелије или су настале метаплазијом глаткомишићних туморских ћелија. Увек су јасно ограничени и бенигног тока (41).

*Leiomyomatosis diffusa* је стање бенигног, дифузног, енормног увећања материце у неким случајевима и преко 1000 грама са многобројним нодусима састављеним од глатких мишићних ћелија (3, 43).

**Интравенозна leiomyomatoza** је клинички бенигна глаткомишићна неоплазма која својим начином раста подсећа на малигни тумор. Јавља се код жена средње животне доби, најчешће дугогодишње лечених од стерилитета. Чини је црвасто урастање глаткомишићног ткива преко миометријума у матичне вене широких веза утеруса и вене мале карлице. Често ивазија тумора напредује и преко доње шупље вене до десне преткоморе и плућних артерија са последичним метастатским чворовима на плућима уколико дође до фрагментације тумора. У хистолошкој слици могу да буду заступљени сви типови миома, најчешће епителоидни или целуларни уз евентуално присутне секундарне промене (1).

**Бенигни метастазирајући leiomyom** је микро и макроморфолошки бенигни тумор глатког мишићног ткива који се клинички понаша као малигни тумор. Чине га депозити глатких мишићних ћелија у лимфним жлездама карлице и у плућима. Најчешће се јављају код жена код којих је већ дијагностикован миом утеруса без обзира да ли је примењено оперативно или конзервативно лечење (3).

*Leiomyomatosis peritonealis disseminata* представља дифузну перитонеалну лејомиоматозу односно, дифузно распоређене чвориће глаткомишићног ткива по перитонеуму. Ови чворићи својим растом и ширењем често подсећају на малигни тумор. Јавља се код трудница и жена млађег животног доба код којих перзистира хормински дисбаланс (47). У целуларној популацији нодуса доминирају глатке мишићне ћелије, а присутни су и фибробласти, миофибробласти и децидуалне ћелије. Прецизном хистолошком, имунохистохемијском и ултраструктурном дијагностиком, отклања се могућност погрешно постављене дијагнозе, с обзиром да је у овим случајевима увек присутна дијагностичка дилема да ли је можда реч о метастазама малигног мезенхимног тумора (43, 46, 47).

#### **1.5.1.3.2. Глатке мишићне ћелије миома**

Као што је претходно поменуто, основна структурна јединица грађе миома је глатка мишићна ћелија. Према литературним подацима, глатке мишићне ћелије могу да експримирају два фенотипска статуса: *контракtilни* и *синтетски* (48). Глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа су издуженог, вретенастог облика, са цитоплазматичним наставцима којима су међусобно повезане посредством комуникантних спојева (49). Саркоплазма је испуњена миофиобрилама (34, 50).

Глатко мишићно ткиво је организовано у облику снопова у којима су вретенасти миоцити напактовани тако да максимално искоришћавају простор. На попречном пресеку, глатке мишићне ћелије имају приближно кружни облик различитог дијаметра (у зависности на ком нивоу вретенасте ћелије је направљен пресек). Уколико се пресек направи на нивоу једра, уочава се да је једро централно постављено. У саркоплазми су перинуклеарно локализоване слабо развијене органеле, мала количина гранулисаног ендоплазматичног ретикулума, слободни рибозоми и доста митохондрија. У периферном делу



саркоплазме, смештени су актински и миозински миофиламенти који омогућавају контрактилност ћелије. Миофиламенти су удружени у снопове – миофибриле који се завршавају «густим пољима» смештеним непосредно испод сарколеме. Функција ових структура слична је функцији дезмосома. Густа поља омогућавају повезивање две суседне глатке мишићне ћелије и карактеристична су само за високо диференцирани контрактилни фенотип глатких миоцита (33, 34, 35). Специфични интегрин који се експримира на површини глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа, а има функцију адхезионог протеина је  $\alpha 1\beta 1$  интегрин (48, 51).

За разлику од глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа, ћелије синтетског фенотипа нису међусобно спојене комуникантним спојевима. У цитоплазми имају веома развијене синтетске органеле, гранулирани ендоплазматски ретикулум и Голџи апарат, са врло мало миофибрила (52). Овај фенотипски статус је карактеристичан за почетне фазе развоја глатких мишићних ћелија, током ембрионалног живота и током раста. Ове слабодиферентоване форме синтетишу колаген, еластин и протеогликане, па подсећају на фибробласте. Одговарају на дејство цитокина и специфичних фактора раста (53). Специфични интегрини који се експримирају на површини глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа су  $\alpha 2\beta 1$  интегрин који везује колаген, као и интегрини  $\alpha 3\beta 1$  и  $\alpha 5\beta 1$  који везују фибронектин (51). Ови интегрини имају функцију адхезионих молекула, а ћелије које их експримирају, могу да мигрирају под утицајем PDGF и других фактора раста (50). Временом се глатке мишићне ћелије диференцирају у контрактилни фенотип, који експримира  $\alpha 1\beta 1$  интегрин и одговара на дејство активних супстанци (54).

Истраживања су показала да глатке мишићне ћелије и у адултном добу, у неким обољењима могу да експримирају синтетски фенотип (34). Сматра се да је један од кључних момената у патогенези ових обољења губљење експресије маркера диференцираног контрактилног фенотипа глатких мишићних ћелија, односно њихов прелазак из контрактилног у синтетски фенотип. Ова фенотипска трансформација омогућава пролиферацију глатких мишићних ћелија и њихову синтетску активност (55). Под дејством различитих фактора глатке мишићне ћелије могу да одговарају на дејство различитих фактора раста својом пролиферацијом (56). Упоредо са мултипликацијом, ћелије почињу да секретују екстрацелуларни матрикс, повећавајући количину

колагена IV и колагена V. Колагена и еластична влакна се уснопљавају и задебљавају. На овај начин се формира велика количина екстрацелуларног матрикса, састављена предоминантно од основне супстанце и од више слојева глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа (57). Протеини матрикса (фибронектин, тромбоспондин, остепонтин, тенасцин), као и протеоглигани, повећавају пролиферацију глатких мишићних ћелија. Иако се дуго претпостављало да је процес губљења контрактилних карактеристика иреверзибилан, у неким случајевима, забележено је «враћање» глатких мишићних ћелија из синтетског у контрактилни фенотип (55). Међутим, дискутабилно је у којој мери у одређеним патолошким стањима попут миома, описан процес представља губитак контрактилних карактеристика, а у којој мери је то онемогућавање потпуне диференцијације глатких мишићних ћелија у контрактилни фенотип под инвазивним дејством различитих утицаја.

#### **1.5.1.4. Патогенеза миома**

Ембрионално порекло глатких мишићних ћелија, које у великој мери одређује њихове имунохистохемијске карактеристике, је различито. Упркос многим истраживањима, хистогенеза миома још увек није сасвим разјашњена. Према најновијим литературним подацима, сматра се да глатке мишићне ћелије утеруса воде порекло од плурипотентног утерусног примордијума, кога чине епителне целомске и мезенхимне субцеломске ћелије. Разлику у настанку ендометријума и миометријума готово да је немогуће одредити, с обзиром да већ у раном ембрионалном добу нестаје граница између епитела и мезнхима оних делова *Muller*-ових канала из којих настаје утерус. С тога, захваљујући биопотенцијалу не може се јасно одредити генеза неоплазми које се развијају у материци те су оправдане претпоставке појединих аутора да ћелије ових тумора воде порекло од стромалних ћелија ендометријума (3, 7, 10).

Патогенеза миома утеруса је контраверзна. Студије које изучавају развој глатких мишићних ћелија у ткивима које воде порекло од ендодерма (дигестивни и уринарни тракт) и од мезодерма (*Muller*), током феталног развоја, показују да је развој глатких мишићних ћелија у мезодермалним ткивима спорији од развоја глатких мишићних ћелија у ендодермалним ткивима. Недиференциране ћелије које пролиферишу и диференцирају се у глатке мишићне ћелије утеруса, током феталног периода имају дужи период

нестабилности при чему су изложене многобројним спољашњим факторима као што су стероидни хормони или фактори раста мајке (7). Недиференциране ћелије на које утичу за сада непознати матернални фактори, вероватно постају касније прогениторне ћелије од којих се развијају миоми. Прогениторне ћелије остају у миому и вероватно почињу раст после менархе, растући током репродуктивног периода, када постоји највећа активност оваријума. У постменопаузи, када долази до пада концентрације стероидних хормона долази до престанка раста миома (46, 47).

#### **1.5.1.4.1. Уницелуларно порекло миома**

Дуго се сматрало да миоми воде порекло од мишићних ћелија утеруса или од фибробласта. Ова теорија имала је присталице због присуства везивноткивне компоненте у миомима (6). Међутим, у светлу експерименталних радова који датирају од средине двадесетог века, преовладало је мишљење да миоми, фибромиоми и фиброми, воде порекло од глатких мишићних ћелија утеруса. Miller и Ludovici су 1955. године доказали *in vitro* студијом да миоми воде порекло од глатких мишићних ћелија утеруса (58). Постоје хипотезе да миоми утеруса, пре свега ангиолејомиоми, могу да настану и од глатких мишићних ћелија које се налазе у зидовима крвних судова утеруса (59).

#### **1.5.1.5. Секундарне промене у миомима**

Као и код других тумора различитог порекла, локализације и биолошког понашања и код миома су присутне секундарне промене у смислу дегенеративних и некротичних процеса.

У највећем броју случајева присутна су поља веће или мање хијалине дегенерације строме. Најинтензивније су погођени мањи целуларни миоми, односно тумори у којима доминира везивна строма. Промене се макроскопски карактеришу хомогеним изгледом – губитком препознатљиве вртложасте структуре и мекшом конзистенцијом. Хистолошки долази до хомогенизације колагених влакана строме у беструктурне, ружичасте еозинофилне масе неправилног облика. Интензитет тумора варира све до потпуне трансформације тумора у описане ацелуларне хијалине масе (1, 3).

Често удружена са хијалином дегенерацијом је хидропсна дегенерација која представља оток туморског ткива, насталог као последица поремећаја метаболизма воде на нивоу туморских ћелија. Долази до стварања већих или мањих циста танких зидова испуњених течностима који повећавају волумен тумора. Хипоцелуларно, хидропно измењено ткиво које окружује миоматозне чвориће, може имитовати као васкуларни простор и довести до погрешне хистолошке интерпретације у смислу интравенозне лејомиоматозе. Као последица размекшавања хијалино дегенерисане строме миома јављају се мање шупљине испуњене желатинозним материјалом све до формирања великих цистичних формација које у потпуности могу да замене тумор, што представља цистичну дегенерацију миома (43).

Дегенеративне промене у миомима претходе дистрофијској калцификацији која представља таложење калцијума у облику нерастворљивог калцијум фосфата и калцијум карбоната. Макроскопски, исталожене соли калцијума виде се као бела зрнца уколико није захваћен цео тумор, што такође може да буде случај (*myoma calcificatum uteri – womb stone*). Рутинским хистолошким техникама визуелизују се мања или већа базофилна поља тамнољубичасто пребојена. Сталним увећањем ова поља добијају ламеларни изглед – псамозна телашца. Временом, у пределу поља калцификације може да настане дистопично-хетеротопично коштаног ткиво (1, 3).

Са друге стране, повећана количина муцина у ткиву миома (најчешће њиховом полимеризацијом), може да доведе до мукоидне или слузне дегенерације. На пресеку, туморско ткиво је влажно, прозирно, а хистолошком сликом доминирају звездолико измењени фиброцити одвојени базофилним, PAS позитивним материјалом (41).

Осим свега претходно наведеног, код великих тумора, често услед компромитованог артеријског прилива или венске дренаже, или услед торзије крвних судова код тумора на петелци или током трудноће, долази до последичне исхемијске некрозе или хеморагичне инфаркције. Захваћени делови туморског ткива постају мекане конзистенције и жућкасте боје. При торзији тумора на петелци настаје оклузија вена због тањег зида у поређењу са артеријским, што чини упадљивом стазу венске крви уз очувану перфузију артеријске. Микроскопски доминира дифузно крварење, а затим и некроза док везивно-ткивна компонента строме остаје очувана (43).

Интервенције током киретажа, побачаја, порођаја, могу да доведу до инфекције тумора, нарочито ако имају субмукозну локализацију. Форма инфламатроне реакције креће се од неспецифичне хроничне до фокалног гнојног запаљења које се најчешће манифестује у форми апсцеса. Апсцес се јавља као жути чвор обично опкољен црвеном, хеморагичном зоном (1, 3, 41, 43, 44).

### **1.5.2. Клиничка слика миома утеруса**

Свако обољење настаје и развија се по одређеним патофизиолошким механизмима који условљавају присуство или одсуство одређених субјективних тегоба или објективних знакова обољења. Симптоми и знаци обољења који се јављају код пацијенткиња могу бити појединачни или мултипли и зависе од локализације, величине и броја присутних тумора. Клиничке и базичне студије које изучавају повезаност између присутних симптома и дегенеративних промена до сада нису показале значајну корелацију. Најчешћа дегенеративна промена је хијалина дегенерација, међутим, доказано је да хијалина дегенерација не утиче на појаву карактеристичних симптома. Симптоми попут бола и грознице постоје код пацијенткиња са миомом, који у трудноћи подлеже црвеној дегенерацији. Слично се дешава и са торквираним или инфарцерираним миомима или код миома код кога се развила инфекција (1, 41, 43).

Више од половине жена код којих се дијагностикује миом утеруса нема изражене симптоме обољења. Најчешћи симптоми су: неправилно крварење из утеруса, анемија, притисак на околне органе, бол у пределу карлице и абдомена. Ретко се јављају полицитемија и асцитес, као неспецифични симптоми и знаци, битни углавном приликом избора терапијске процедуре (10).

#### **1.5.2.1. Неправилно крварење из материце**

Неправилно крварење из материце дешава се код око трећине пацијенткиња са симптоматским миомима. Менструално крварење је обично обилно, продужено или и обилно и продужено. Без обзира на локализацију (интрамурални, субсерозни, субмукозни), миоми могу изазивати неправилно крварење. Клиничке студије су показале да се јавља много чешће код субмукозних тумора. Субмукозни миом на петелци обилно крвари током

менструације, али такође крвари и између периода. То је последица пасивне конгестије, некрозе и улцерације на површини тумора. Уз ове промене обично се јавља и оскудно крвљу, пребојено сеценирање када се менометрорагија заврши. Интрамурални миоми који тек започињу продирање у кавум утеруса, такође могу да буду узрок крварења. Крварење се као симптом јавља и код интрамуралних миома у близини серозе, код субсерозних, као и код миома на петелци. Код тумора са овом локализацијом, треба трагати и за другим узроцима. Само присуство миома није довољан доказ да је миом једини узрок обилног и неправилног крварења. Овај податак је посебно битан када су присутна интерменструална крварења, када је неопходно да се испита вагинална порција грлића материце и обавезно уради фракционирана експлоративна киретажа у дијагностичке сврхе. Уколико се открију цервикалне или ендометријалне промене конзервативни третман миома се обуставља (10, 60, 61).

Миом може да изазива абнормално крварење различитим механизмима, али ти механизми често нису очигледни. Површина ендометријума у присуству миома може да се повећа од нормалних  $15\text{cm}^2$  на преко  $200\text{cm}^2$ , што директно узрокује веће количине менструалне крви. Осим тога, хиперплазија ендометријума као последица локалног хиперестрогеног стања додатно повећава површину ендометријума. Функционални слој је дебљи услед повећаног броја glandularних митоза. Истањеност и појава улцерација на површини ендометријума присутни су код великих субмукозних миома. Тумори мањих димензија могу да узрокују истањеност ендометријума без улцерација.

Присуство миома доводи до поремећаја у архитектоници мишићних влакана и неповољно утиче на контрактилност утеруса, као и на контрактилност спиралних артериола. Повећање броја глатких мишићних ћелија, а тиме и масе миома доводи до повећаног протока крви кроз утерус (61). Утврђено је да прокрвљеност миома има значаја у патогенези обилних менструација. Најновија испитивања доплер техником потврдила су постојање везе између повећаног протока крви кроз утерус и обилних и неправилних крварења. Такође, у материцама са миомом евидентне су и ендометријалне венектазије. Миоми локализовани у миометријуму доводе до опструкције и проксималне конгестије вена миометријума и ендометријума. Тромбозе и

одбацивање ових великих, проширених венских канала у ендометријуму, могу да изазову обилно и тешко крварење (62).

Повећано крварење и обилније менструације као последица присуства миома често су праћене избацивањем угрушака крви и парчића неправилног облика. Ове појаве се често дешавају око четрдесете године живота. Уколико дође до изостанка једне менструације, следећа је по правилу обилнија. Могућа су и продужена оскудна крварења која трају више дана. Код жена са миомом, између четрдесете и педесете године живота такође је присутна и променљива динамика крварења. Промене се у таквим околностима често сматрају хормонским дисбалансом у перименопаузи, па је тешко направити узрочно-последичну диференцијацију између хормонског дисбаланса и миома (10).

Када се код жена у постменопаузи јави крварење, а при бимануелном прегледу се дијагностикује миом, крварење може да буде последица цервикалне или ендометријалне патолошке промене, односно атрофичног вагинитиса, а не откривеног миома. Уколико је током репродуктивног живота миом био локализован интрамурално, може током менопаузе да се дислоцира субмукозно и да доведе до крварења. У сваком случају, када се током менопаузе дијагностикује миом индиковано је хируршко одстрањивање материце због повећане вероватноће да се ради о лејомиосаркому. Осим тога, свако крварење током менопаузе буди сумњу на малигни процес и у том случају посебну пажњу треба обратити на благовремено дијагностиковање и хируршку интервенцију (60, 61).

#### **1.5.2.2. Анемија**

Хипохромна анемија представља најчешћу клиничку слику код жена које имају обилна и продужена менструална крварења, настала услед присуства миома утеруса. Сматра се да чак 30% свих хипохромних анемија настаје као последица обилних менструација. У прелатентном периоду дефицита гвожђа који претходи појави анемије код пацијенткиња са миомима, долази до пражњења свих резерви гвожђа у организму, али не постоје биохемијски или хематолошки знаци тог дефицита. Једини биолошки знак у том периоду је повећана ресорпција гвожђа у цревима која се може одредити тестом оптерећења гвожђем или тестом излучивања радиоактивног гвожђа. У следећој фази постоји период дефицита гвожђа без анемије, који се манифестује

смањењем гвожђа у серуму, смањеним засићењем трансферина, али и смањеним излучивањем гвожђа мокраћом након интрамускуларног давања дефероксамина, док су клинички знаци умерен замор и смањење активности. У овој фази, симптоми се губе након оралне примене препарата гвожђа. У следећем стадијуму (када засићење трансферина износи мање од 16%) долази до манифестне анемије, услед недовољних количина гвожђа у коштаног сржи за синтезу хемоглобина. У зависности од степена анемије, различита је клиничка слика. Најчешће се јавља слабост, замор, палпитације, отежано дисање при напору, раздражљивост и главобоља, а у израженој анемији присутне су и промене на језику у виду атрофичног глоситиса, стоматитис ангуларис, као и дисфагија због промена на слuzници хипофаринкса (10, 41, 60).

### **1.5.2.3. Притисак на околне органе**

Растом миома долази до повећања материце и последичног притиска на околне органе. У зависности од локализације миома, као и аксијалне покретљивости материце, настају различити симптоми услед притиска на уретру, мокраћну бешику, уретере, ректум, као и велике крвне судове мале карлице. Када се предњи зид утеруса растегне услед присуства миома, притисак на мокраћну бешику доводи до учесталог мокрења, што се посебно односи на миоме локализоване у цервиксу. Међутим, описани су и случајеви да и код великих миома са овом локализацијом овај симптом изостаје. Убрзан раст миома према пубичној кости компромитује уретере и мокраћну бешику у пределу врата, што изазива акутну ретенцију урина и препуњеност мокраћне бешике, што представља индикацију за хитну хируршку интервенцију (10). Много чешће се међутим јавља да тумори величине аналогне величини утеруса у трећем месецу гравидитета могу да инкарцерирају укљештавањем цервикса напред према уретри притискајући је и компромитујући отицање урина. Ретенцију урина такође могу да изазову и велики субмукозни миоми на петелци који могу да попуне и растегну вагину притискајући уретру за пубичну кост (60). Хронична опструкција врата мокраћне бешике и уретре може да доведе до увећања мокраћне бешике и последичног истањења њеног зида, слично као код мушкараца са увећаном простатом. Осим тога, код жена код којих је присутан миом значајне величине удружен са протрузијом базе



мокраћне бешике и задњег дела уретре кроз ослабљене леваторе, може да дође и до стрес инконтиненције урина (63).

Као последица присуства миома могу да се јаве и асимптоматске анатомске промене, посебно уколико је у питању симетрично увећање утеруса. Ретко се дешава да оба уретера буду компромитована. Када је о притиску утеруса на околне органе реч, уколико не дође до инфекције или пак паренхиматозног оштећења (када су бубрези у питању), све промене су углавном реверзибилне и нестају након хируршког одстрањивања. Уколико се пак обструкција уринарног тракта занемари, може доћи до уремије, при чему је отклањање тумора неопходно за обнављање функције бубрега (10, 59).

У случајевима када увећана материца притиска ректум, долази до опстипације и тенезама. Веома ретко, обично када су у питању субсерозни миоми на петељци, долази до притиска на танко црево и последичних интермитентних обструкција. Осим тога, интралигаментарни миоми могу својим растом да врше притисак на венске крвне судове мале карлице чиме могу да изазову стазу крви, тромбозу и плућну емболију (62).

#### **1.5.2.4. Бол у карлици и абдомену**

Пацијенткиње код којих је дијагностикован миом материце често се жале на бол у пределу мале карлице, доњег спрата абдомена и у пределу крста. Према клиничким подацима, овај бол не зависи од циклуса и није униформан. Јавља се у виду стезања, пробадања или осећаја непријатног притиска. Описиване су и болне сензације у виду пробадања у пределу вагине (64).

Фактори који узрокују настанак бола услед присуства миома су вишеструки. На првом месту величина миома, односно, раст миома узрокује растезање перитонеума и последични осећај бола. Описивани су и ретки случајеви где је увртање миома на петељци узроковало слику акутног абдомена уз изразито јаке болове сличне боловима код торзије аднексалних тумора. Истраживања су показала да се ови тумори чешће уврћу након порођаја или током менопаузе. Када су у питању секундарне промене у миомима и утицај њиховог присуства на појаву бола, запажено је да уобичајена хијалина или цистична дегенерација не утичу на појаву бола, док присуство црвене дегенерације или акутне карнозне дегенерације може да узрокује бол током трудноће (10).

Уколико миом врши притисак на сакроутерине лигаменте долази до појаве диспареуније, што се најчешће јавља при цервикалној или интралигаментарној локализацији миома. Дисменореја стечене током четврте или пете деценије живота често је први симптом миома утеруса. Исти симптоми прате и дифузну аденомиозу. Диференцијација ова два патолошка ентитета, може да се сматра академским питањем, с обзиром да се оба стања лече хируршким методама уколико постоје изражени симптоми. Када је конзервативно лечење у питању, диференцијална дијагноза ових обољења је веома битна (60, 64).

Код пацијенткиња са миомом које се жале на болове, често постоје и друге патолошке промене попут обољења јајника, запаљењских обољења мале карлице, могућ је и тубарни ектопични гравидитет, ендометриоза, обољења уринарног или гастроинтестиналног тракта, укључујући и апендицитис, па је неопходно пажљиво препознати патолошке промене које могу да буду прикривене или занемарене због присуства миома (10).

#### **1.5.2.5. Дистензија абдомена**

Затегнутост трбуха јавља се код огромних тумора. Велики миоми поред дистензије обично су узрок и других симптома. Абдоминални зид је изнад равни грудног коша, слабије је респираторно покретан, али не постоји дефанс мишића. Осећај надутости може да се јави и код пацијенткиња које имају и мале миоме, па је неопходно детаљно испитивање како би се искључили други узроци (64).

#### **1.5.2.6. Полицитемија**

Етиологија настанка полицитемије код пацијенткиња са миомом утеруса није довољно разјашњена. Сматра се да повећан притисак у реналним крвним судовима доводи до релативног пада парцијалног притиска кисеоника у паренхиму бубрега који даље може да утиче на повећану синтезу еритропоетина. Неке студије су показале аутономно лучење еритропоетина у ткиву тумора код пацијенткиња код којих поред миома постоји и полицитемија. Активност еритропоетина у ткиву миома била је и до десет пута већа у односу на контролну групу. Такође су доказане и повишене вредности серумског еритропоетина код истих пацијенткиња (65).

#### **1.5.2.7. Асцит**

Уколико миом срасте за део оментума изазива раст крвних судова оментума који га додатно снабдевају крвљу. Овај процес може да утиче на појаву тзв. *floating* миома који се одваја од утеруса и паразитно исхрањује у оментуму. Торзија и опструкција крвних судова у оментуму може да изазове трансудацију течности у трбушну дупљу и изазвати клинички видљив асцит. Описани су и случајеви рекурентног хеморагијског плеуралног излива код пацијенткиња са миомом утеруса (10).

#### **1.5.2.8. Удружене компликације**

Субмукозни миоми на петељци који проминирају у цервикални канал у вагину могу да показују знаке улцерације и инфекције која изазива грозницу и болне сензације. Инверзија утеруса описана је као изузетно ретка компликација, а уколико се јави, то је обично код субмукозних миома. Симптоми и знаци миома утеруса код инфертилних пацијенткиња и код трудница такође имају својих специфичности (10, 60, 64).

## **2. ЦИЉ РАДА**

### **2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА:**

1. Утврђивање детаљне цитохистолошке структуре миома утеруса, њихове локализације и имунохистохемијских карактеристика код пацијенткиња са крварењем.
2. Утврђивање детаљне цитохистолошке структуре миома утеруса, њихове локализације и имунохистохемијских карактеристика код пацијенткиња са болом и температуром.
3. Утврђивање фактора који доприносе појави крварења код пацијенткиња са миомима утеруса.
4. Утврђивање фактора који доприносе појави бола и температуре код пацијенткиња са миомима утеруса.

### **2.2. РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ:**

- Цитохистолошке карактеристике миома утичу на клиничку слику пацијенткиња.
- Локализација миома утиче на клиничку слику пацијенткиња.
- Имунохистохемијске карактеристике миома утичу на клиничку слику пацијенткиња.

## **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

### **3.1. Врста студије**

У овом истраживању урађена је ретроспективна клиничка опсервациона студија која се састојала из две студије случај-контрола.

Прва студија случај-контрола обухватила је 30 случајева пацијенткиња које су имале неправилна крварења, обилна или продужена или и обилна и продужена. Као контрола за ову студију послужило је 60 пацијенткиња без ових симптома.

Друга студија случај-контрола обухватила је 30 случајева пацијенткиња које су имале бол у абдомену и повишену телесну температуру. Као контрола за ову групу послужило је 60 пацијенткиња без ових симптома.

### **3.2. Популација која се истражује**

Студија је обухватила популацију свих пацијенткиња оперисаних абдоминалном хистеректомијом по *Aldridge*-у у Болници за гинекологију и акушерство „КБЦ Звездара“ у Београду, у периоду од 2007-2011. године. Студија је спроведена уз одобрење Етичког комитета „КБЦ Звездара“.

Оперисане пацијенткиње су старости од 30 до 55 година. За сваки анализирани случај коришћене су две контроле истих година.

Из истраживања су искључене све пацијенткиње са претходно утврђеним поремећајима коагулације.

### **3.3. Узорковање**

Студија је обухватила све пацијенткиње које су оперисане у Болници за гинекологију и акушерство „КБЦ Звездара“ у Београду, у периоду од 2007-2011. године. У случајевима када је постојао већи број адекватних контрола за један случај, контроле су изабране методом случајног узорка (биле су нумерисане, а затим су случајним поступком изабране две контроле за дати случај).

### 3.4. Варијабле које се мере у студији

За сваку пацијенткињу у студији анализирани су следеће независне варијабле (узроци):

1. Хистолошки тип тумора (целуларни тип, неуриленома-*like*, ангиолејомиом, епителоидни тип)
2. Локализација тумора (субмукозни, интрамурални, субсерозни)
3. Имунохистохемијске карактеристике тумора - експресија два имунохистохемијска маркера:  $\alpha$ -глаткомишићни актин (за глатке мишићне ћелије) и CD34 (за слабодиферентоване ћелије, фибробласте и ендотелне ћелије неоваскуларних формација у тумору).

Праћене су две зависне варијабле (исходи):

1. Неправилна крварења
2. Бол и температура

Анализиране су следеће „збуњујуће“ варијабле добијене из анамнестичких података одн. историја болести пацијенткиња: Hg, Er, Le, Ht, Tr, CRP, SE, LDH, D-dimer, Na, Mg, Ca, Fe, K, креатинин, уреа, TSH, естроген, прогестерон, старост пацијенткиње, наслеђе (породична анамнеза, миомске породице), величина миома - до 5 cm и преко 5 cm, да ли је рађала – једно или више деце, да ли је имала намерни прекид трудноће или missed ab., телесна маса жене, да ли је имала претходну миомектомију, температура, дијабетес, проширене вене, тумори дојки (бенигни, малигни), цисте на јајнику, лечен стерилитет, цервицитис (бактериолошки, chlamydia, mycoplasma, ureoplasma, вирусни), коришћење контрацептива (хормонских и спирале). Факторском анализом овај број је редукован на оне које имају највећи значај.

Независне варијабле одређиване су хистолошким методама.

### 3.5. Хистолошке методе

У циљу добијања што више података релевантних за утврђивање детаљне структуре узорака, коришћене су рутинске хистохемијске технике, и имунохистохемијске методе.

Сви добијени узорци миома утеруса фиксирани су у 4% неутралном пуферисаном раствору формалина, у току 24h, на собној температури. По завршеној фиксацији, узорци су дехидратисани провођењем кроз серију алкохола растуће концентрације (70%, 96% и 100%), просветљавани у ксилолу и калупљени у парапласту. Попречни серијски пресеци, дебљине 5  $\mu\text{m}$ , сечени су микротомом *Leica SM 2000R*. Резови су монтирани на посебне високо адхерентне плочице *SuperFrost* и сушени на температури од 56°C у току 1 сата.

Уследило је депарафинисање ткивних пресека у ксилолу и хидратација у опадајућем реду алкохола.

#### 3.5.1. Рутинске хистолошке технике

За потребе хистолошке класификације узорака миома, након претходно описаних поступака примењено је бојење *Haematoxylin*-ом по *Mayer*-у и просветљавање у 2% раствору еозина, након чега је уследила дехидратација, просветљивање и монтирање на плочице са *Canada* балзамом (66, 67).

#### 3.5.2. Методологија имунохистохемијских бојења

Процедура имунохистохемијског бојења подразумевала је поступке демаскирања антигена, блокирања ендogene пероксидазе, инкубирања препарата са примарним антисерумом и поступак извођења имунохистохемијске методе LSAB+ / HRP.

Након депарафинизације и рехидрације ткивних пресека вршено је демаскирање антигена одговарајућим поступцима. Формалдехид у току фиксације, као и парафин у току калупљења, изазивају стеричке промене протеина у ткиву, формирањем интермолекуларних веза, што умањује ефекат специфичног бојења. Демаскирање антигена је процес обнављања примарне стеричке конфигурације антигена, уклањањем нежељених интермолекуларних веза што се постиже високом температуром или протеолитичком дигестијом одговарајућим ензимом. За овај процес је у нашем истраживању коришћена

кућна микроталасна пећница *Mulinox Compact*. Демаскирање антигена вршено је у 0,1 М цитратном пуферу, рН 6,0 на 800W, у трајању 21 минут. Уследило је блокирање ендogene пероксидазе, 3 %-тним воденим раствором  $H_2O_2$  у трајању од 15 минута, а затим и наношење примарног антитела и инкубација у трајању од 1h на собној температури у влажној комори.

Након инкубације примарног антитела уследила је инкубација, прво са биотинизираним везујућим антителом, а затим са стрептавидином обележеним пероксидазом. Поступак је завршен инкубацијом пресека у мешавини супстрат-хромогена ( $H_2O_2$  и 3-амино-9-етил карбазол у N,N-диметилформаиду, АЕС + Substrate-Chromogen kit, Cat. No K 3469, ДАКО-Denmark), 5 минута на собној температури (70).

Као општи испирач и средство за испирање између различитих корака у току имунохистохемијске процедуре бојења коришћен је 0,1 М фосфатни пуфер рН 7,4. Ћелијска једра бојена су *Mayer*-овим хематоксилином.

Сва имунохистохемијска бојења изведена су уз контролу квалитета и специфичности бојења, применом позитивних и негативних контрола према пропозицијама UK NEQAS (енгл. UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry) (70).

Имунохистохемијске методе коришћене су за идентификацију следећих антигена експримираних на структурним компонентама миома:

**Актин** глатких мишићних ћелија представља  $\alpha$  изоформу протеина актина који формира актинске микрофиламенте дијаметра 5nm. Антитела на овај протеин селективно боје актинске микрофиламенте присутне у цитоплазми глатких мишићних ћелија крвних судова, миоепителних ћелија, перицита и стромалних ћелија дигестивног тракта, тестиса, дојке и оваријума (68). Ово антитело не реагује са актином фибрибласта ( $\beta$  и  $\gamma$  цитоплазматски актин), попречно пругастих мишића ( $\alpha$ -саркоплазматски) и кардиомиоцита ( $\alpha$ -миокардијални). Међутим, ово антитело реагује са миофибробластима у бенигним и реактивним фибробластним лезијама, као и са перисинусоидалним ћелијама јетре (69, 70). У овом истраживању имунохистохемијска реакција за доказивање  $\alpha$ -глаткомишићног актина коришћена је за испитивање дистрибуције глатких мишићних ћелија у миомима.

**CD34** (енгл. Human Progenitor Cell Antigen) је трансмембрански гликопротеин, молекулске масе 105-120 kDa који се налази на површини



васкуларних ендотелних ћелија, као и већине унипотентних и плурипотентних хемопоетских ћелија лимфоидне и мијелоидне лозе, прогениторских ћелија као и неких ткивних фибробласта (71, 72, 73, 74). Представља лиганд за L-селектин (CD62), експримиран на мембрани леукоцита (74, 75). У овом истраживању имунохистохемијско бојење на CD34 коришћено је у испитивању дистрибуције фибробласта везивног ткива и као и могућег присуства прогениторних прекурзорских ћелија миома.

Степен експресије имунохистохемијских маркера одређиван је семиквантитативно, методом двоструке контроле, на десет видних поља под великим увећањем.

Процент имунореактивних ћелија у популацији глатких мишићних ћелија означава се на следећи начин:

- 0 – изостанак имунореактивности
- + до 35% имунореактивних ћелија
- ++ до 75% имунореактивних ћелија
- +++ до 100% имунореактивних ћелија

У циљу квалитативног испитивања фенотипског статуса глатких мишићних ћелија у саставу анализираних миома, као и присуства запаљеног инфилтрата у ткиву примењена су и следећа моноклонска антитела:

**CD45** или **LCA**, заједнички леукоцитни антиген (енгл. Leukocyte Common Antigen–LCA), представља велики површински трансмембрански гликопротеин, експримиран на свим хемопоезним ћелијама са једром. Идентификоване су различите изоформе ABC, AB, BC, B и O. Молекулска маса изоформи се креће од 180 kDa за O до 220 kDa за ABC изоформу (75, 76, 77). Све изоформе имају исти интрацелуларни сегмент повезан са тирозин фосфатидном активношћу, што сугерише да је LCA ћелијски рецептор укључен у сигналну трансдукцију (74). Анти CD45 антитело је мешавина два моноклонска антитела 2B11 (изолираног из ћелија неопластичног Т целуларног лимфома) које реагује са епитопима четири LCA изоформе (180, 190, 205 и 220 kDa) и PD7/26 које реагује са епитопима три LCA изоформе (190, 205 и 220 kDa). У нормалном ткиву, LCA боји мембране али понекад може да обоји и цитоплазму. Макрофаги и хистиоцити реагују варијабилним интензитетом на ово антитело. Полиморфонуклеари реагују слабо, док плазма ћелије не показују

реакцију (75, 76, 77). У овој студији коришћен је за утврђивање леукоцитног запаљењског инфилтрату у миомима.

*Дезмин* је протеински молекул тежине 53 до 55 kDa који учествује у формирању интермедијарних филамената диференцираних глатких, скелетених и срчаних мишићних ћелија (78). У овом истраживању имунохистохемијско бојење за дезмин коришћено је за утврђивање присуства и дистрибуције формираних, диференцираних глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа у миомима.

*Виментин* је протеин молекулске масе 52 до 57 kDa у интермедијарним филаментима ћелија мезенхималног порекла: фибробласта, ендотелних ћелија, глатких мишићних ћелија, хондроцита, лимфоцита и ћелија крви. Неке од наведених ћелијских популација поред виментинских садрже и друге типове интермедијарних филамената. Тако васкуларне глатке мишићне ћелије коекспримирају виментин и дезмин, а глијалне ћелије виментин и кисели глијални протеин (GFAP) (79). У патологији имунохистохемијско бојење на виментин користи се за диференцијацију малигнух тумора мезанхималног порекла и карцинома. Међутим, и неки епителни тумори, пре свега бубрега, плућа, желуца, дојке, материце, јајника и тиреоидне жлезде, као и мешовити тумори пљувачних жлезда могу да експримирају овај антиген, што се сматра последицом коекспресије виментинских и кератинских филамената у туморским ћелијама и чињеницом да антитела на виментин могу да показују укрштenu реактивност са цитокератинским интермедијарним филаментима. Коекспресија виментина и дезмина запажена је у неким туморима меког ткива као што су рабдомиосаркоми и леиомиосаркоми (79, 80). У овом истраживању коришћен је за испитивање дистрибуције глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа у миомима и праћење очуваности ендотелног омотача и дистрибуције новоформираних крвних судова у неоваскуларизацији миома.

### **3.5. Статистичка обрада података**

За опис општих карактеристика узорка коришћене су методе дескриптивне статистике: апсолутни бројеви и пропорције, мере централне тенденције (средња вредност) и мере варијабилитета (стандардна девијација).

Упоређивали смо следеће симптоме из анамнезе пацијенткиња оперисаних од миома:

1. бол и темепература
2. неправилна крварења
3. асимптоматски

са следећим локализацијама миома:

1. субмукозни
2. интрамурални
3. субсерозни

и са следећим патохистолошким карактеристикама миома:

1. целуларни тип
2. неуриленома-like
3. ангиолејомиома
4. епителоидни тип

Исход је представљао имунохистохемијски налаз материјала добијених отклањањем миома. Потребна величина узорка израчуната је на основу разлике учесталости имунохистохемијских налаза између посматраних група испитаница а за узете вредности алфа од 0,05 и (1- бета) тј. статистичку моћ теста од 80 %. На основу прикупљених података од пацијенткиња формирана је база у EXCEL-у, а статистичка обрада података урађена је у статистичком пакету SPSS 18.0. Статистичка анализа података обухватила је методе дескриптивне и инференцијалне статистике. Од методе дескриптивне статистике коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана) и мере варијабилитета, стандардне девијације, минимална и максимална вредност. Сви подаци су табеларно и графички приказани. Од метода инференцијалне статистике коришћене су *Kruskal-Walrus*-ов тест и једнофакторска анализа варијансе. Избор расподеле података (једнофакторна анализа варијансе код параметријских у *Kruskal-Walrus*-у код непараметријских података). За анализу квантитативних обележја посматрања између анализираних 3 групе испитаница, коришћен је Хи квадрат тест. За одређивање предиктора разлике између посматраних група пацијенткиња коришћени су мултиваријантни регресиони модели.

## **4. РЕЗУЛТАТИ**

### **4.1. РЕЗУЛТАТИ СТАТИСТИЧКЕ АНАЛИЗЕ**

Проблем дефинисан у овој студији односи се анализу присутних фактора ризика, клиничке слике и патохистолошког налаза код испитаница са миомима различитог испољавања: са крварењем, болом и инфламацијом и асимптоматских. У том смислу је спроведена ретроспективна опсервациона студија сачињена од две студије случај контрола:

- Прва студија је обухватала испитанице код којих је у клиничкој слици доминирало крварење као последица постојања миома (испитивана група) и испитанице са миомима али са другом симптоматологијом (контролна група).
- Друга студија је за испитивану групу имала испитанице са болом и инфламацијом као последицом постојања миома, док су контролу сачињавале испитанице са миом са симптоматологијом различитом од напред наведене.

#### **4.1.1. Испитанице са миомима и крварењем у односу на испитанице са миомима друге симптоматологије**

##### **4.1.1.1. Опште карактеристике испитаница и посматрани фактори ризика везано за претходне трудноће**

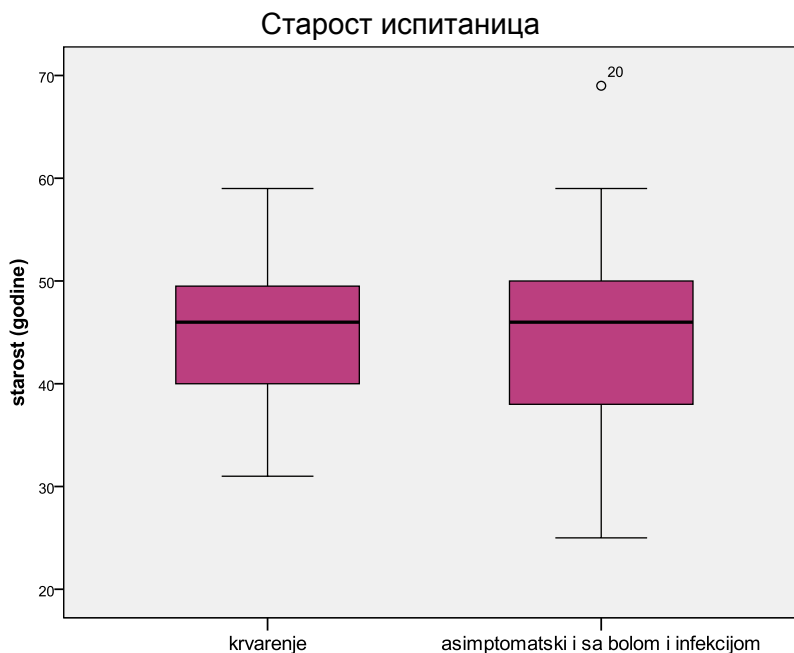
Није уочена статистички значајна разлика у старости, између групе испитаница са миомима и крварењем и испитаница са миомима различите симптоматологије од напред наведене, табела 1. У обе групе, испитанице су биле старости око 46 година, графикон 1.

Табела бр. 1 Старост испитаница и порођаји

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
Старост ( $X \pm SD$ (Med; min-max))	44,86 $\pm$ 6,79 (46,0)	44,14 $\pm$ 8,39 (46,0)	<sup>a</sup> p=0,694
Порођај n (%)	Не	3 (10,7%)	<sup>b</sup> p=0,014*
	Да	25 (89,3%)	
Број порођаја n (%)	1	8 (32,0%)	<sup>b</sup> p=0,694
	2	13 (52,0%)	
	3	4 (16,0%)	
Број порођаја (Med)	2	2	<sup>c</sup> p=0,156

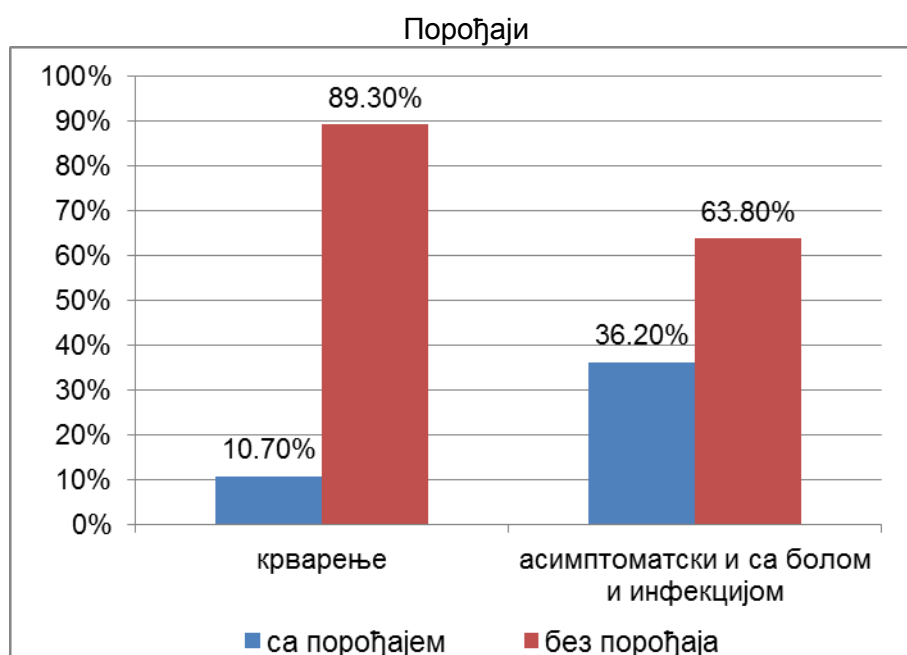
\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup> $\chi^2$ -тест; <sup>c</sup>Mann Whitney U тест

Графикон 1



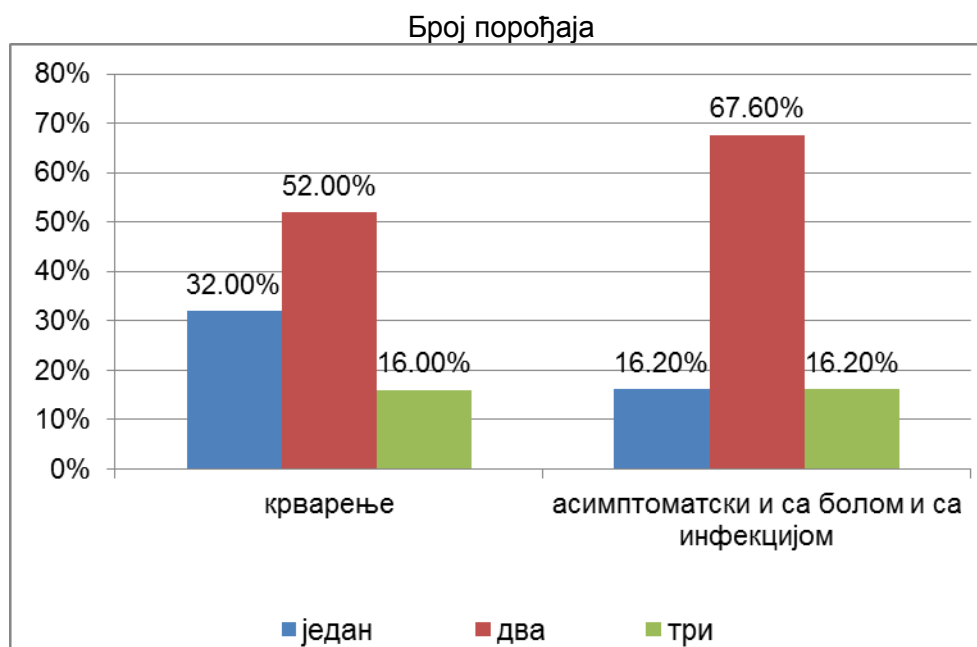
Између анализираних група испитаница, са миомима и последичним крварењем (експериментална група) и испитаница са асимптоматским миомима и са миомима праћених болом и инфламацијом (контролна група), уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаница са претходним порођајима, табела 1. Испитанице са претходним порођајима статистички значајно више су биле заступљене у групи са крварењем, графикон 2. Око 90% испитаница са крварењем имала је претходне трудноће, а у групи са асимптоматским миомима и миомима са болом и инфламацијом претходне порођаје имало је 64% испитаница, графикон 2.

Графикон 2



Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у броју порођаја, табела 1.

Графикон 3



Средња вредност броја порођаја, за обе групе износила је 2. Број порођаја се кретао од 1 до 3. У обе групе, највећи број испитаница имало је два

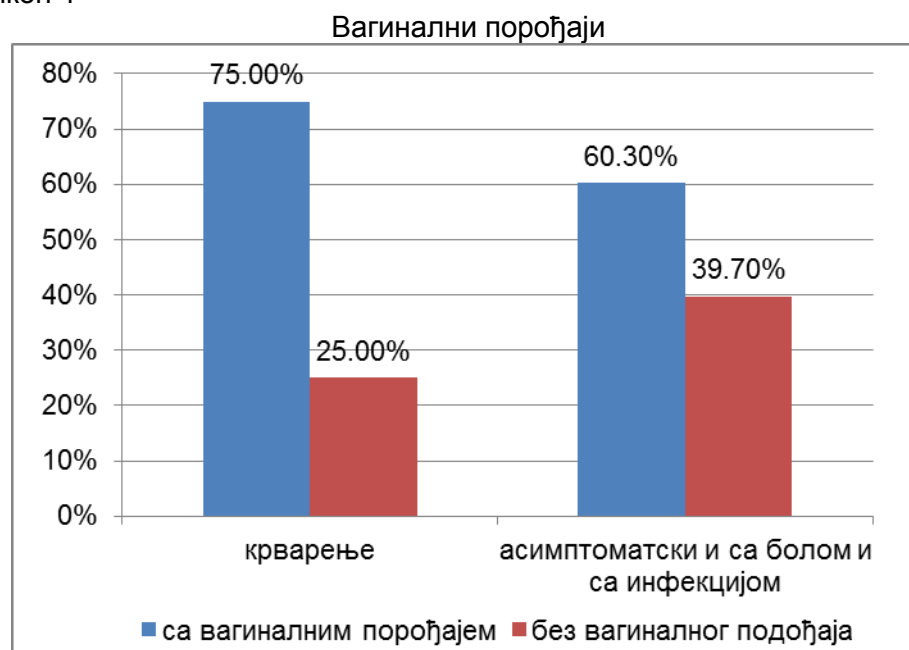
порођаја. У групи са крварењем испитаница са једним порођајем било је дупло више од испитаница са три порођаја, док у групи са асимптоматским миомима и миомима праћених болом и инфекцијом, испитанице са једним и три порођаја биле су подједнако заступљене, графикон 3.

Табела бр. 2 Начин порођаја

Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са крварењем	Остали симптоми	
Вагинални порођај n (%)	Не	7 (25,0%)	23 (39,7%)	<sup>b</sup> p=0,181
	Да	21 (75,0%)	35 (60,3%)	
Број вагиналних порођаја n (%)	1	6 (28,6%)	5 (14,3%)	<sup>b</sup> p=0,413
	2	12 (57,1%)	25 (71,4%)	
	3	3 (14,3%)	5 (14,3%)	
Број вагиналних порођаја (Med)		2	2	<sup>c</sup> p=0,466
Sectio cesaree n (%)	Не	24 (85,7%)	56 (96,6%)	<sup>b</sup> p=0,065
	Да	4 (14,3%)	2 (3,4%)	
Број царских резова n (%)	1	2 (50,0%)	1 (50,0%)	<sup>b</sup> p=0,687
	2	1 (25,0%)	0 (0%)	
	3	1 (25,0%)	1 (50,0%)	
Број царских резова (Med)		1,5	2	<sup>c</sup> p=0,800

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест; <sup>c</sup>Mann Whitney U тест

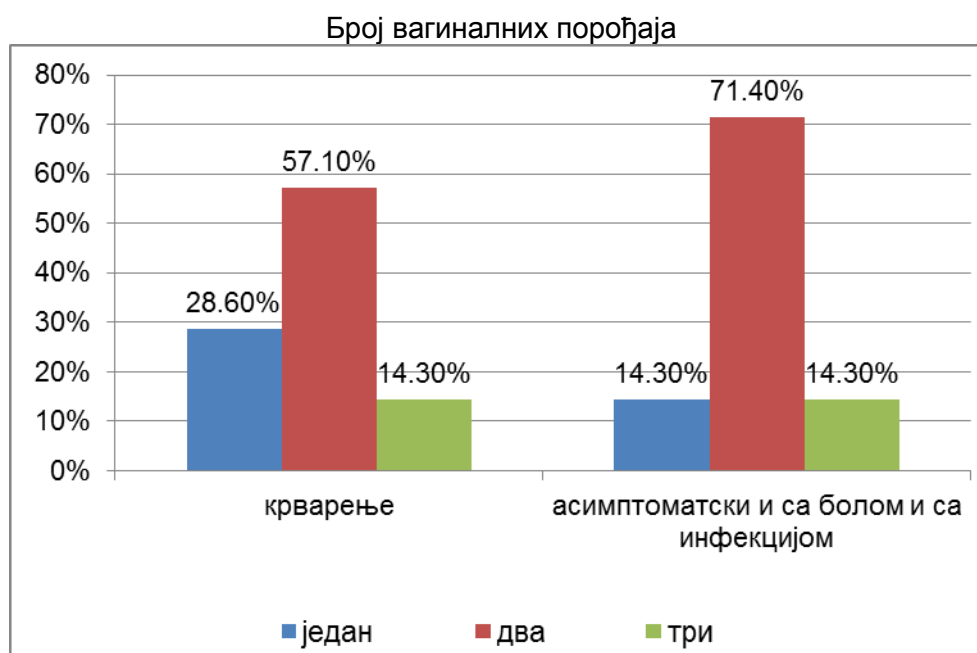
Графикон 4



Између контролне и експерименталне групе није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са вагиналним порођајем, табела 1. Три четвртине испитаница у групи са крварењем, и 60,3% испитаница у групи са миомима који су били асимптоматски или са симптоматологијом различитом од ирегуларног крварења, имало је вагинални порођај, графикон 4.

Број вагиналних порођаја није се статистички значајно разликовао између анализираних група испитаница, табела 2. И у контролној и у експерименталној групи средња вредност броја вагиналних порођаја била је 2. Број вагиналних порођаја кретао се од 1 до 3. У групи испитаница са миомима и ирегуларним крварењем, највише је било испитаница са два вагинална порођаја, док је испитаница са три вагинална порођаја било duplo мање од испитаница са једним порођајем. У групи са миомима који су били асимптоматски или су имале бол и знаке инфламације, највећи број испитаница такође је имало два вагинална порођаја, док су испитанице са једним и три порођаја биле подједнако заступљене, графикон 5.

Графикон 5

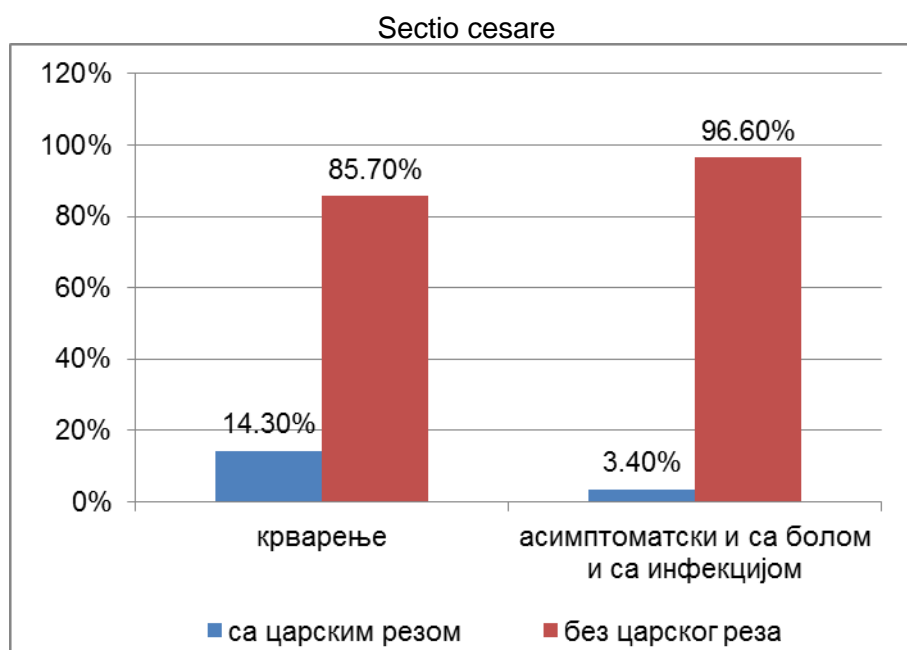


Између контролне и експерименталне групе испитаница, није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са царским резом, табела 2. У обе анализираних групе испитанице са царским резом биле су заступљене значајно мање од испитаница без царског реза. Царски рез имало је



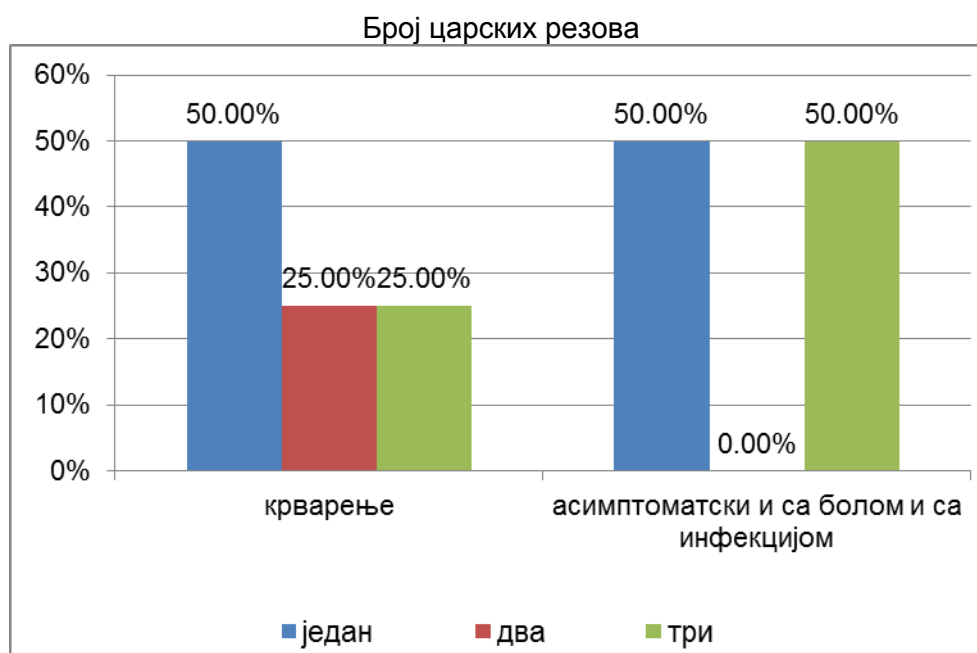
14,3% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и свега 3,4% испитаника у групи са болом и инфламацијом као и са асимптоматским миомима, графикон 6.

Графикон 6



Статистички значајна разлика између анализираних група није уочена ни у броју царских резова, табела 2. Од четири испитанице из експерименталне групе, које су имале царски рез, две испитанице су имале по један царски рез, а по по једна испитаница два и три царска реза, графикон 7. У контролној групи царски рез имале су две испитанивце, једна је имала један царски рез а друга три, графикон 7

Графикон 7

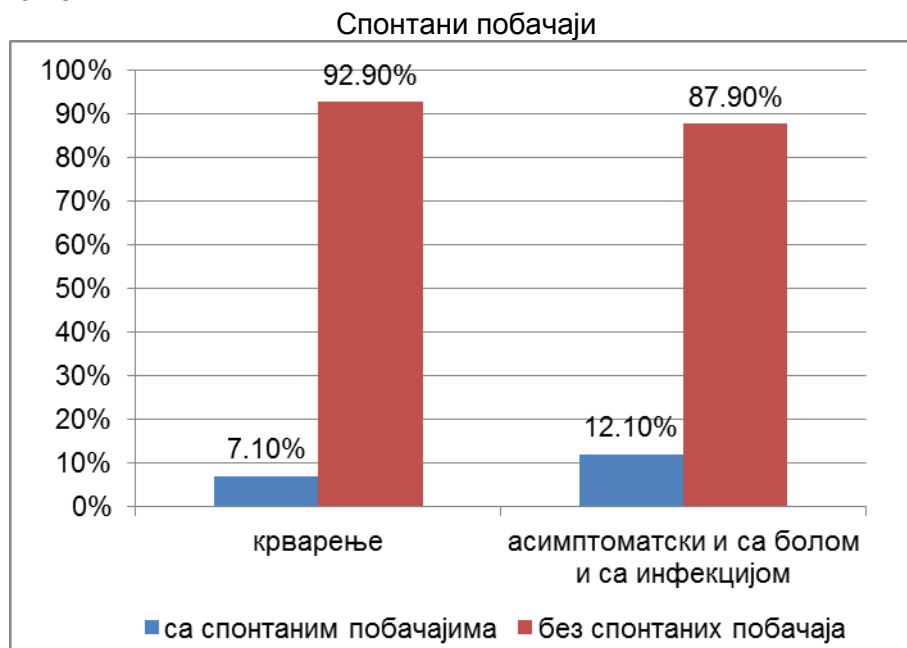


Табела бр. 3 Намерни и спонтани прекиди трудноће

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност	
	Са крварењем	Остали симптоми		
Спонтани побачаји n (%)	Не	26 (92,9%)	51 (87,9%)	<sup>b</sup> p=0,484
	Да	2 (7,1%)	7 (12,1%)	
Број спонтаних побачаја n (%)	1	0 (0%)	4 (57,1%)	<sup>b</sup> p=0,162
	2	1 (50,0%)	2 (28,6%)	
	3	0 (0%)	1 (14,3%)	
	4	1 (50,0%)	0 (0%)	
Број спонтаних побачаја (Med)		3	1	<sup>c</sup> p=0,222
Намерни побачаји n (%)	Не	16 (57,1%)	27 (46,6%)	<sup>b</sup> p=0,357
	Да	12 (42,9%)	31 (53,4%)	
Броја намерних побачаја n (%)	1	3 (25,0%)	10 (32,3%)	<sup>b</sup> p=0,181
	2	3 (25,0%)	12 (38,7%)	
	3	1 (8,3%)	4 (12,9%)	
	4	4 (33,3%)	2 (6,5%)	
	5	1 (8,3%)	3 (9,7%)	
Броја намерних побачаја (Med)		2,5	2	<sup>c</sup> p=0,302

\*статистички значајна разлика

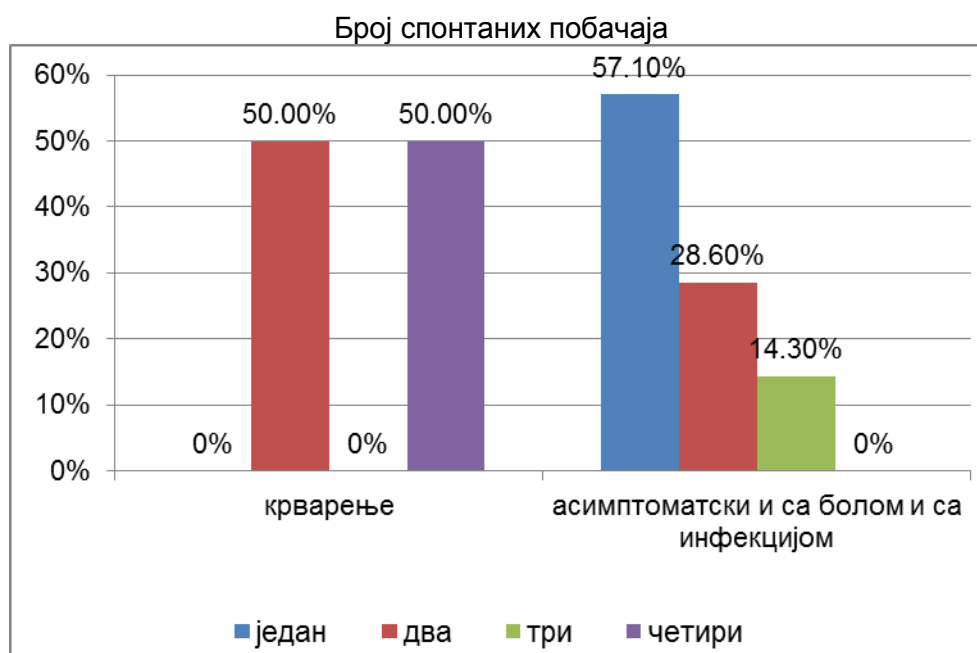
Графикон 8



Између анализираних група испитаница, са различитом симптоматологијом због постојања миома, није уочена статистички значајна разлика у појави спонтаних побачаја, табела 3. 7,1% испитаница у групи са миомима и ирегуларним крварењем и 12,1% испитаница са асимптоматским миомима и миомима који су били праћени болом и инфламацијом имало је спонтане побачаје, графикон 8.

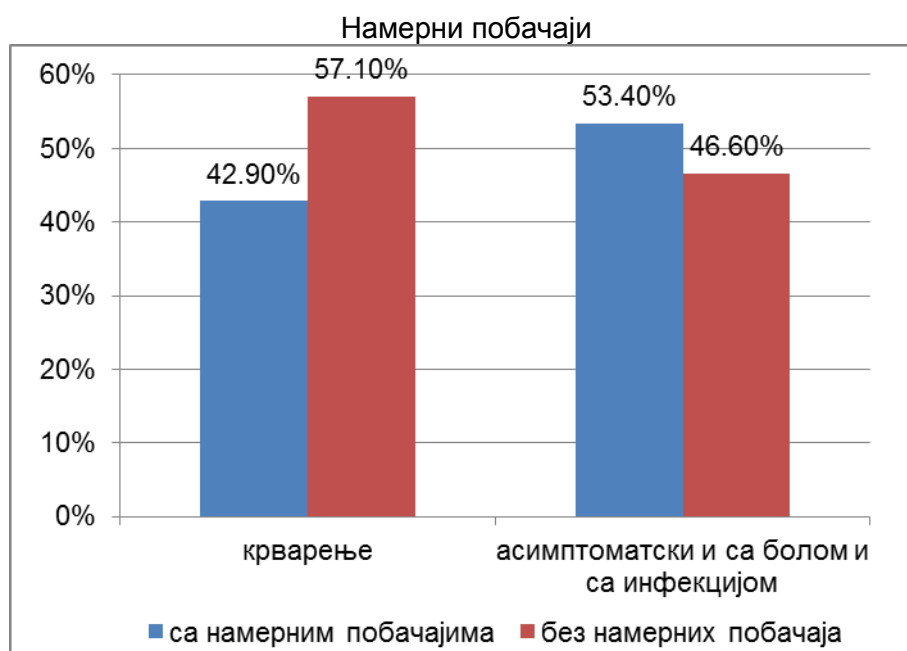
Статистички значајна разлика између контролне и експерименталне групе испитаница није уочена ни у броју спонтаних побачаја, табела 1. У групи испитаница са миомима и крварењем број спонтаних побачаја кретао се од 2 до 4 (средња вредност била је 3) и обзиром да су само две испитаница из ове групе биле са спонтаним побачајима, једна је имала два а једна четири спонтана побачаја. У контролној групи испитаница, број спонтаних побачаја кретао се од 1 до 3 (са средњом вредношћу 1). Највећи број испитаница из ове групе има је један спонтани побачај (више од половине), следеће по заступљености биле су испитанице са два спонтана побачаја а само једна испитаница имала је три спонтана побачаја, графикон 9.

Графикон 9



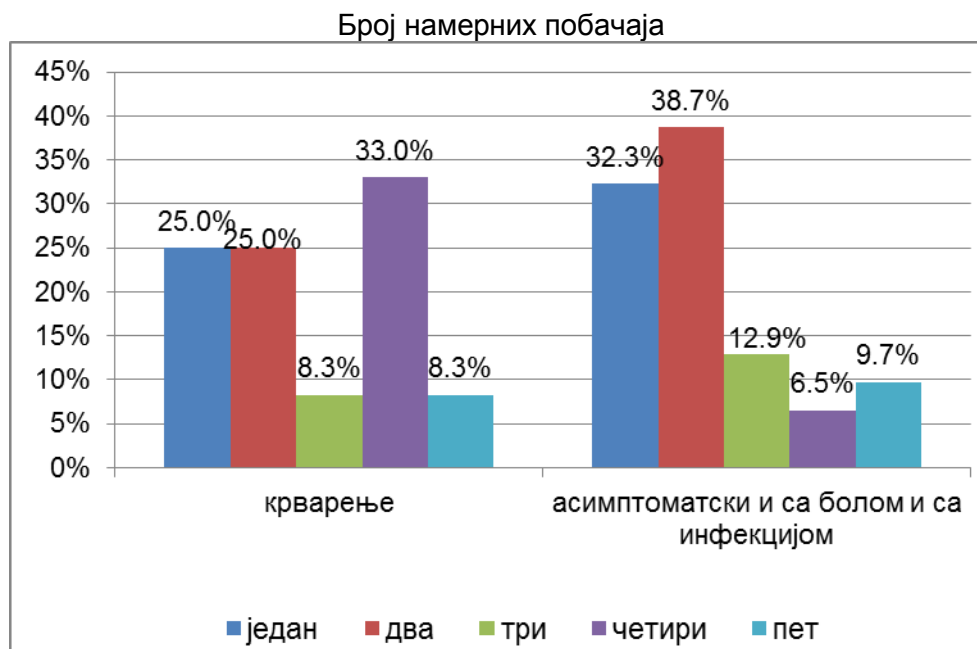
Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са намерним побачајима између анализираних група пацијенткиња са различитом симптоматологијом као последицом постојања мимоме, табела 3. У обе групе око половина испитаница имала је намерне побачаје. У групи са ирегуларним крварењем намерне побачаје имало је 42,9% испитаница а у контролној групи њих 53,4%, графикон 10.

Графикон 10



Статистички значајна разлика није уочена ни у броју намерних побачаја, табела 3. Број намерних побачаја у обе групе кретао се од 1 до 5.

Графикон 11



Средња вредност броја намерних побачаја била је између 2 и 3 у групи са ирегуларним крварењима и 2 у контролној групи испитаница. У експерименталној групи, највише испитаница, њих 33,3% имало је 4 намерна побачаја, по 25% једна и два побачаја, док су три пет побачаја забележена у појединачним случајевима, графикон 11. У контролној групи, највећи број испитаница имало је два намерна побачаја, укупно 38,7% испитаница, 32,3% имало је један намерни побачај, док су 3, 4 и 5 намерна побачаја забележена у по мање од 15% случајева, графикон 11.

#### 4.1.1.2. Врста операције и интраоперативни налаз

Табела бр. 4 Врста операције и интраоперативни налаз

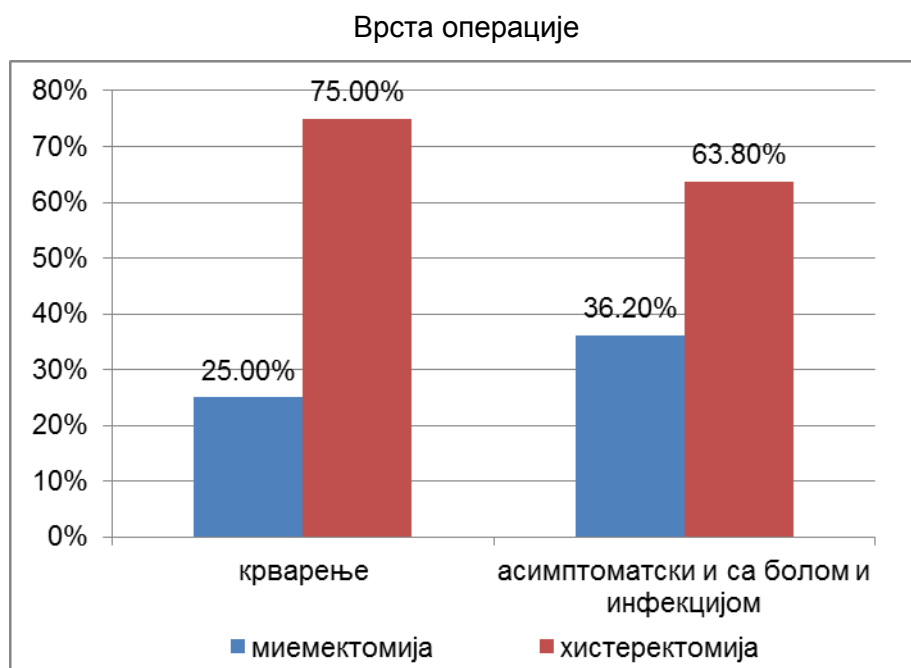
Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност	
	Са крварењем	Остали симптоми		
Тип операције n (%)	Миомектомија	7 (25,0%)	21 (36,2%)	<sup>b</sup> p=0,299
	Хистеректомија	21 (75,0%)	37 (63,8%)	
Трајање операције ( $X \pm SD$ (Med; min-max))	96,96 $\pm$ 28,36 (90,0)	94,14 $\pm$ 30,72 (90,0)	<sup>a</sup> p=0,683	
Величина миома < 5cm	11 (39,3%)	29 (50,0%)	<sup>b</sup> p=0,351	

n (%)	>5cm	17 (60,7%)	29 (50,0%)	
Локализаци ја миома n (%)	Субсерозни	1 (3,7%)	4 (7,0%)	<sup>b</sup> p=0,130
	Интрамурални	21 (77,8%)	49 (67,6%)	
	На петелџи	0 (0%)	2 (3,5%)	
	Интралигаментарни	2 (7,4%)	0 (0%)	
	Насцентни	1 (3,7%)	2 (3,5%)	
	Субсерозни+насцентни	1 (3,7%)	0 (0%)	
	Субсерозни+интралигаментарни+насцентни	1 (3,7%)	0 (0%)	
Број миома n (%)	Један	20 (71,4%)	35 (60,3%)	<sup>b</sup> p=0,525
	Два	1 (3,7%)	5 (8,6%)	
	Три и више	7 (25,0%)	18 (31,0%)	
Претходне миоектомије n (%)	Не	28 (100%)	55 (94,8%)	<sup>b</sup> p=0,221
	Да	0 (0%)	1 (5,2%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>т-тест; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест

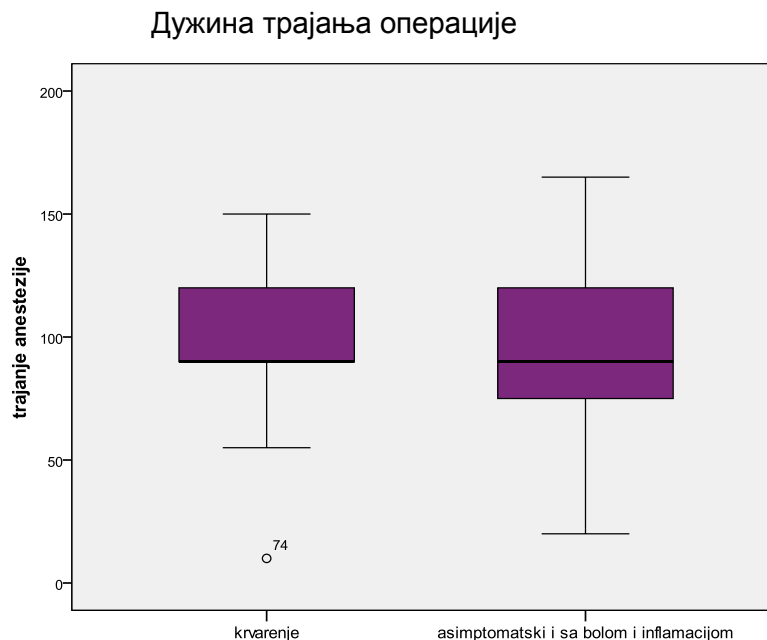
Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у врсти операције, табела 4. У обе анализиране групе, два до три пута више је било испитаница са хистеректомијом него са миоектомијом, графикон 12.

Графикон 12



Статистички значајна разлика није уочена у дужини операције, између контролне и експерименталне групе, табела 4.

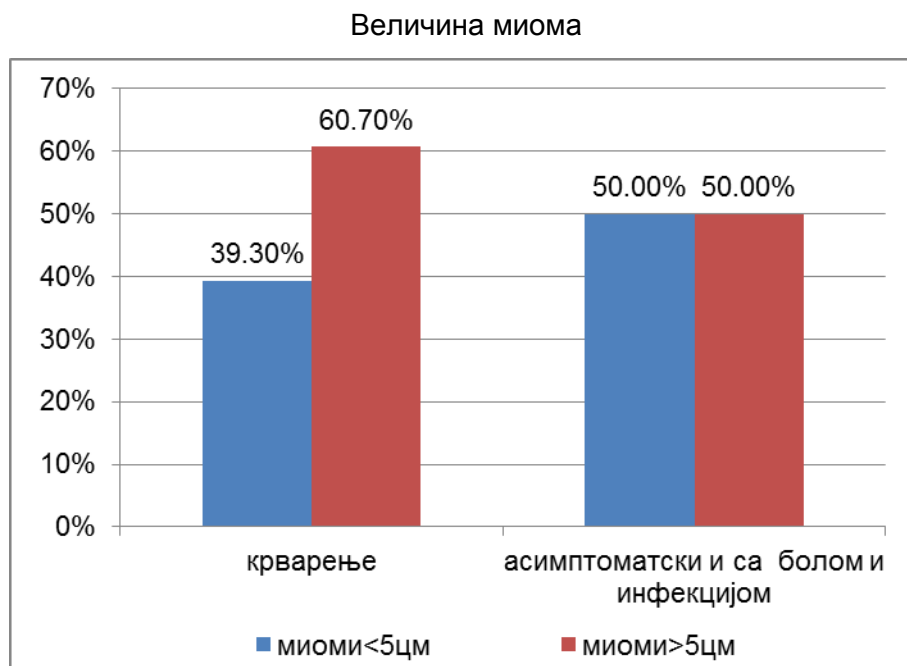
Графикон 13



Просечна дужина трајања операције у обе групе била је између 90 и 100 минута, графикон 13.

Величина миома није се статистички значајно разликовала између испитаница са миомима и ирегуларним крварењем и испитаница са миомима са симптоматологијом различитом од напред наведене, табела 4. У контролној групи, половина испитаница било је са миомом мањим од 5цм а половина са већим од 5цм, графикон 14. У групи са миомима и ирегуларним крварењем, око 40% испитаница било је са миомом мањим од 5цм а око 60% са миомом већим од 5цм, графикон 14.

Графикон 14

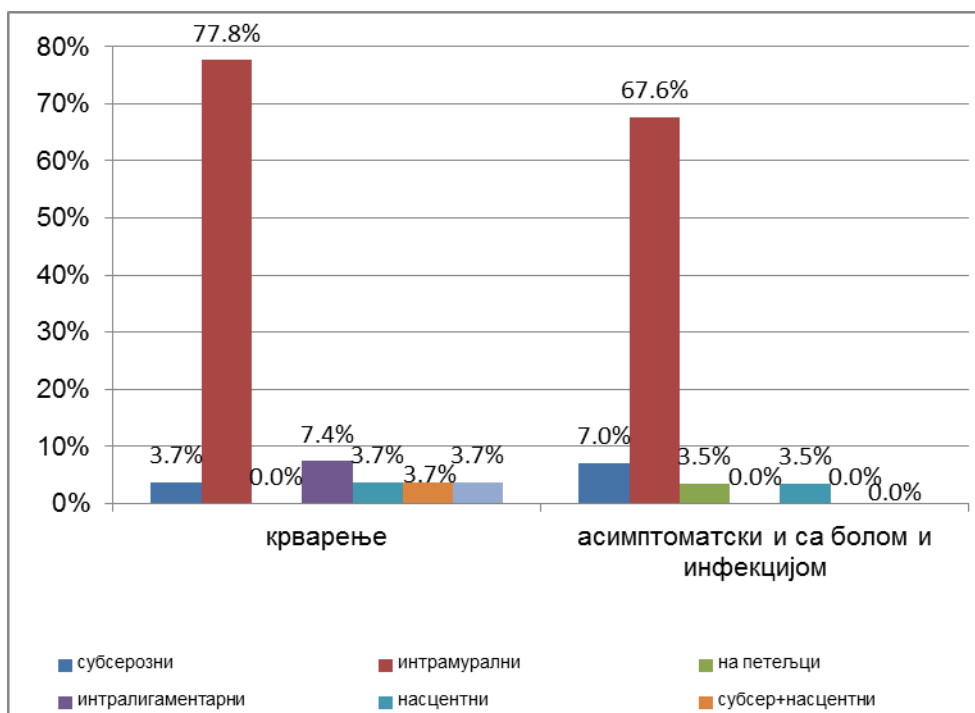


Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у локализацији миома, табела 4. У обе групе, највише је било испитаница са интрамуралним миомом, које су биле заступљене са више од 65%, графикон 15. У експерименталној групи испитаница, све остале локализације, укључујући и случајеве са миомима на више локализација, забележене су у код по једне испитанице, сем интралигаментарних миома који су имале две пацијенткиње из ове групе, графикон 15. Иначе у групи испитаница са миомима праћених болом и инфламацијом, као и асимптоматских, није било миома на петељци. Поред интрамуралних у контролној групи забележени су и субсерозни, на петељци и насцентни тумори, чије су учесталости биле мање од 7%, графикон 15.



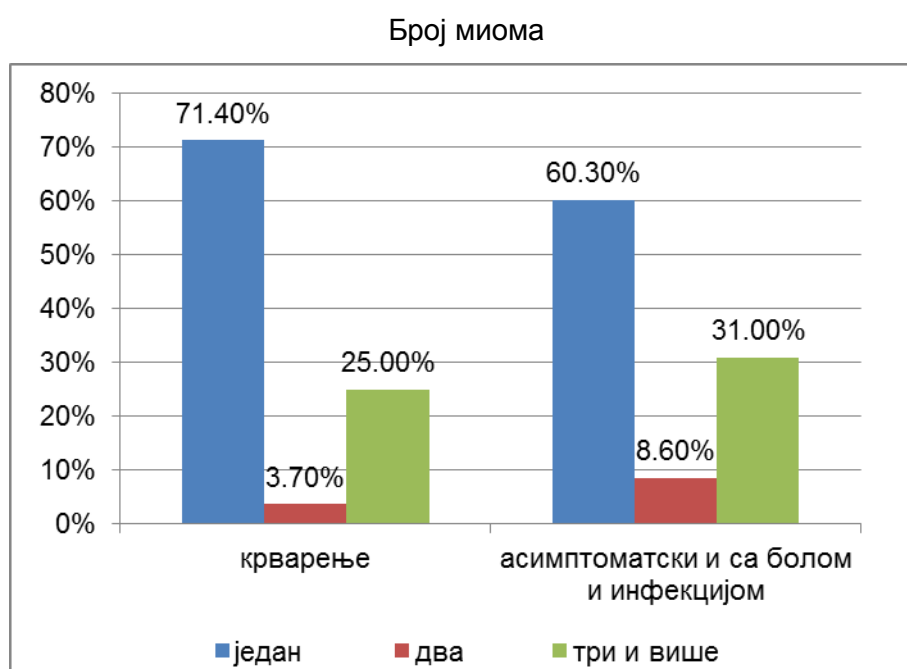
Графикон 15

Локализација миома



Није уочена статистички значајна разлика у броју миома између анализираних група испитаница, табела 4. У обе анализирание групе, највише испитаница имало је један миом, следеће по учесталости биле су испитанице са три и више миома а најмање се биле заступљене испитанице са два миома, графикон 16.

Графикон 16



Претходне миомектомије није имала ниједна испитаница у групи са ирегуларним крварењем и миомима, а у контролној групи претходну миомектомију имала је једна испитаница, табела 4.

### ОСТАЛИ ФАКТОРИ РИЗИКА

Табела бр. 5 Фактори ризика

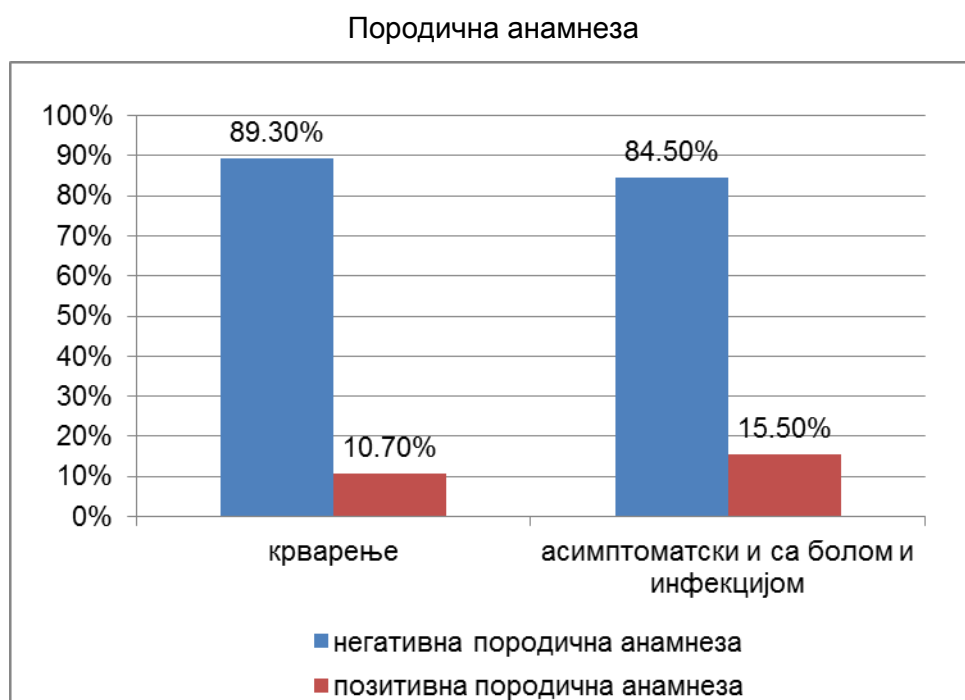
Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са крварењем	Остали симптоми	
Породична анамнеза n (%)	Негативна	25 (89,3%)	49 (84,5%)	<sup>b</sup> p=0,547
	Позитивна	3 (10,7%)	9 (15,5%)	
Породична анамнеза n (%)	Миоми	2 (66,7%)	4 (44,4%)	<sup>b</sup> p=0,721
	Са PVU	0 (0%)	2 (22,2%)	
	Са дојке	1 (33,3%)	2 (22,2%)	
	Ендометриоза	0 (3,6%)	1 (11,1%)	

<b>Угојеност</b> n (%)	<b>Не</b>	22 (78,6%)	44 (75,9%)	<sup>b</sup> p=0,780
	<b>Да</b>	6 (21,4%)	14 (24,1%)	
<b>Ти дојке</b> n (%)	<b>Не</b>	28 (100%)	55 (94,8%)	<sup>b</sup> p=0,221
	<b>Да</b>	0 (0%)	3 (5,2%)	
<b>Стерилитет</b> n (%)	<b>Не</b>	28 (100%)	50 (86,2%)	<sup>b</sup> p=0,039*
	<b>Да</b>	0 (0%)	8 (13,8%)	
<b>Контрацепција</b> n (%)	<b>Хормонска</b> <b>th</b>	3 (10,7%)	3 (5,2%)	<sup>b</sup> p=0,543
	<b>IUD</b>	1 (3,6%)	1 (1,7%)	
<b>Полипи</b> n (%)	<b>Не</b>	26 (92,9%)	50 (86,2%)	<sup>b</sup> p=0,560
	<b>Цервикални</b>	1 (3,6%)	6 (10,3%)	
	<b>Ендометријум</b>	1 (3,6%)	2 (3,4%)	
<b>Претходне трансфузије</b> n (%)	<b>Не</b>	20 (71,4%)	51 (87,9%)	<sup>b</sup> p=0,059
	<b>Да</b>	8 (28,6%)	7 (12,1%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест

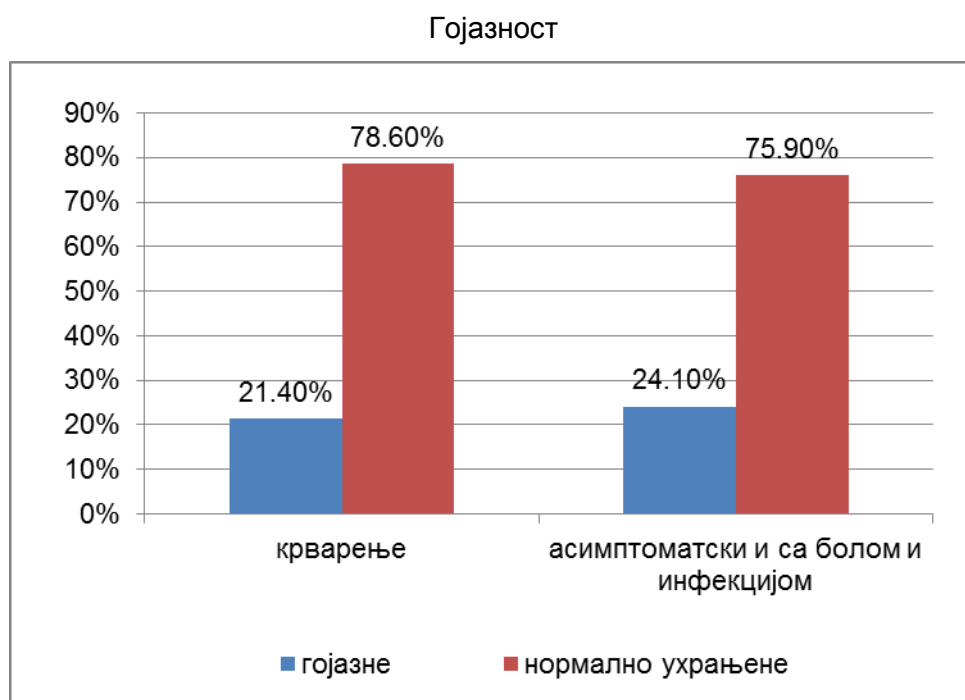
Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са позитивном породичном анамнезом, између анализираних група, табела 1. Позитивну породичну анмнезу имало је 3 испитаница, у групи са ирегуларним крварењима. Две пацијенткиње навеле имале су блиске рођаке са миомима, а једна је имала као породично оптерећење карцином дојке, табела 5. У контролној групи испитаница, позитивно породично оптерећења имало је 15,5% испитаница. И у овој групи, највише испитаница имало је код блиских рођака миоме (44,4%), по 22,2% испитаница са позитивном породичном анамнезом имало је карцином грлића и дојке а 11,1% ендометриозу, табела 5.

Графикон 17



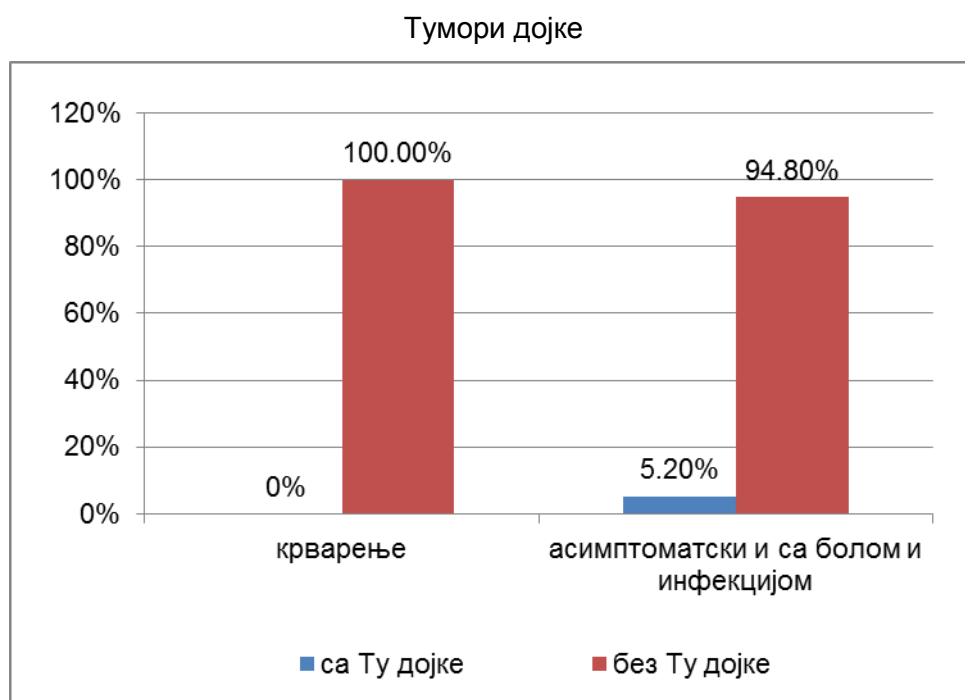
Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са повишеном телесном масом између анализираних група пацијенткиња са миомима, и различитом симптоматологијом: ирегуларним крварењем и асимптоматских и миома који су се манифестовали болом и инфламацијом, табела 5. У обе групе, гојазне пацијенткиње биле су заступљене између 20 и 25%, графикон 18.

Графикон 18



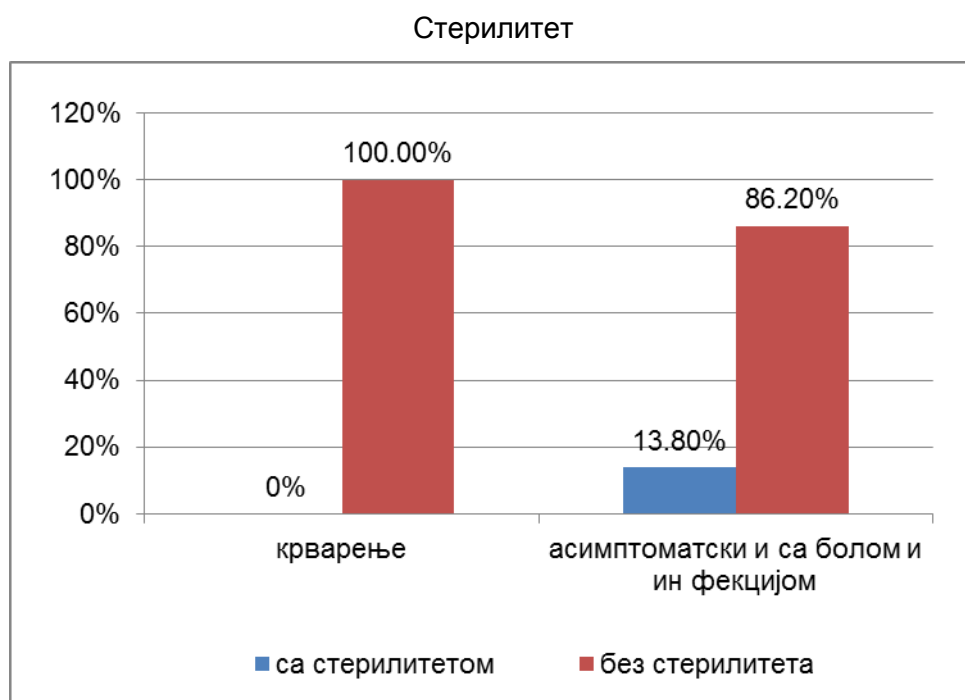
Између анализираних група испитаница, није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са појавом тумора дојки, поред постојећег миома утеруса, табела 5. Ниједна од испитаница у групи са ирегуларним крварењима није имала тумор дојки, док је тумор дојки забележен код око 5% испитаница у контролној групи, графикон 19.

Графикон 19



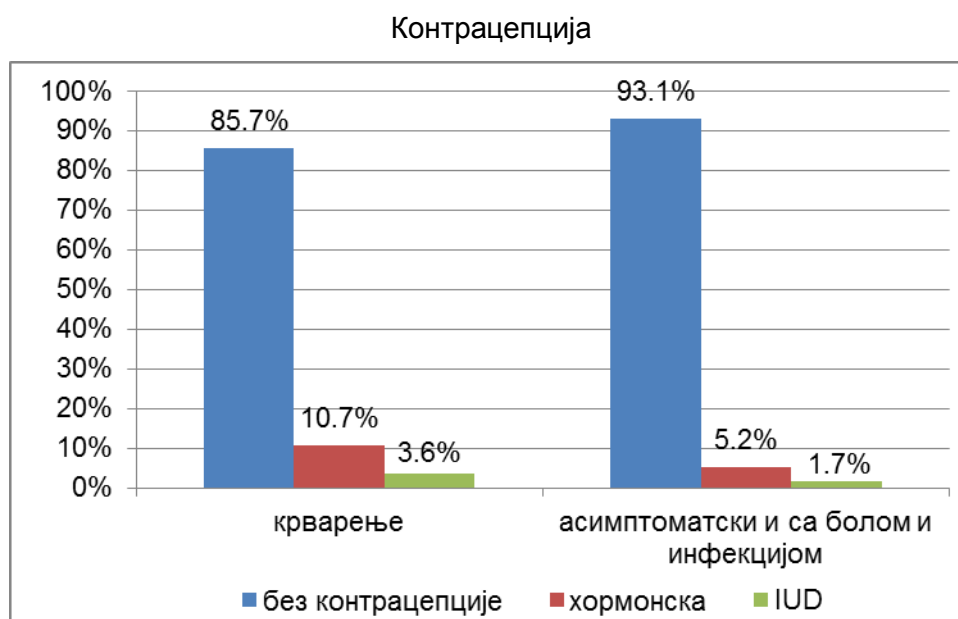
Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаница са стерилитетом између анализираних група пацијенткиња са миомима и различитом симптоматологијом: ирегуларним крварењем и асимптоматских и миома праћених болом и инфламацијом, табела 5. Проблем стерилитета није имала ниједна испитаница у групи са ирегуларним крварењем док је овај проблем имало 13,8% испитаница у контролној групи, графикон 20.

Графикон 20



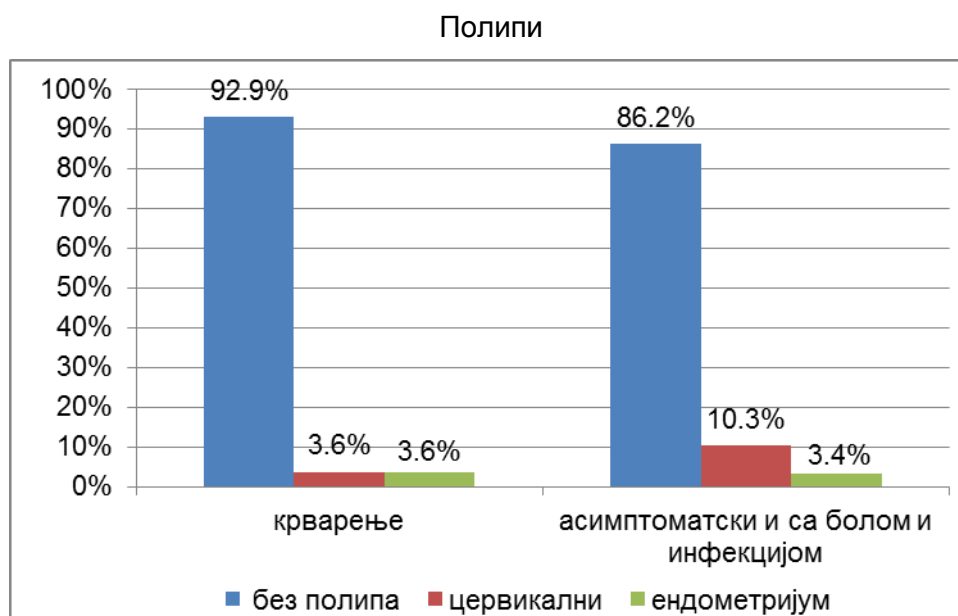
Није уочена статистички значајна разлика, у примени и врсти контрацепције између анализираних група испитаница, са миомиа различите симптоматологије, табела 5. У обе групе највише испитаница није узимало контрацептивна средства, док су испитанице које су изимале контрацептивна средства биле више заступљене од испитаница које су користиле IUD, графикон 21.

Графикон 21



Појави и локализацији полипа на утерусу, није се статистички значајно разликовала између испитиваних група пацијенткиња са миомима, табела 5. Највећи број испитаница није имало полипе. Цервикални полип имало је 3,6% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и 10,3% испитаница у контролној групи а полип ендометријума 3,6% испитаница са ирегуларним крварењем и 3,4% испитаница у контролној групи, графикон 22.

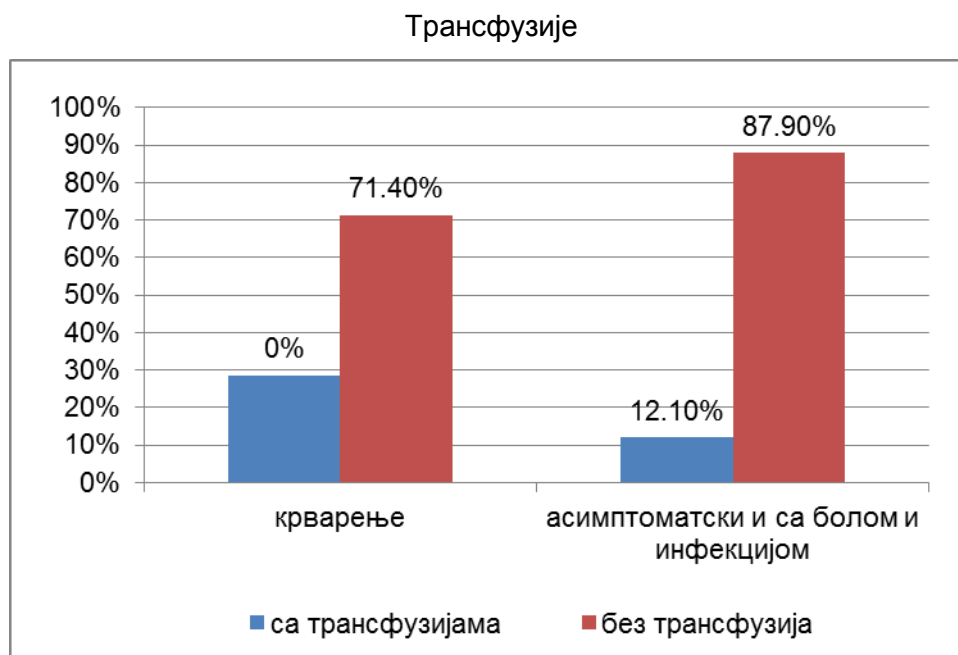
Графикон 22





Учесталост испитаница са претходним трансфузијом, није се статистички значајно разликовала између анализираних група пацијенткиња, табела 5. Претходне трансфузије имало је 28,6% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и 12,1% испитаница са асимптоматским миомима и болом и инфламацијом, графикон 23.

Графикон 23



#### 4.1.1.3. Биохемијске анализе

Табела бр. 6 Коагулациони статус

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
<b>INR (X<sub>±</sub>SD (Med; min-max))</b>	1,01 <sub>±</sub> 0,07 (1,0; 0,89-1,24)	1,00 <sub>±</sub> 0,20 (1,01; 0,87-1,39)	<sup>b</sup> p=0,970
<b>PTV (X<sub>±</sub>SD (Med; min-max))</b>	23,17 <sub>±</sub> 5,27 (24,9; 11,0-28,9)	26,22 <sub>±</sub> 3,30 (25,05; 21,2-36,8)	<sup>b</sup> p=0,167
<b>TV (X<sub>±</sub>SD (Med; min-max))</b>	17,30 <sub>±</sub> 1,38 (17,2; 14,8-19,9)	16,78 <sub>±</sub> 2,67 (16,65; 11,4-21,5)	<sup>a</sup> p=0,504
<b>Време коагулације (X<sub>±</sub>SD (Med; min-max))</b>	351,88 <sub>±</sub> 105,05 (337,5; 240-540)	414,96 <sub>±</sub> 92,51 (435,0; 250-550)	<sup>a</sup> p=0,119

<b>Време крварења</b>	99,30±29,65	109,28±35,47	<sup>a</sup> p=0,438
<b>(X±SD (Med; min-max))</b>	(96,5; 60-150)	(120,0; 58-200)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup>Mann Whitney U-тест

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима ни једној од посматраних параметара коагулационог статуса: INR, PTV и TV, између испитаница са миоми и ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима и са миомима праћених болом и инфламацијом, табела 6.

Табела бр. 7 Параметри инфламације

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
<b>SE (X±SD (Med; min-max))</b>	17,74±10,07 (18; 6-40)	15,63±10,16 (13,5; 3-41)	<sup>b</sup> p=0,970
<b>Фибриноген (X±SD (Med; min-max))</b>	3,38±0,91 (3,2; 1,83-5,20)	3,47±0,87 (3,48; 2,0-5,64)	<sup>a</sup> p=0,504

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест

Вредности параметара инфламације: седиментација и фибриноген, измерене преоперативно нису се статистички значајно разликовале између анализираних група испитаница са миомима и различитом симптоматологијом, табела 7.

Табела бр. 8 Јонограм

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
<b>Na (X±SD (Med; min-max))</b>	138,89±2,11 (139,1; 135,6-142,4)	137,44±18,07 (139,0; 135,0-149,0)	<sup>b</sup> p=0,222
<b>K (X±SD (Med; min-max))</b>	4,40±0,32 (4,3; 3,7-5,1)	4,40±0,39 (4,38; 3,6-5,5)	<sup>a</sup> p=0,975
<b>Cl (X±SD (Med; min-max))</b>	104,41±2,13 (104,0; 100,5-108,0)	104,37±2,93 (104,5; 96,0-110,0)	<sup>a</sup> p=0,958
<b>Ca (X±SD (Med; min-max))</b>	2,39±0,17 (2,4; 2,12-2,71)	2,36±0,13 (2,39; 2,03-2,55)	<sup>a</sup> p=0,462

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup>Mann Whitney U-тест

Преоперативне вредности Na, K, Cl и Ca нису се статистички значајно разликовале између анализираних група испитаница са миома различите симптоматологије, табела 8

Табела бр. 8 Остали биохемијски параметри

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
<b>Fe (X±SD (Med; min-max))</b>	8,81±9,29 (5,9; 1,3-3,9)	9,52±7,92 (6,8; 1,17-32,8)	<sup>b</sup> p=0,662
<b>Креатинин (X±SD (Med; min-max))</b>	71,58±11,32 (73,3; 3,7-5,1)	70,52±12,79 (70,0; 39,0-102,0)	<sup>a</sup> p=0,723
<b>Уреа (X±SD (Med; min-max))</b>	4,12±1,11 (4,1; 2,5-6,7)	5,23±7,69 (4,11; 2,5-59,0)	<sup>b</sup> p=0,648

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup>Mann Whitney U – тест

Између испитаница са ирегуларним крварењем и испитаница у контролној групи није уочена статистички значајна разлика у преоперативним вредностима гвожђа, урее и креатинина, табела 8.

Табела бр. 9 Налаз у урину

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са крварењем	Остали симптоми	
<b>Леукоцити у урину (X±SD (Med; min-max))</b>	6,87±8,34 (5; 0-40)	4,44±3,13 (3; 0-12)	<sup>a</sup> p=0,272

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>Mann Whitney U -test

Није уочена статистички значајна разлика у броју леукоцита у урину, између анализираних група испитаница, табела 9.

Табела бр. 10 Вредности крвне слике пре- и постоперативно

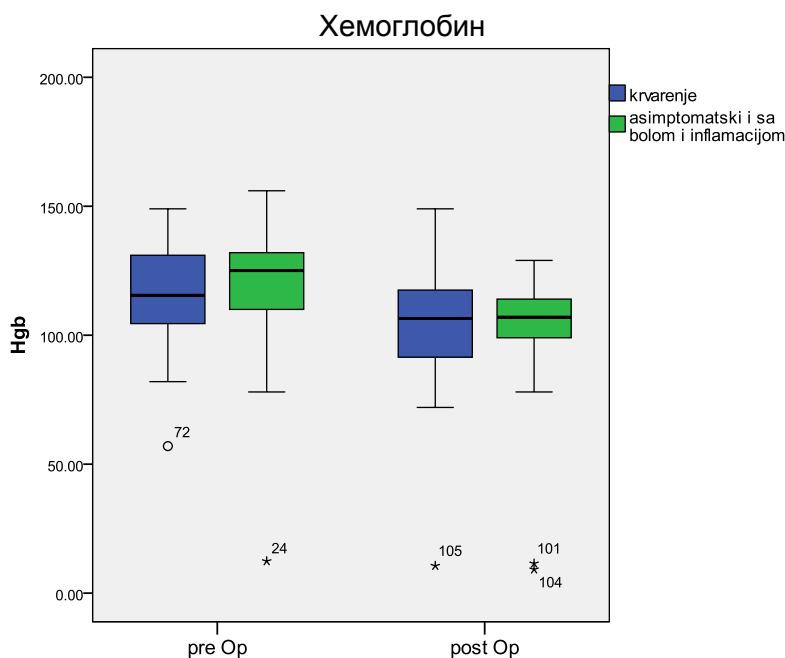
Посматрани параметри (X±SD (Med; min-max))	Време мерења	Испитиване групе		<sup>a</sup> Значајност
		Са крварењем	Остали симптоми	
<b>Хемоглобин</b>	Пре Оп	115,92±21,09 (115,5; 57-149)	120,58±22,71 (125; 52-156)	p=0,391
	После Оп	103,70±24,91 (106,5; 51-149)	103,71±20,54 (107; 59-129)	
<sup>b</sup> Значајност		p=0,000*	p=0,000*	
<b>Еритроцити</b>	Пре Оп	4,44±0,41 (4,44; 3,86-5,40)	4,32±0,55 (4,38; 1,78-5,35)	p=0,749

	После Оп	4,04±0,52 (4,11; 3,05-5,29)	3,87±0,57 (3,91; 0,89-4,99)	
<b>Значајност</b>		p=0,000*	p=0,000*	
<b>Леукоцити</b>	Пре Оп	6,74±2,53 (5,80; 4,2-16,8)	7,11±2,36 (6,81; 3,8-15,7)	p=0,650
	После Оп	8,76±2,95 (9,02; 3,63-15,0)	9,47±2,78 (9,11; 3,98-16,90)	
<b>Значајност</b>		p=0,000*	p=0,000*	
<b>Хематокрит</b>	Пре Оп	5,05±1,35 (5,40)	5,18±1,14 (4,85)	p=0,782
	После Оп	6,47±0,59 (6,70)	4,98±1,03 (4,75)	p=0,078
<b>Значајност</b>		p=0,796	p=0,793	
<b>Тромбоцити</b>	Пре Оп	0,48±0,73 (0,16)	0,82±1,72 (0,175)	p=0,981
	После Оп	0,22±0,39 (0,00)	0,40±0,54 (0,23)	p=0,857
<b>Значајност</b>		p=0,995	p=0,277	

\*статистички значајна разлика; Једнофакторска анализа варијансе: <sup>a</sup>фактор група; <sup>b</sup>фактор време мерење

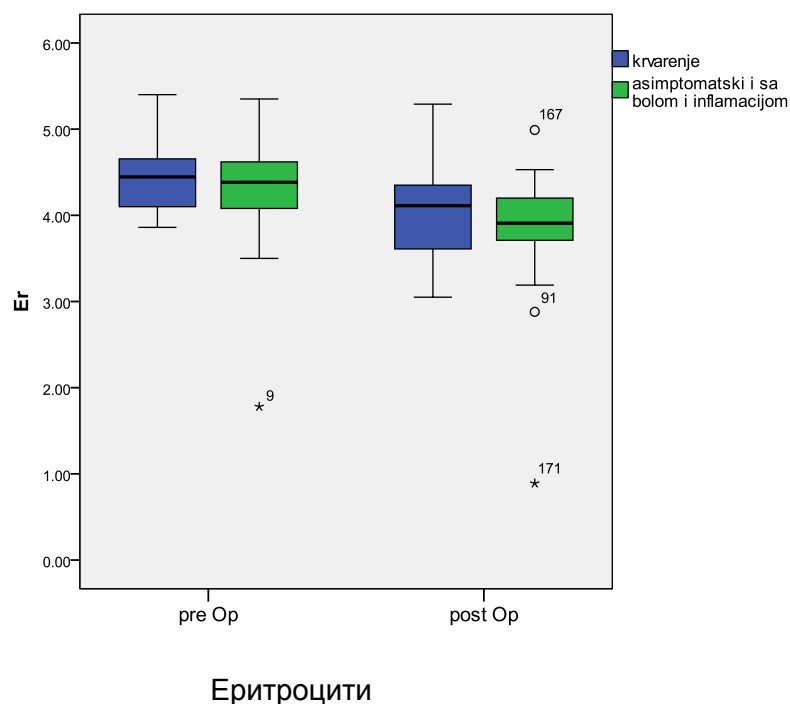
Није уочена статистички значјна разлика у вредностима хемоглобина између испитаница са миомима и ирегуларним крварењима и испитаница са асимптоматским миомима и миомима праћених болом и инфламацијом, ни пре ни после операције, табела 10.

Графикон 24



До статистички значајног пада вредности хемоглобина дошло је у обе анализиране групе испитаница, графикон 24.

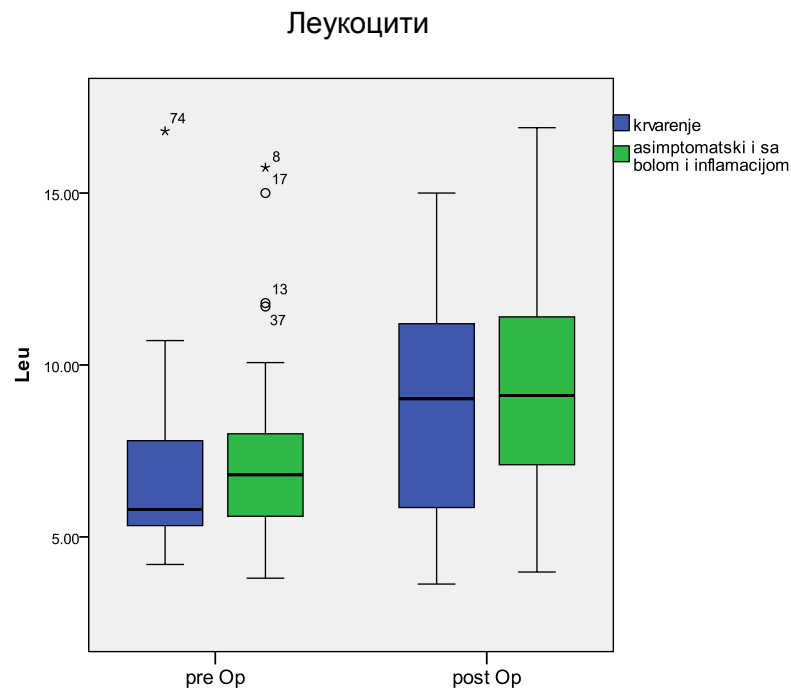
Графикон 25



Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у вредностима еритроцита, ни пре, ни постоперативно, табела 10. Статистички значајна промена броја еритроцита забележена је у обе анализираних групе испитаница. Наиме у обе групе забележено је статистички значајан пад броја еритроцита постоперативно, графикон 25.

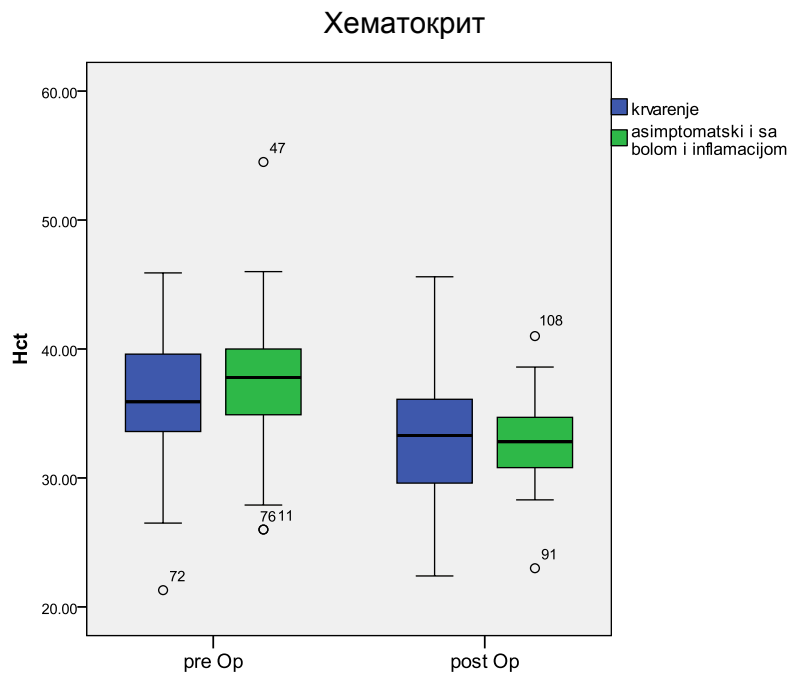
Статистички значајна разлика није уочена ни у броју леукоцита, између испитаница са миомима и ирегуларним крварењем и контролне групе испитаница, табела 10. До статистички значајног повећања броја леукоцита постоперативно дошло је у обе анализираних групе испитаница, графикон 26

Графикон 26



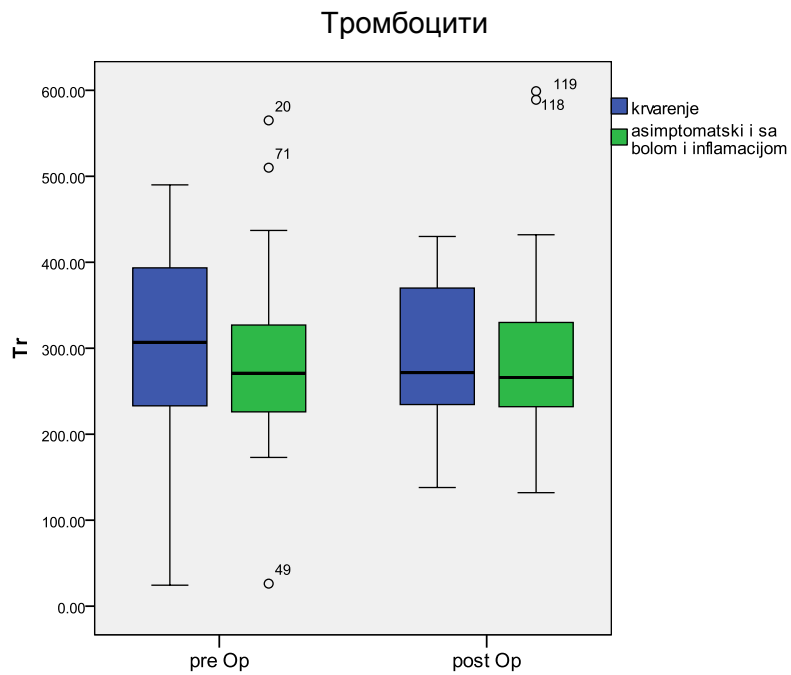
Вредности хематокрита измерене пре и постоперативно, нису се статистички значајно разликовале између анализираних група испитаница са миомима и различитом симптоматологијом, табела 10. У обе анализране групе испитаница: са миомима и ирегуларним крварењем и групе са асимптоматским миомима и миомима праћених болом и инфламацијом, дошло је до статистички значајног пада вредности хематокрита опостоперативно, графикон 27.

Графикон 27



Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у вредностима тромбоцита, ни преоперативно, ни постоперативно, табела 10.

Графикон 28



Ни у једној од анализираних група испитаница, није дошло до статистички значајне промене вредности броја тромбоцита постоперативно, графикон 28.

#### 4.1.1.4. Менструално крварење

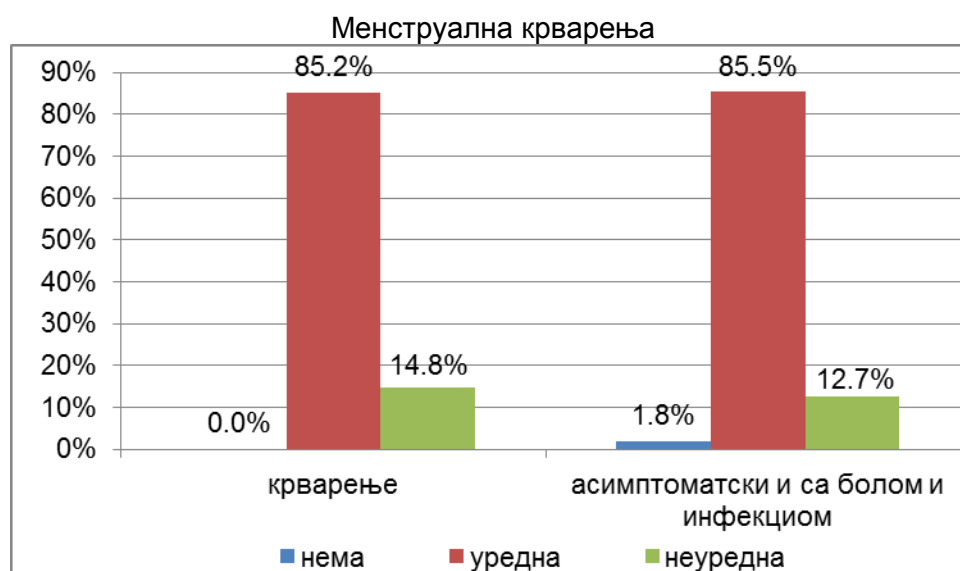
Табела бр. 11 Менструална крварења

Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са крварењем	Остали симптоми	
Менструална крварења n (%)	Нема	0 (0%)	1 (1,8%)	<sup>b</sup> p=0,760
	Уредна	23 (85,2%)	47 (85,5%)	
	Неуредна	4 (14,8%)	7 (12,7%)	
Време менструалних циклуса (X±SD (Med; min-max))		26,74±3,43 (28; 15-30)	28,31±9,70 (28; 15-90)	<sup>a</sup> p=0,825
Дужина трајања циклуса (X±SD (Med; min-max))		6,17±1,85 (5; 4-10)	5,89±2,01 (5; 3-15)	<sup>a</sup> p=0,529

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>Mann Whitney U-test; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са уредним и неуредним менструалним крварењем, између испитаница са миомима и ирегуларним крварењима и испитаница са асимптоматским миомима и миомима праћеним болом и инфаламацијом, табела 11. У обе анализиране групе више од 85% испитаница имало је уредна менструална крварења, графикон 29

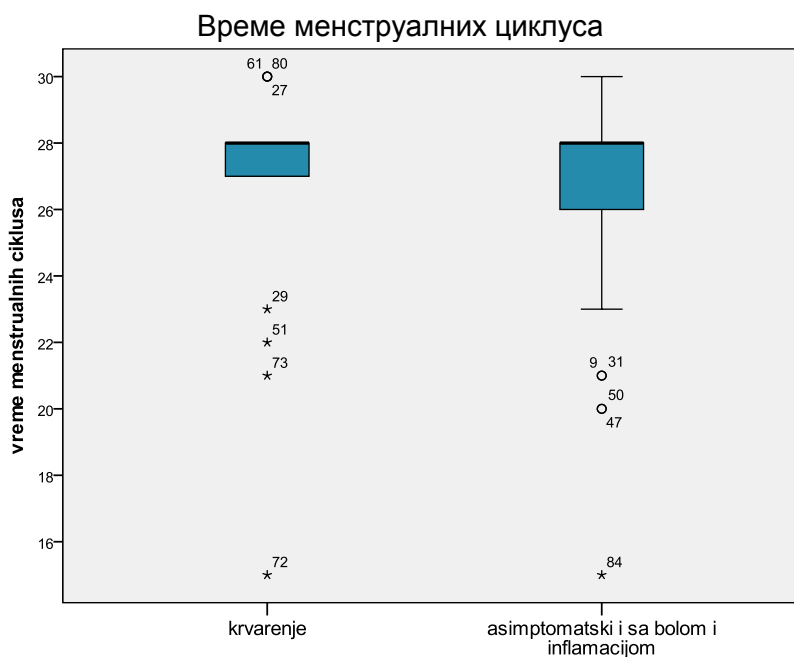
Графикон 29





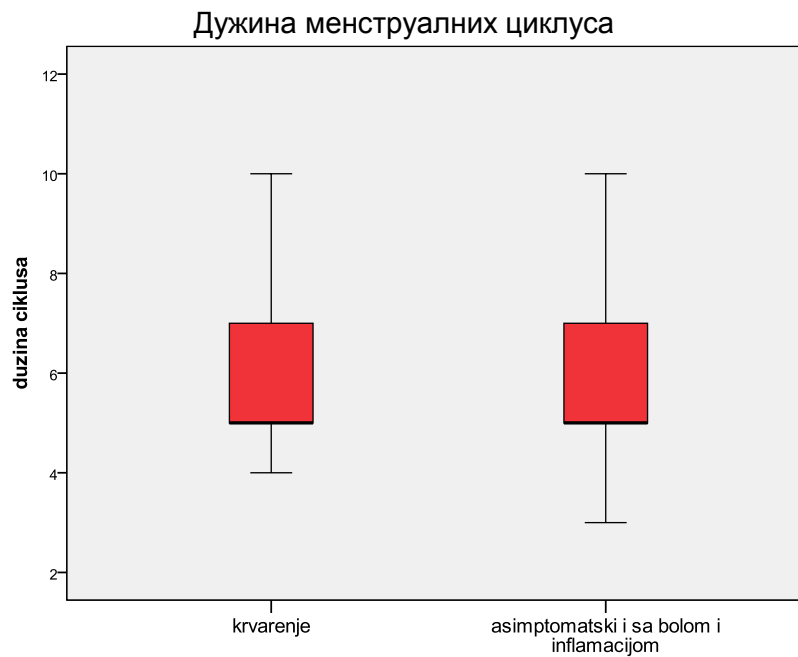
Није уочена статистички значајна разлика у времену менструалних циклуса између испитаница са миомима и ирегуларним крварењем и контролне групе испитаница, табела 11. у обе групе испитаница просечно време менструалних циклуса било је између 26 и 28 дана са медијаном од 28 дана, графикон 30.

Графикон 30



Није уочена статистички значајна разлика у дужини менструалног циклуса између анализираних група испитаница, табела 11.

Графикон 31

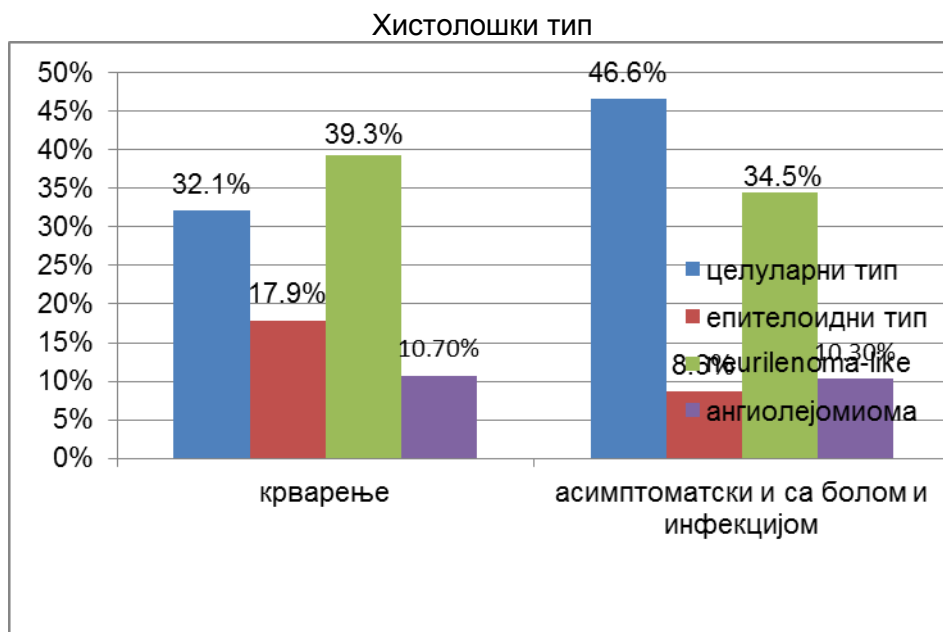


Просечно време трајања циклуса било је око шеста дана, са медијаном од пет дана, графикон 31.

#### 4.1.1.5. Патохистолошки налаз

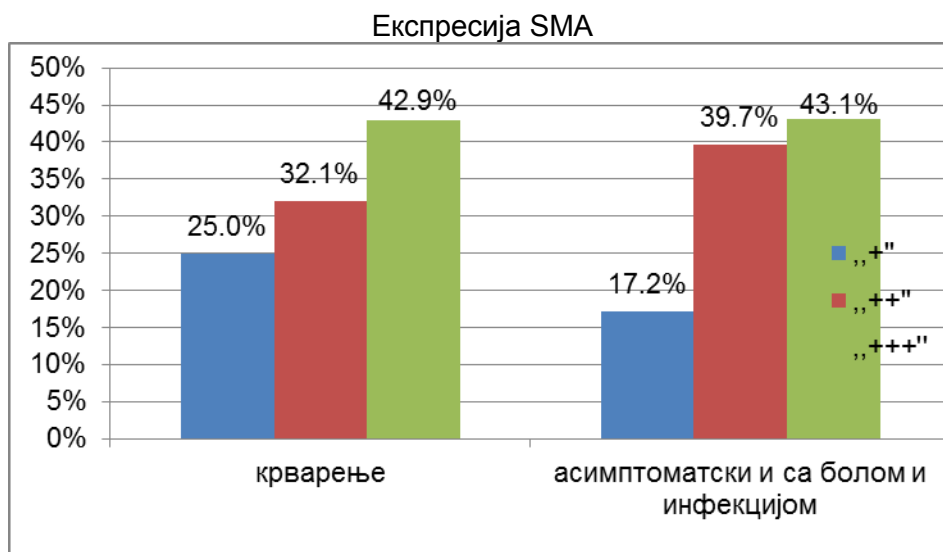
Није уочена статистички значајна разлика у хистолошком типу миома између испитаница са ирегуларним крварењем и испитаница без симптома и са болом и инфламацијом, табела 12. У обе групе најзаступљеније су биле испитанице са миомима целуларног типа и *neurolinoma-like*, графикон 32.

Графикон 32



Статистички значајна разлика није уочена ни у експресији SMA између испитаница са ирегуларним крварењима и контролне групе испитаница, табела 12. И у групи са ирегуларни крварењима и у групи са болом и инфламацијом и асимптоматским миомима, најмање испитаница имало је експресију SMA мању од 35% (+), а највише је било испитаница са експресијом до 100% (+++), графикон 33.

Графикон 33



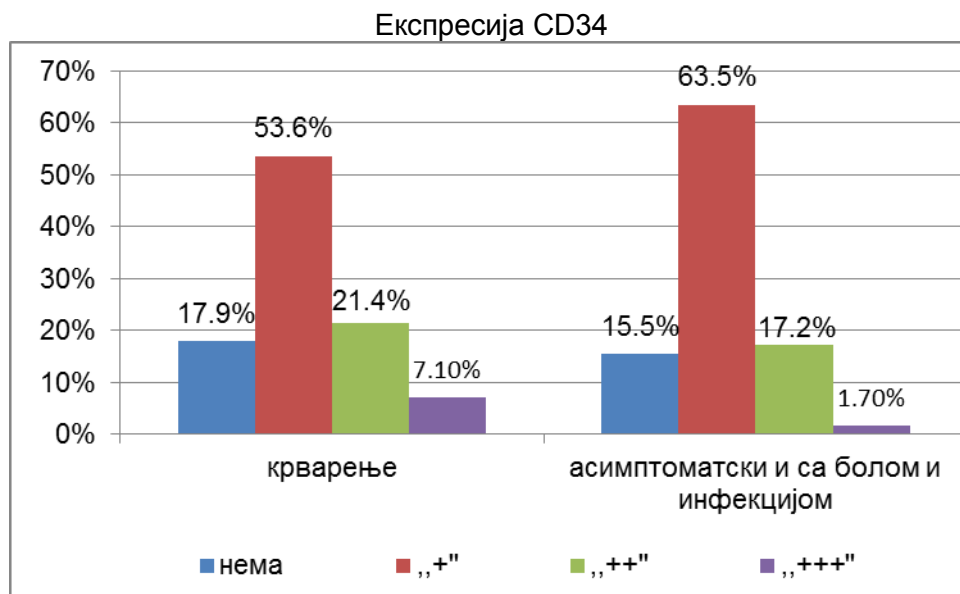
Табела бр. 12 Патохистолошки налаз

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност	
	Са крварењем	Остали симптоми		
Хистолошки тип n (%)	Целуларни тип	9 (32,1%)	27 (46,6%)	<sup>a</sup> p=0,485
	Епителоидни тип	5 (17,9%)	5 (8,6%)	
	Neurilenoma-like	11 (39,3%)	20 (34,5%)	
	Ангиолејомиома	3 (10,7%)	6 (10,3%)	
Експресија SMA n (%)	До 35% (+)	7 (25,0%)	10 (17,2%)	<sup>a</sup> p=0,650
	До 75% (++)	9 (32,1%)	23 (39,7%)	
	До 100% (+++)	12 (42,9%)	25 (43,1%)	
Експресија CD34 n (%)	Изостанак експресије	5 (17,9%)	9 (15,5%)	<sup>a</sup> p=0,760
	До 35% (+)	15 (53,6%)	38 (65,5%)	
	До 75% (++)	6 (21,4%)	10 (17,2%)	
	До 100% (+++)	2 (7,1%)	1 (1,7%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>χ<sup>2</sup>-test

Између анализираних група није уочена статистички значајна разлика ни у експресији CD34, табела 12. У обе групе највише је било испитаница са експресијом CD34 описаном са два (до 35%) и једним (до 75%) плусом а најмање са експресијом описаном са три плуса, графикон 34.

Графикон 34



#### 4.1.2. ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИОНА АНАЛИЗА

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори, односно независни фактори разлике између испитаница са крварећим миомима и контролне групе испитаника са асимптоматским миомима и миомима праћених инфекцијом и болом. Сви фактори су подељени на претретманске, у које спадају: опште карактеристике испитаница, посматране варијабле везано за паритет испитаница, опште здравствено стање, клиничка слика постојања миома, лична и породична анамнеза, тип операције, интраоперативни налаз и патохистологија миома. Циљ ове анализе је био да се дефинише, узрок и последица постојања разлике између анализираних група. Униваријантном регресионом анализом испитиван је сваки фактора понаособ у односу на анализирани две групе испитаница са миома и ирегуларним крварењем и испитаница са миомима праћених болом и инфекцијом и асимптоматским миомима.

Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан, у претходном моделу. Статистички значајан утицај фактора добијен униваријантном анализом објашњава разлику тог фактора између анализираних група, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори који су били независни фактори разлике између анализираних група.

Табела 13. Уни- и мултиваријантна логистичка регресија анализе утицаја примене различитих врста дилататора

Посматрани фактори ризика	Униваријантна		Мултиваријантна	
	#expВ (95%CI)	Значајност	expВ (95%CI)	Значајност
Старост	0,988 (0,933-1,047)	p=0,690	/	/
Порођај	0,211 (0,057-0,785)	p=0,020*	0,032 (0,001-0,719)	p=0,030*
Број порођаја	1,528 (0,661-3,535)	p=0,321	/	/
Вагинални порођај	0,507 (0,186-1,385)	p=0,680	/	/
Sectio cesare	0,214 (0,037-1,250)	p=0,087	/	/
Претходни абортуси	1,531 (0,617-3,800)	p=0,359	/	/
Спонтани побачаји	1,784 (0,346-9,207)	p=0,489	/	/

Породична анамнеза	1,531 (0,380-6,161)	p=0,549	/	/
Миоми већи од 5цм	0,647 (0,259-1,618)	p=0,352	/	/
Локализација миома	0,769 (0,531-1,112)	p=0,162	/	/
Број миома	1,244 (0,740-2,092)	p=0,410	/	/
Угојеност	1,167 (0,394-3,452)	p=0,781	/	/
Хормонска терапија	0,564 (0,185-1,717)	p=0,313	/	/
Полипи	1,065 (0,923-1,228)	p=0,389	/	/
Трансфузије	0,343 (0,110-1,071)	p=0,066	/	/
Преоперативни хемоглобин	1,009 (0,989-1,030)	p=0,371	/	/
Преоперативни еритроцити	0,576 (0,211-1,567)	p=0,280	/	/
Преоперативни леукоцити	1,072 (0,873-1,316)	p=0,507	/	/
Преоперативни хематокрит	1,047 (0,957-1,145)	p=0,317	/	/
Преоперативни тромбоцити	0,997 (0,992-1,002)	p=0,289	/	/
INR	0,525 (0,020-14,073)	p=0,701	/	/
PTV	1,226 (1,015-1,481)	p=0,035*	1,344 (1,061-1,702)	p=0,014*
TV	0,893 (0,647-1,233)	p=0,493	/	/
Фибриноген	1,130 (0,604-2,113)	p=0,703		
Седиментација	0,980 (0,928-1,034)	p=0,456		
Гвожђе	1,011 (0,937-1,090)	p=0,780		
Време менструалних циклуса	1,037 (0,937-1,149)	p=0,481		
Дужина менструалних циклуса	0,930 (0,724-1,196)	p=0,572		
Менструална крварења	0,748 (0,215-2,596)	p=0,647		
Хистолошки тип	0,844 (0,556-1,280)	p=0,425		
Експресија СМА	1,149 (0,635-2,078)	p=0,646		
Експресија CD34	0,769 (0,402-1,472)	p=0,428		

\*статистички значајно; #релативни ризик

Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највећи значај као “мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” (exp (B)) и он нам показује колико пута су овде посматрани фактори ризика са већом вероватноћом појављивања код испитанице са миомима праћених ирегуларним крварењем.

Као статистички значајни у униваријантном регресионом анализом издвојили су се: претходни порођаји и вредности PTV. Сви ови фактори су ушли у мултиваријантни регресиони модел.

Мултиваријантном логистичком регресијом оба посматрана фактора издвојили су се као статистички значајни. Миоми са ирегуларним крварењем чешћи су код жена са претходним порођајима и са нешто већим вредностима PTV, табела 8.

#### 4.1.3. ИСПИТАНИЦЕ СА МИОМИМА ПРАЋЕНИХ БОЛОМ И ТЕМПЕРАТУРОМ У ПОРЕЂЕЊУ СА ИСПИТАНИЦАМА СА МИОМИМА ДРУГЕ СИМПТОМАТОЛОГИЈЕ

##### 4.1.3.1. Опште карактеристике испитаница и посматрани фактори ризика везано за претходне трудноће

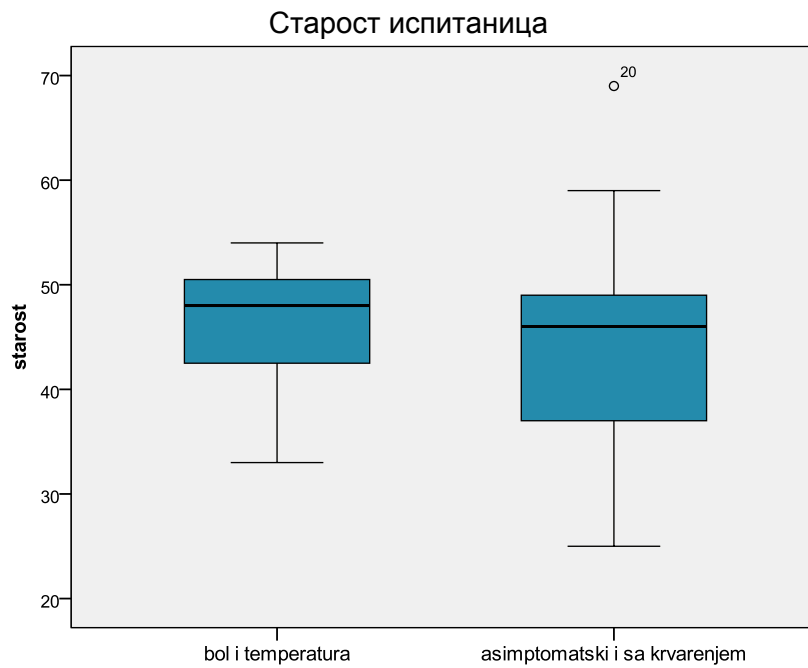
Није уочена је статистички значајна разлика у старости, између групе испитаница са миомима болом и температуром и испитаница са миомима различите симптоматологије од напред наведене, табела 14. У групи са болом и температуром, испитанице су биле старости око 48 година, а остале испитанице биле су старости око 46 година, графикон 1.

Табела бр. 14. Старост испитаница и порођаји

Посматрани параметри	Испитиване групе		Значајност
	Са болом и температуром	Остали симптоми	
Старост ( $X \pm SD$ (Med; min-max))	46,30 $\pm$ 5,42 (48,0)	43,49 $\pm$ 8,67 (46,0)	<sup>a</sup> p=0,126
Порођај n (%)	Не	3 (11,1%)	<sup>b</sup> p=0,019*
	Да	24 (88,9%)	
Број порођаја n (%)	1	4 (16,7%)	<sup>b</sup> p=0,671
	2	16 (66,7%)	
	3	4 (16,7%)	
Број порођаја (Med)	2	2	<sup>c</sup> p=0,506

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup> $\chi^2$ -тест; <sup>c</sup>Mann Whitney U тест

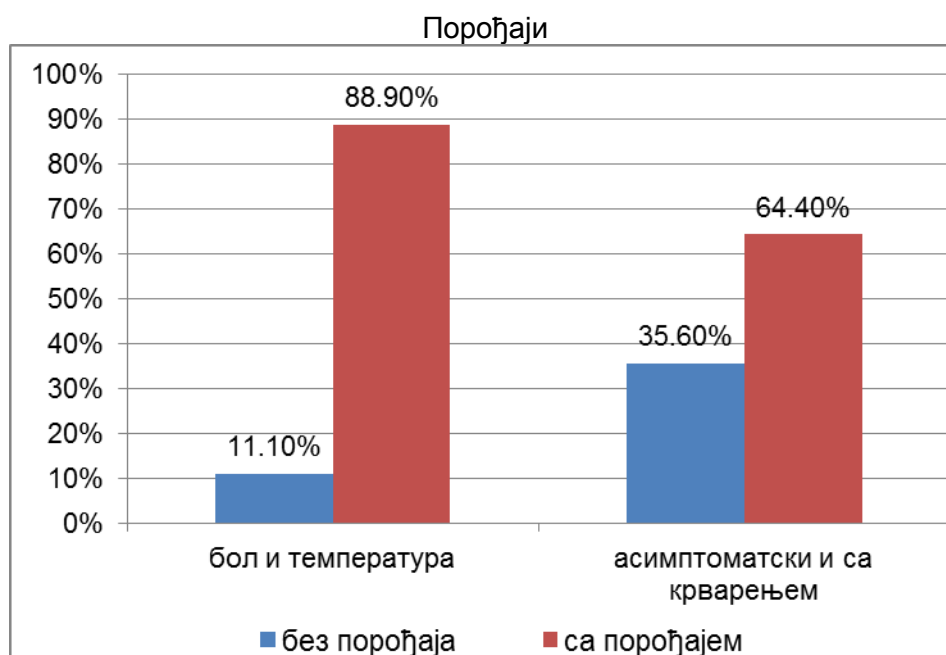
Графикон 35



Између анализираних група испитаница, са миомима болом и температуром (експериментална група) и испитаница са асимптоматским миомима и миомима праћеним ирегуларним крварењем (контролна група), уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаница са претходним порођајима, табела 14.



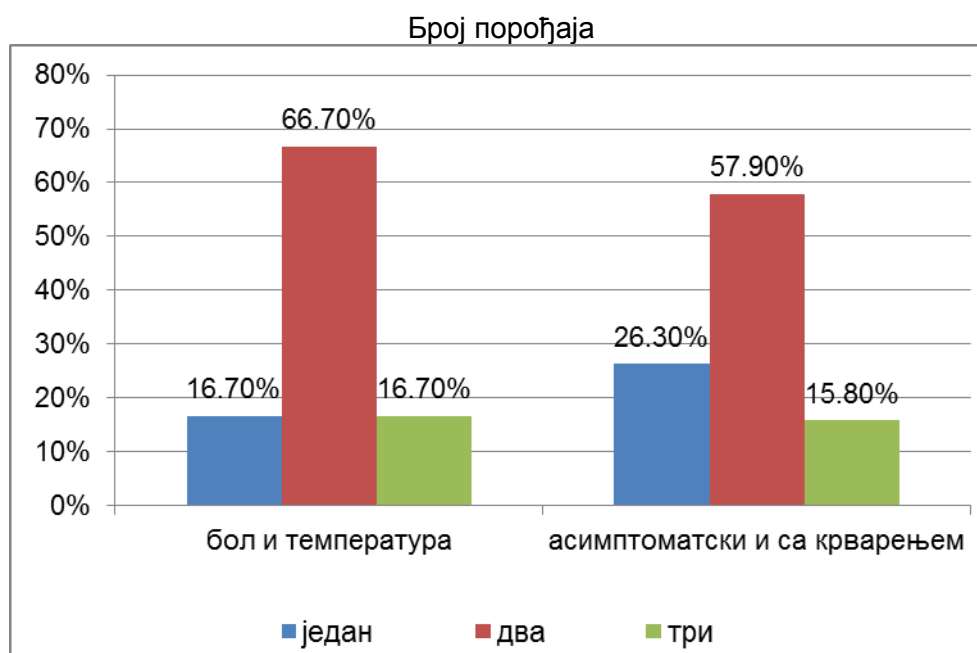
Графикон 36



Испитанице са претходним порођајима статистички значајно више су биле заступљене у групи са болом и температуром, графикон 36. Око 90% испитаница са болом и инфламацијом имала је претходне трудноће, а у групи са асимптоматским миомима и миомима са ирегуларним крварењем претходне порођаје имало је 64% испитаница, графикон 36.

Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у броју порођаја, табела 14.

Графикон 37



Средња вредност броја порођаја, за обе групе износила је 2. Број порођаја се кретао од 1 до 3. У обе групе, највећи број испитаница имало је два порођаја. У групи са болом и темепературом испитаница са једним и три порођаја било су исто заступљене, док у групи са асимптоматским миомима и миомима праћених ирегуларним крварењем, испитанице са једним порођајем биле су више заступљене него испитанице са три порођаја, графикон 37.

Између контролне и експерименталне групе није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са вагиналним порођајем, табела 15. Више од 85% испитаница у групи са болом и температуром, и 55,9% испитаница у групи са миоми који су били асимптоматски или са ирегуларног крварења, имало је вагинални порођај, графикон 38.

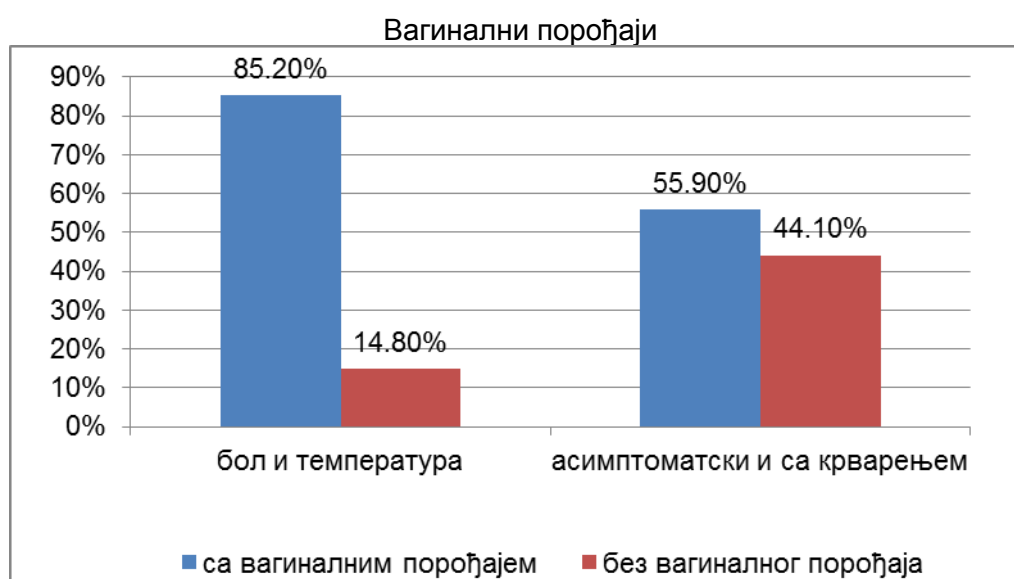
Табела бр. 15 Начин порођаја

Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са болом и температуром	Остали симптоми	
Вагинални порођај n (%)	Не	4 (14,8%)	26 (44,1%)	<sup>b</sup> p=0,008*
	Да	23 (85,2%)	33 (55,9%)	
Број вагиналних порођаја n (%)	1	4 (17,4%)	7 (21,2%)	<sup>b</sup> p=0,898
	2	16 (69,6%)	21 (63,6%)	
	3	3 (13,0%)	5 (15,2%)	

<b>Број вагиналних порођаја (Med)</b>		2	2	<sup>c</sup> p=0,905
<b>Sectio cesaree n (%)</b>	<b>Не</b>	26 (96,3%)	54 (91,5%)	<sup>b</sup> p=0,420
	<b>Да</b>	1 (3,7%)	5 (8,5%)	
<b>Број царских резова n (%)</b>	<b>1</b>	0 (0%)	3 (60,0%)	<sup>b</sup> p=0,301
	<b>2</b>	0 (0%)	1 (20,0%)	
	<b>3</b>	1 (100%)	1 (20,0%)	
<b>Број царских резова (Med)</b>		1	1	<sup>c</sup> p=0,333

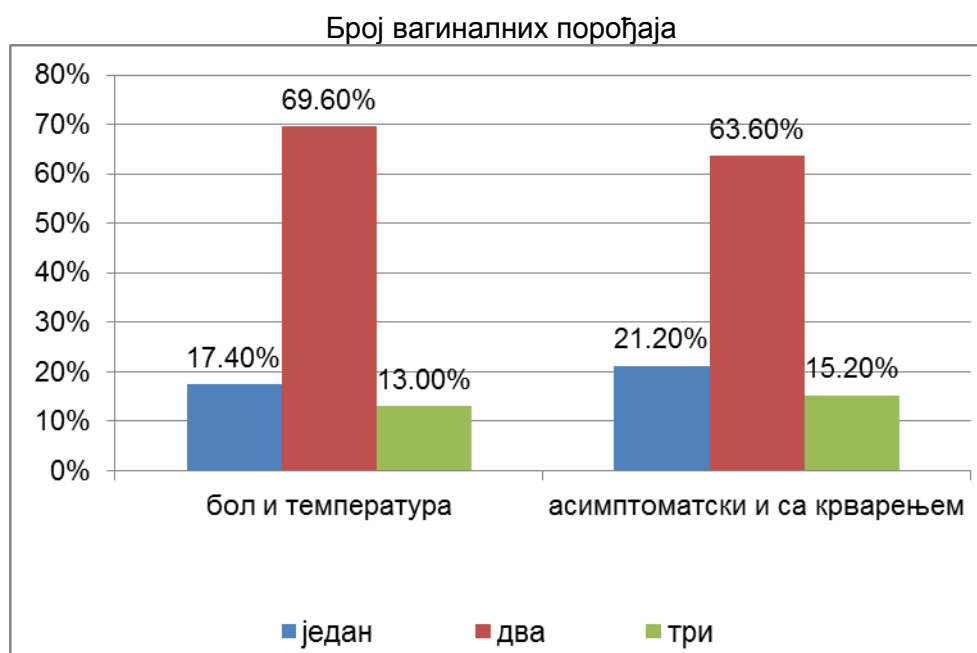
\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест; <sup>c</sup>Mann Whitney U тест

Графикон 38



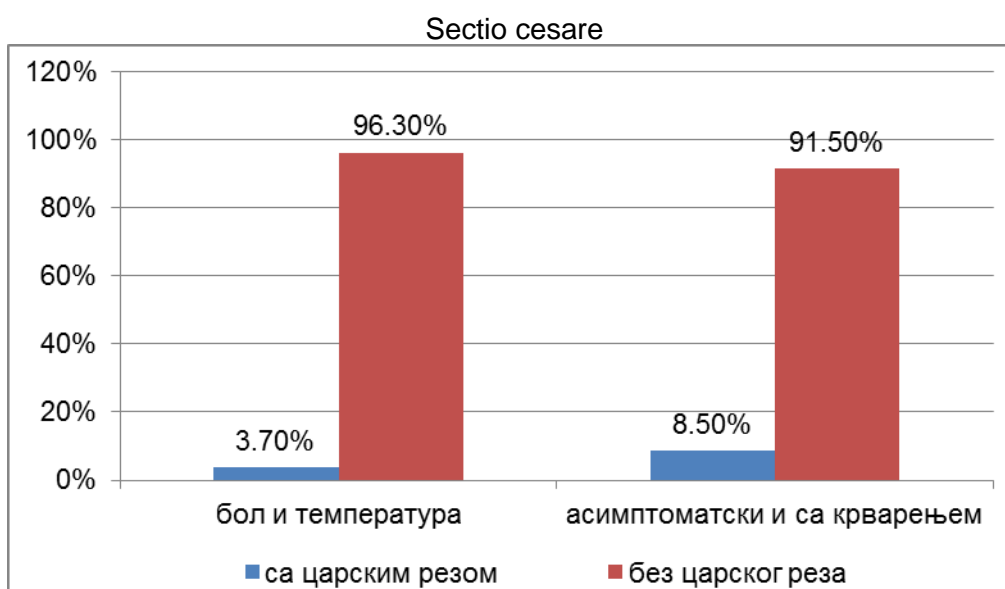
Број вагиналних порођаја није се статистички значајно разликовао између анализираних група испитаница, табела 2. И у контролној и у експерименталној групи средња вредност броја вагиналних порођаја била је 2. Број вагиналних порођаја кретао се од 1 до 3. У групи испитаница са асимптоматским миомима и ирегуларним крварењем, највише је било испитаница са два вагинална порођаја, док је испитаница са три вагинална порођаја било око 15% а испитаница са једним порођајем око 20%. У групи са миомима који су били праћени болом и инфламације, највећи број испитаница такође је имало два вагинална порођаја, док су испитанице са једним и три порођаја биле приближно исто заступљене заступљене, графикон 5.

Графикон 39



Између контролне и експерименталне групе испитаница, није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са царским резом, табела 15.

Графикон 40

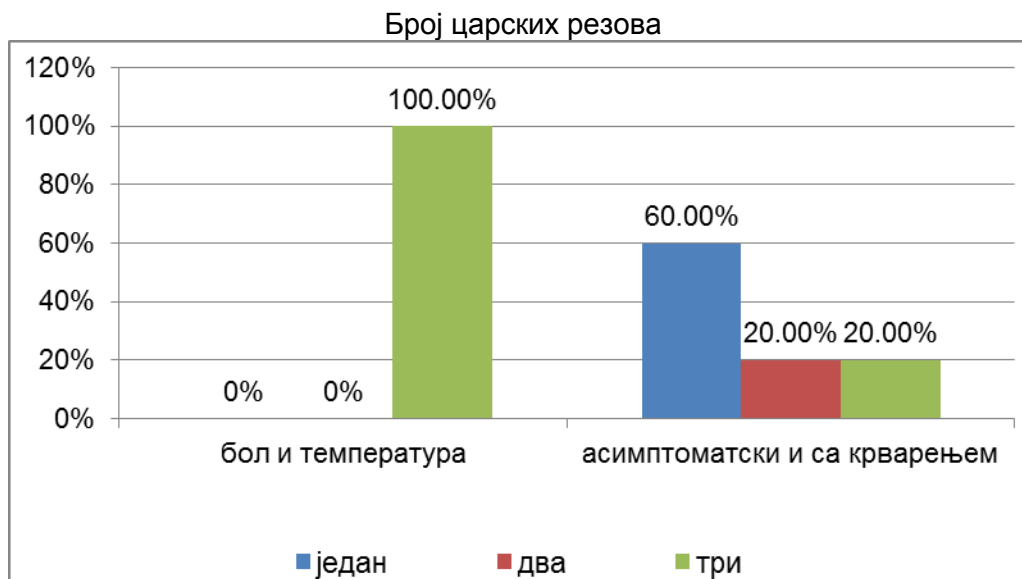


У обе анализирание групе испитанице са царским резом биле су заступљне значајно мање од испитаница без царског реза, табела 15. Царски рез имало је 8,5% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и асимптоматским

миомима и само 3,7% испитаница у групи са болом и инфламацијом, графикон 40.

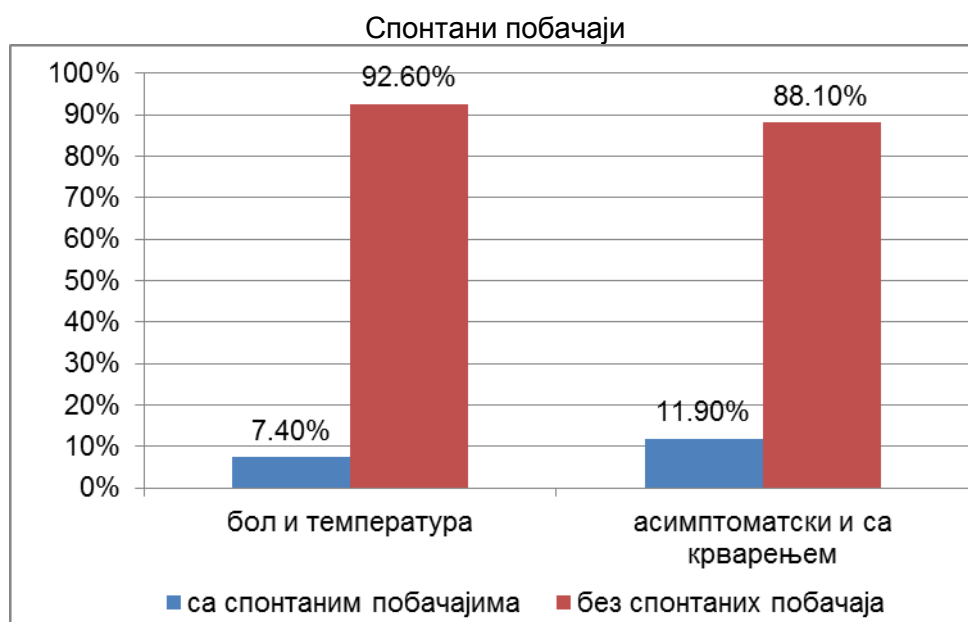
Статистички значајна разлика између анализираних група није уочена ни у броју царских резова, табела 15.

Графикон 41



Само једна испитанице из експерименталне групе имала је царски рез, и то три пута, графикон 41. У контролној групи царски рез имало је пет испитаница, три је имало један царски рез и по једна испитаноица два и три царска реза, графикон 41.

Графикон 42



Табела бр. 16. Намерни и спонтани прекиди трудноће

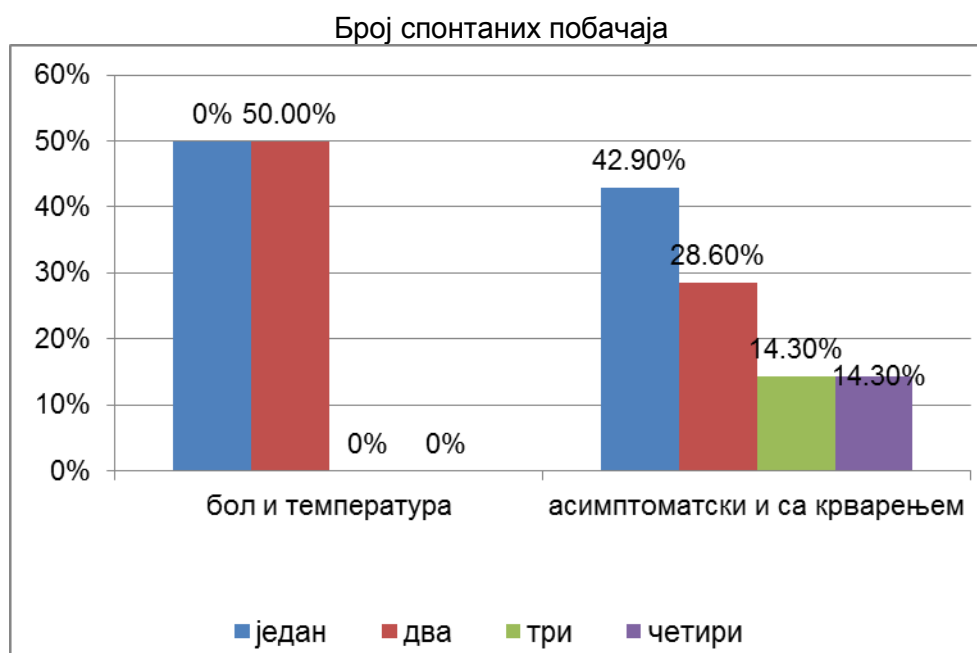
Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са болом и температуром	Остали симптоми	
Спонтани побачаји n (%)	Не	25 (92,6%)	52 (88,1%)	<sup>b</sup> p=0,531
	Да	2 (7,4%)	7 (11,9%)	
Број спонтаних побачаја n (%)	1	1 (50,0%)	3 (42,9%)	<sup>b</sup> p=0,849
	2	1 (50,0%)	2 (28,6%)	
	3	0 (0%)	1 (14,3%)	
	4	0 (0%)	1 (14,3%)	
Број спонтаних побачаја (Med)		1,5	2	<sup>c</sup> p=0,667
Намерни побачаји n (%)	Не	9 (33,3%)	34 (57,6%)	<sup>b</sup> p=0,037*
	Да	18 (66,7%)	25 (42,4%)	
Број намерних побачаја n (%)	1	4 (22,2%)	9 (36,0%)	<sup>b</sup> p=0,350
	2	7 (38,9%)	8 (32,0%)	
	3	4 (22,2%)	1 (4,0%)	
	4	2 (11,1%)	4 (16,0%)	
	5	1 (5,6%)	3 (12,0%)	
Број намерних побачаја (Med)		2	2	<sup>c</sup> p=0,654

\*статистички значајна разлика

Између анализираних група испитаница, са различитом симптоматологијом због постојања миома, није уочена статистички значајна разлика у појави спонтаних побачаја, табела 3. 11,9% испитаница у групи са асимптоматским и са миомима праћених ирегуларним крварењем и 7,4% испитаница са миомима који су били праћени болом и инфламацијом имало је спонтане побачаје, графикон 42.

Статистички значајна разлика између контролне и експерименталне групе испитаница није уочена ни у броју спонтаних побачаја, табела 15. У групи испитаница са асимптоматским миомима и са миомима праћених ирегуларним крварењем број спонтаних побачаја кретао се од 1 до 4 (средња вредност била је 2), са највећом учесталošћу испитаница са једним спонтаним побачајем. У контролној групи испитаница, највећи број спонтаних побачаја био је 2 (са средњом вредношћу 1). Само две испитаница из ове групе имало је спонтани побачај и то једна испитаница имала је један а једна два спонтана побачаја, графикон 43.

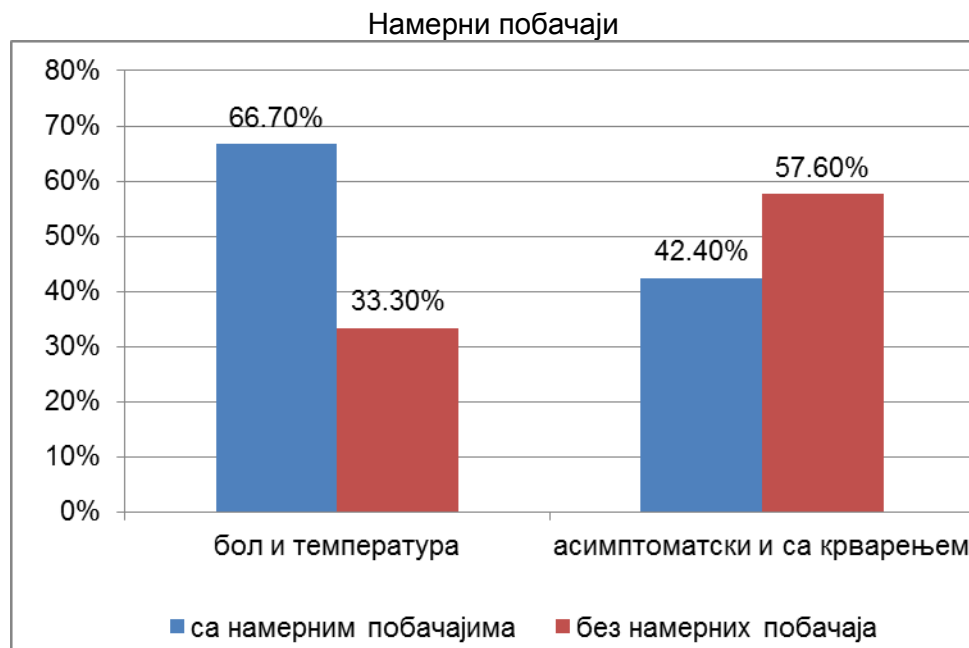
Графикон 43



Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаница са намерним побачајима између анализираних група пацијенткиња са различитом симптоматологијом као последицом постојања миомима, табела 15. Испитанице са болом и инфекцијом као симптомима присутним због миома, имале су

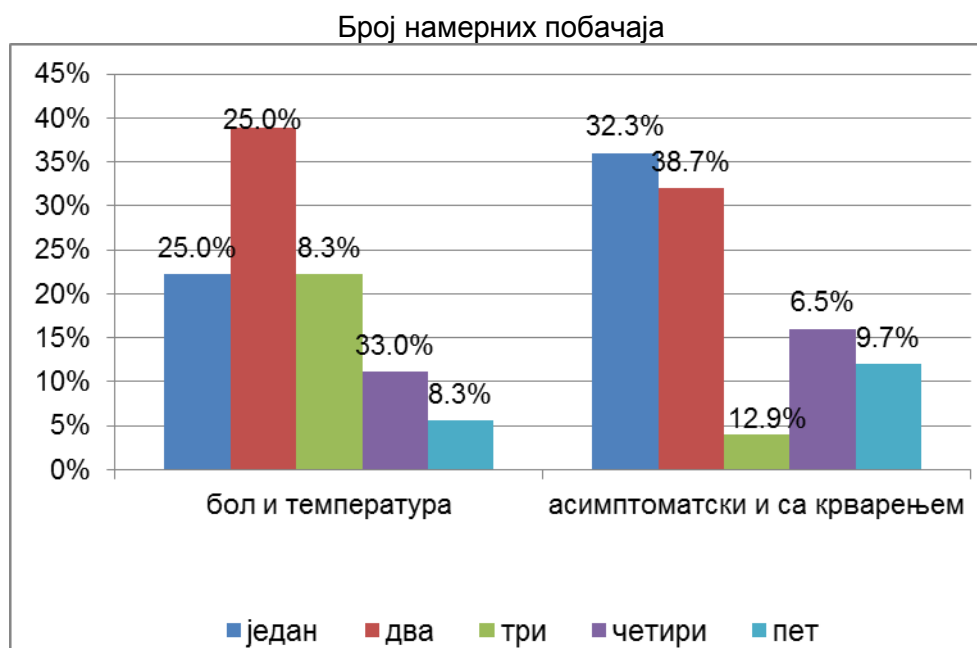
статистички значајно више намерних побачаја. Две трећине испитаница са болом и температуром имало је намерне побачаје док је у групи са ирегуларним крварењем и са асимптоматским миомима, намерне побачаје имало је 42,4% испитаница, графикон 44.

Графикон 44



Статистички значајна разлика није уочена у броју намерних побачаја, табела 3. Број намерних побачаја у обе групе кретао се од 1 до 5.

Графикон 45





Средња вредност броја намерних побачаја била је 2 намерна побачаја, у обе анализиране групе испитаница. У експерименталној групи, највише испитаница, њих 38,9% имало је 2 намерна побачаја, по 22,2% једна и три побачаја, док су четири и пет побачаја забележена у појединачним случајевима, графикон 45. У контролној групи, највећи број испитаница имало је један намерни побачаја, укупно 36% испитаница, 32% имало је два намерна побачаја, док су 3, 4 и 5 намерна побачаја забележена у по 16% и мање случајева, графикон 45.

#### 4.1.3.2. Врста операције и интраоперативни налаз

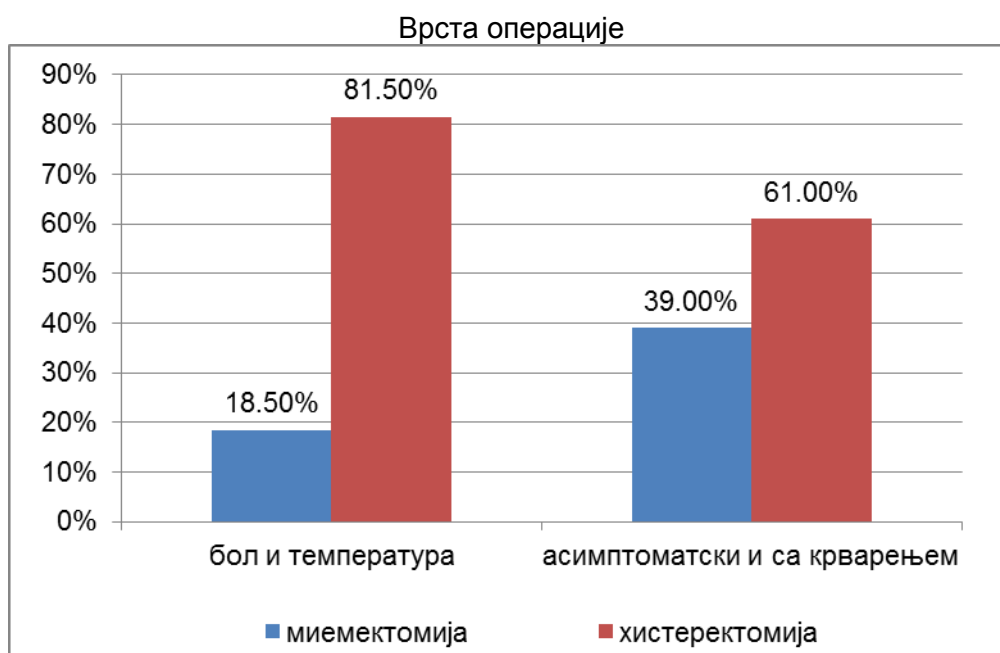
Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у врсти операције, табела 16. У обе анализиране групе, два ипо до четири пута више је било испитаница са хистеректомијом него са миомектомијом, графикон 46.

Табела бр. 16 Врста операције и интраоперативни налаз

Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са болом и температуром	Остали симптоми	
Тип операције n (%)	Миомектомија	5 (18,5%)	23 (39,0%)	<sup>b</sup> p=0,060
	Хистеректомија	22 (81,5%)	36 (61,0%)	
Трајање операције (X±SD (Med; min-max))		96,67±34,50 (90,0)	94,32±27,74 (90,0)	<sup>a</sup> p=0,737
Величина миома n (%)	< 5cm	12 (44,4%)	28 (47,5%)	<sup>b</sup> p=0,795
	>5cm	15 (55,6%)	31 (52,5%)	
Локализација миома n (%)	Субсерозни	1 (3,7%)	4 (7,0%)	<sup>b</sup> p=0,548
	Интрамурални	24 (88,9%)	46 (80,7%)	
	На петељци	0 (0%)	2 (3,5%)	
	Интралигаментарни	0 (0%)	2 (3,5%)	
	Насцентни	2 (7,4%)	1 (1,8%)	
	Субсерозни+насцентни	0 (0%)	1 (1,8%)	
Број миома n (%)	Један	16 (59,3%)	39 (66,1%)	<sup>b</sup> p=0,822
	Два	2 (7,4%)	4 (6,8%)	
	Три и више	9 (33,3%)	16 (27,1%)	
Претходне миомектомије n (%)	Не	25 (92,6%)	58 (98,3%)	<sup>b</sup> p=0,180
	Да	2 (7,4%)	1 (1,7%)	

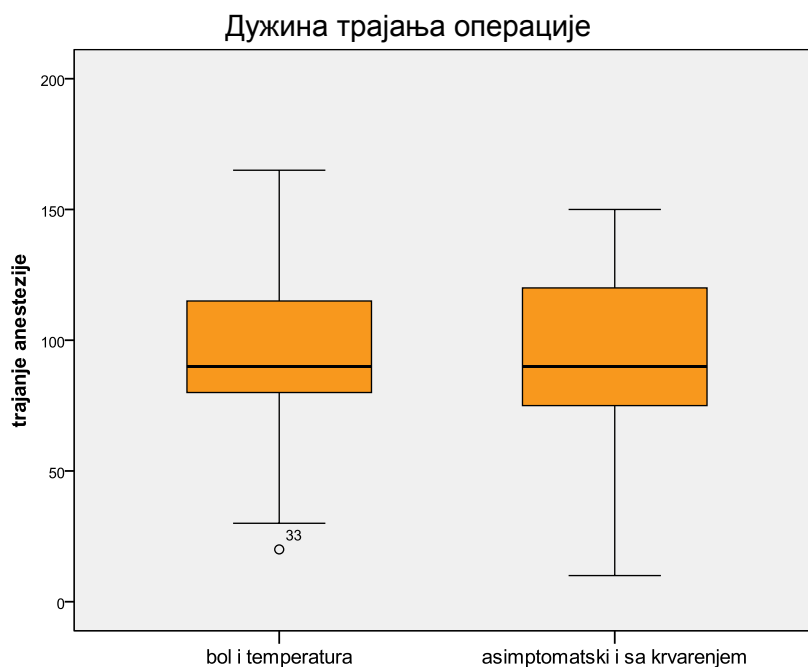
\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест

Графикон 46



Статистички значајна разлика није уочена у дужини операције, између контролне и експерименталне групе, табела 16.

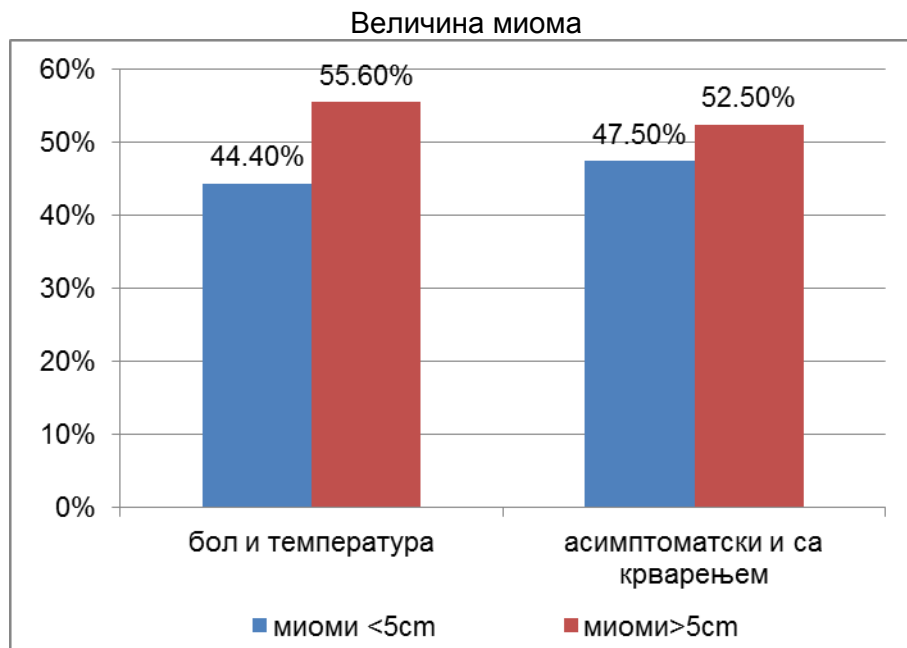
Графикон 47



Просечна дужина трајања операције у обе групе била је између 90 и 100 минута, графикон 47.

Величина миома није се статистички значајно разликовала између испитаница са миомима праћених болом и температуром и испитаница са миомима и симптоматологијом различитом од напред наведене, табела 16. У обе групе испитанице са миомима мањим и већим од 5цм биле су приближно исто заступљене, графикон 48.

Графикон 48



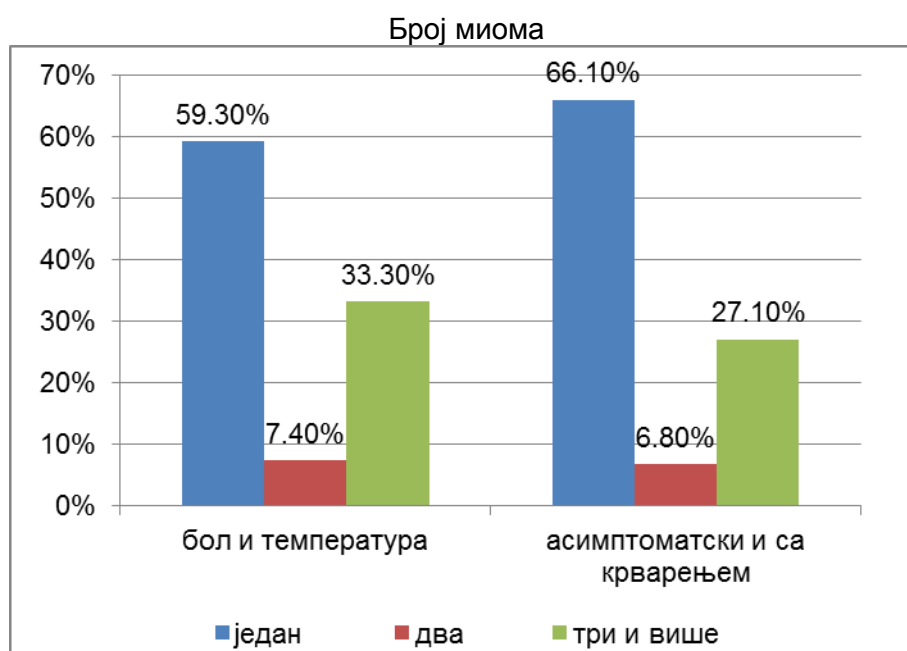
Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у локализацији миома, табела 16. У обе групе, највише је било испитаница са интрамуралним миомом, које су биле заступљене са више од 80%, графикон 49. У експерименталној групи испитаница, све остале локализације, укључујући и случајеве са миомима на више локализација, забележене су у појединачним случајевима, сем насцентних миома који су имале две пацијенткиње из ове групе, графикон 49. У овој групи испитаница нису забележени миома на петелци и интралигаментарни, као и миоми на више локализација. Код испитаница са миомима праћених ирегуларним крварењем, и асимптоматских, интрамуралних забележини су и субсерозни, на петелци и насцентни миоми као и они са више локализација, графикон 49.

Графикон 49



Није уочена статистички значајна разлика у броју миома између анализираних група испитаница, табела 16. У обе анализирание групе, највише испитаница имало је једна миом, следеће по учесталости биле су испитанице са три и више миома а најмање се биле заступљене испитанице са два миома, графикон 50.

Графикон 50



Претходне миомектомије забележене су у појединачним случајевима, у обе анализиране групе испитаница, табела 16. Једна испитаница у групи са ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима, и две испитанице у групи са болом и темепеатуром имало је претходну миомектомију, графикон 50.

#### 4.1.3.3. Остали фактори ризика

Табела бр. 17. Фактори ризика

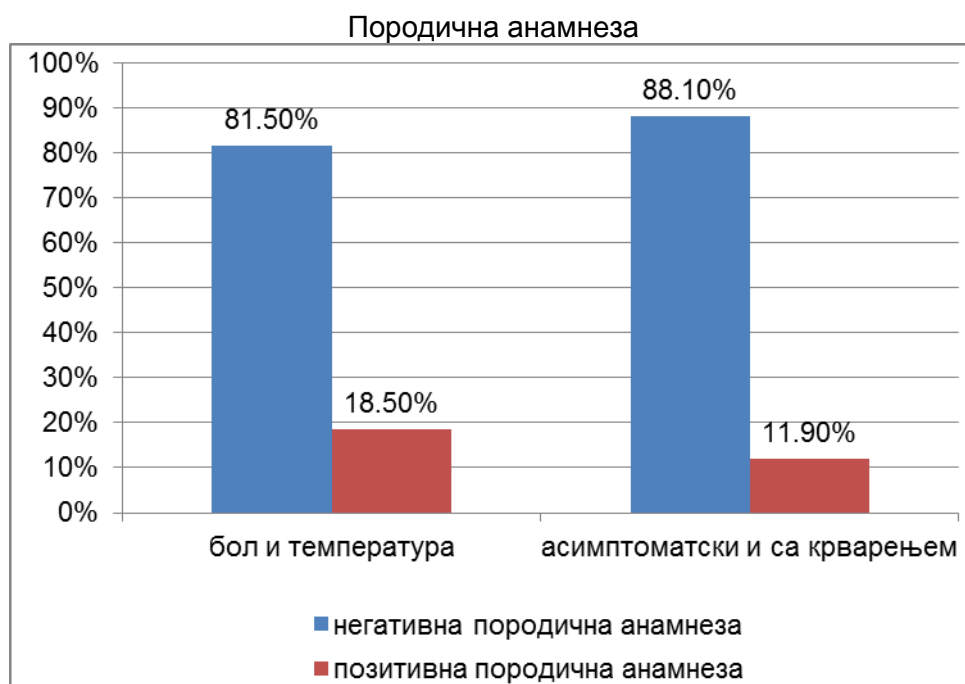
Посматрани параметри		Испитиване групе		Значајност
		Са болом и температуром	Остали симптоми	
Породична анамнеза n (%)	Негативна	22 (81,5%)	52 (88,1%)	<sup>b</sup> p=0,409
	Позитивна	5 (18,5%)	7 (11,9%)	
Породична анамнеза n (%)	Миоми	3 (60,0%)	3 (42,9%)	<sup>b</sup> p=0,782
	Са PVU	1 (20,0%)	1 (14,2%)	
	Са дојке	0 (0%)	3 (42,9%)	
	Ендометриоза	1 (20,0%)	0 (0%)	
Угојеност n (%)	Не	22 (81,5%)	44 (74,6%)	<sup>b</sup> p=0,482
	Да	5 (18,5%)	15 (25,4%)	
Ту дојке n (%)	Не	26 (96,3%)	57 (96,6%)	<sup>b</sup> p=0,941
	Да	1 (3,7%)	2 (3,4%)	
Стерилитет n (%)	Не	26 (96,3%)	52 (88,1%)	<sup>b</sup> p=0,227
	Да	1 (3,7%)	7 (11,9%)	
Котрацепција n (%)	Не	24 (88,9%)	54 (91,5%)	<sup>b</sup> p=0,388
	Хормонска th	3 (11,1%)	3 (5,1%)	
	IUD	0 (0%)	2 (3,4%)	
Полипи n (%)	Не	23 (85,2%)	53 (89,8%)	<sup>b</sup> p=0,788
	Цервикални	3 (11,1%)	4 (6,8%)	
	Ендометријум	1 (3,7%)	2 (3,4%)	
Претходне трансфузије n (%)	Не	22 (81,5%)	49 (83,1%)	<sup>b</sup> p=0,859
	Да	5 (18,5%)	10 (16,9%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-тест

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са позитивном породичном анамнезом, између анализираних група, табела 17. Позитивну породичну анмнезу имало је 7 испитаница, у групи са ирегуларним крварењима и асимптоматским миомима. По три пацијенткиње навеле су да су

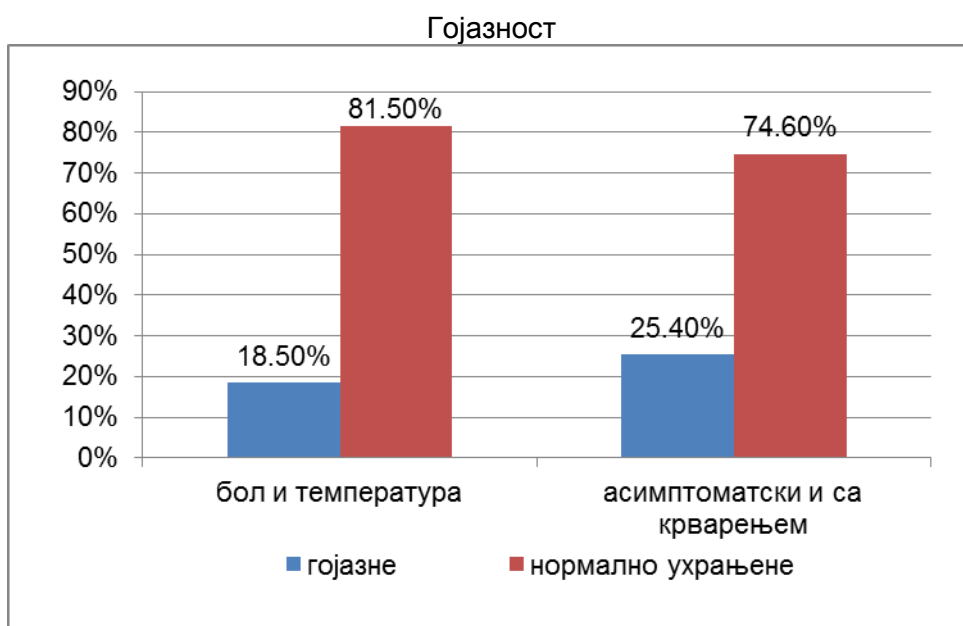
имале блиске рођаке са миомима, и са карцином дојке, табела 17. У групи испитаница са болом и температуром као последицом миома, позитивно породично оптерећења имало је 18,5% (пет) испитаница. И у овој групи, највише испитаница имало је код блиских рођака миоме укупно њих три и по једна испитаница са позитивном породичном анамнезом имало је рођаку са карцином грлића и ендометриозом, табела 17.

Графикон 50



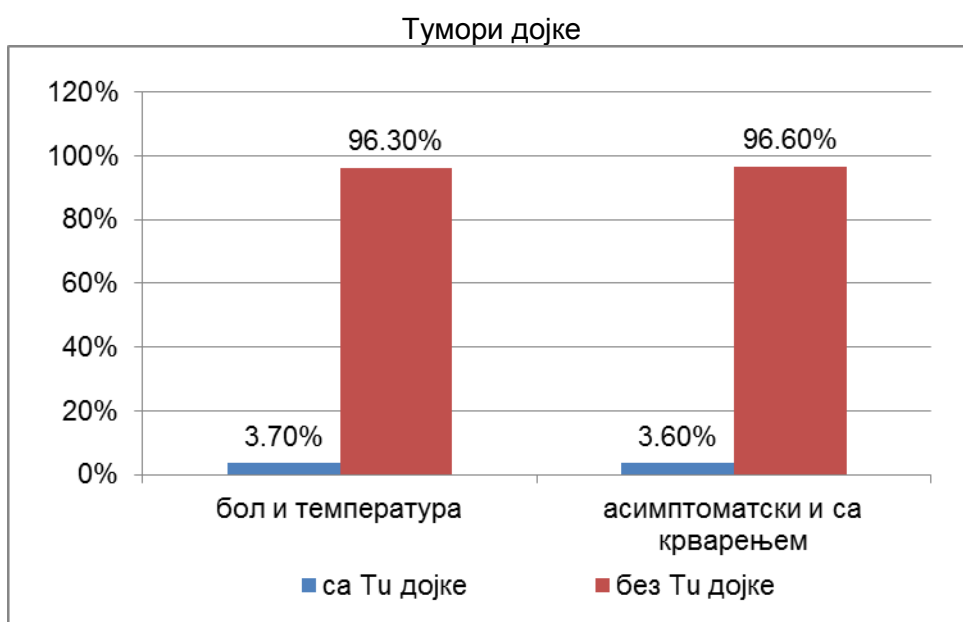
Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са повишеном телесном масом између анализираних група пацијенткиња са миомима, и различитом симптоматологијом: ирегуларним крварењем и асимптоматским миома и испитаница који су се манифестовали болом и инфламацијом, табела 17. Гојазне пацијенткиње биле су заступљене са 18,5% у експерименталној и са 25,4% у контролној групи испитаница графикон 51.

Графикон 51



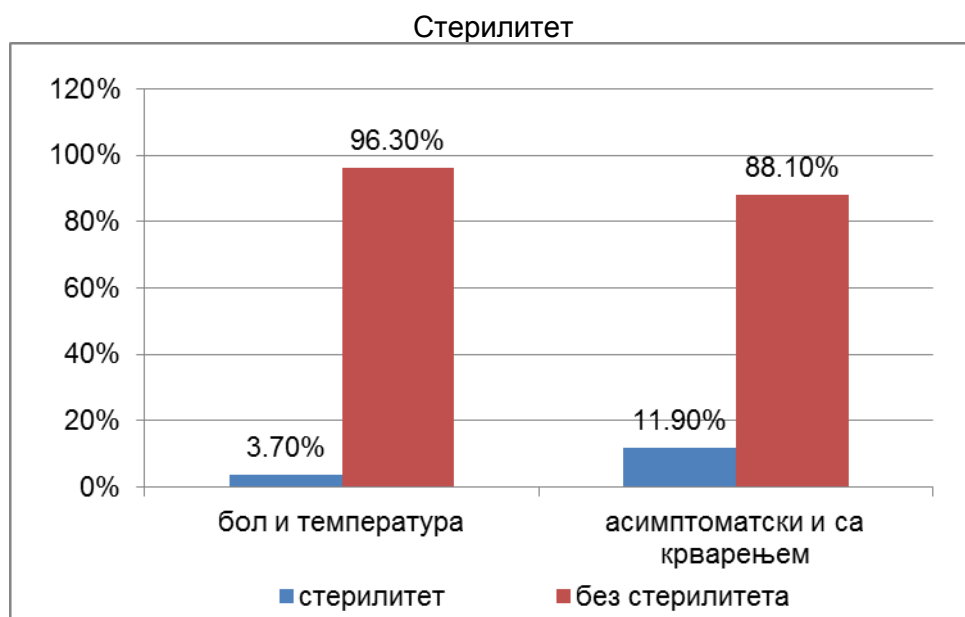
Између анализираних група испитаница, није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са појавом тумора дојки, поред постојећег миома утеруса, табела 17. Две испитаница у групи са ирегуларним крварењима и асимптоматским крварењем имало је и тумор дојки, док је тумор дојки забележен код једне испитанице у групи са болом и температуром, графикон 52.

Графикон 52



Није уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаница са стерилитетом између анализираних група пацијенткиња са миомима и различитом симптоматологијом: ирегуларним крварењем и асимптоматских миома и миома праћених болом и инфламацијом, табела 17. Проблем стерилитета имала је 11,9% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима док је овај проблем имало 3,7% испитаница са миомима праћених болом и температуром, графикон 53.

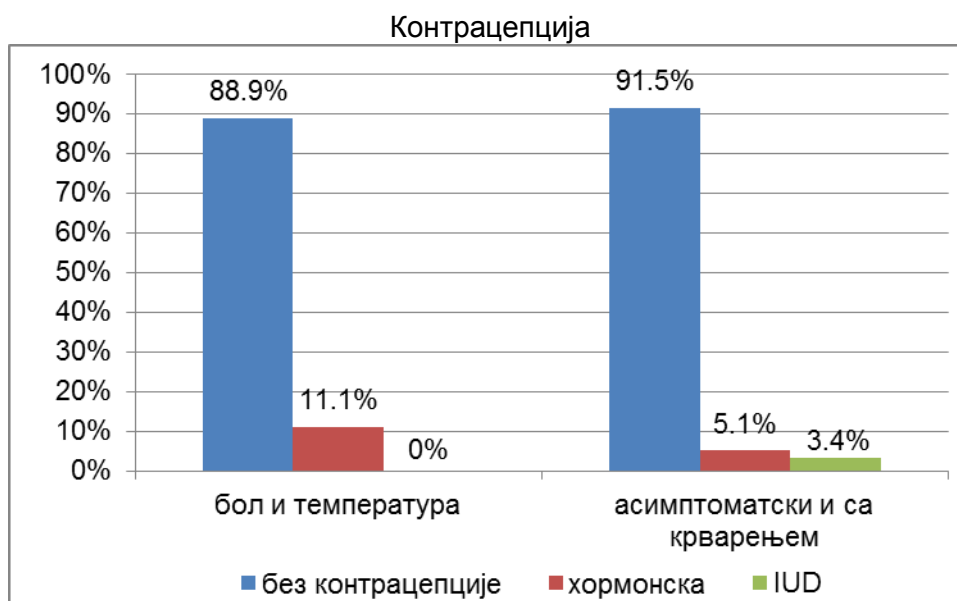
Графикон 53



Није уочена статистички значајна разлика, у примени и врсти контрацепције између анализираних група испитаница, са миомима различите симптоматологије, табела 17.



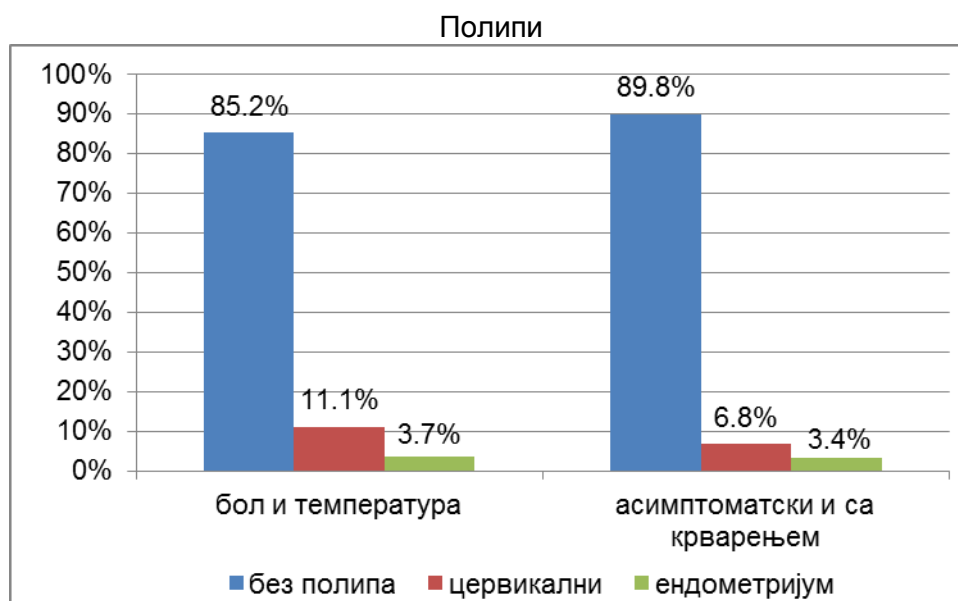
Графикон 54



У обе групе највише испитаница није узимало контрацептивна средства. У групи са болом и температуром 11.1% испитаница узимало је хормонску контрацепцију док ниједна испитаница није била са IUD. У групи испитаница са ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима 3,4% испитаница имало је IUD, док је 5,1% испитаница користило хормонске контрацептиве, графикон 55.

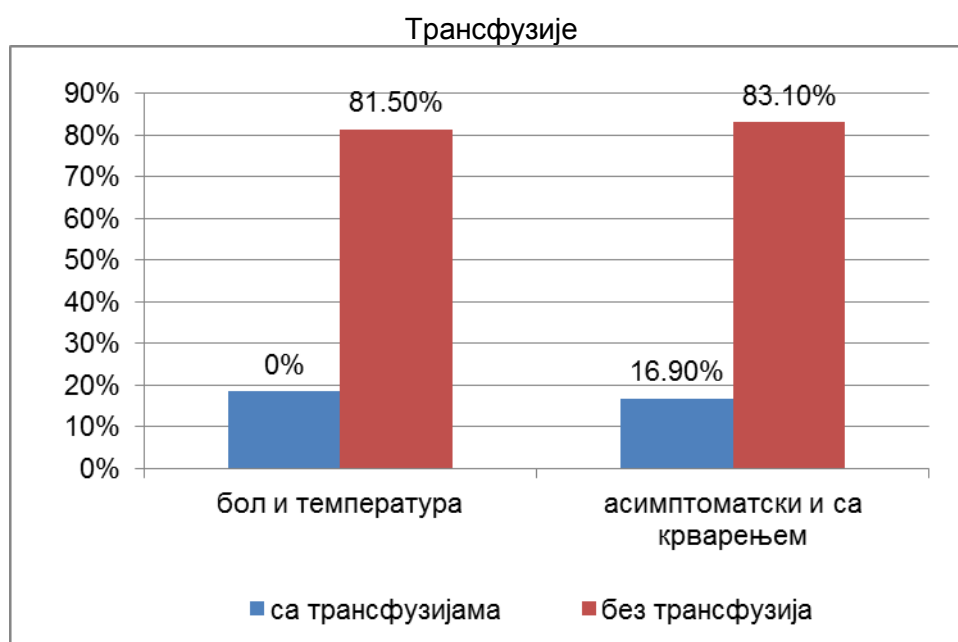
Појави и локализацији полипа на утерусу, није се статистички значајно разликовала између испитиваних група пацијенткиња са миомима, табела 17. Највећи број испитаница није имало полипе. Цервикални полип имало је 6,8% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима а 3,4% испитаница имало је полип ендометријума. У групи са болом и температуром, полип ендометријума имало је 3,7% испитаница и 11,1% цервикални полип, графикон 55.

Графикон 55



Учесталост испитаница са претходним трансфузијом, није се статистички значајно разликовала између анализираних група пацијенткиња, табела 17. Претходне трансфузије имало је 16,9% испитаница у групи са ирегуларним крварењем и асимптоматским миомима и 18,5% испитаница са болом и инфламацијом, графикон 56.

Графикон 56

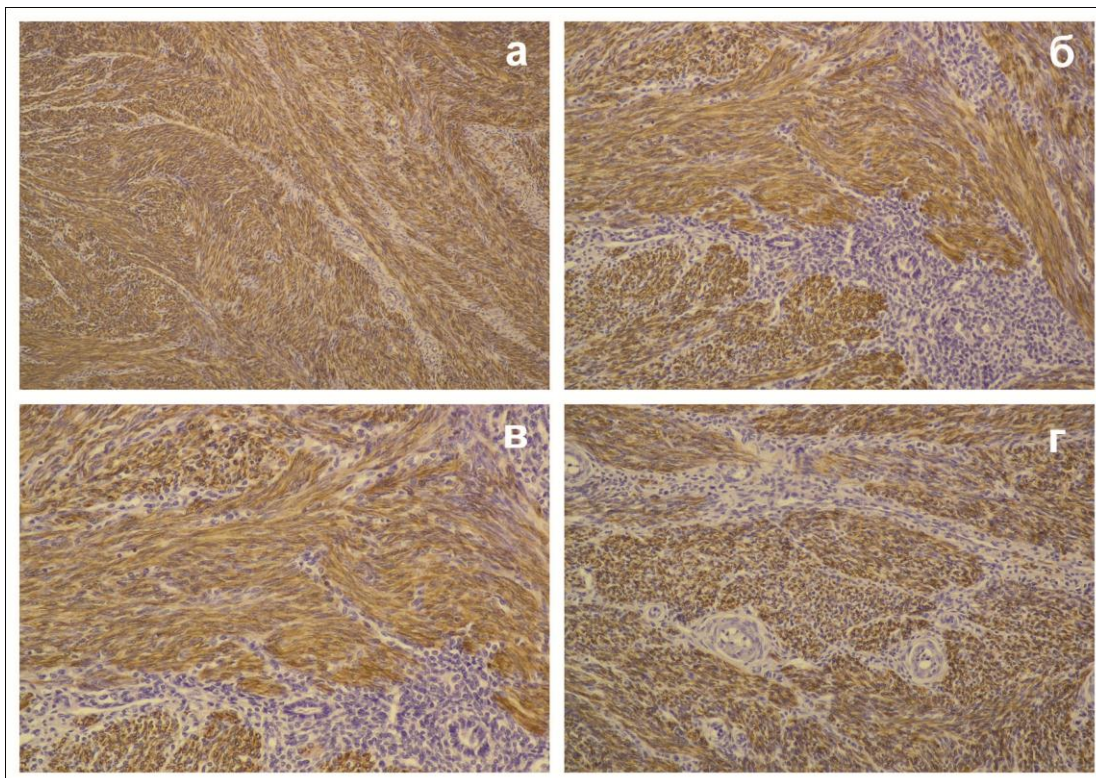


## 4.2. РЕЗУЛТАТИ ЦИТОХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ

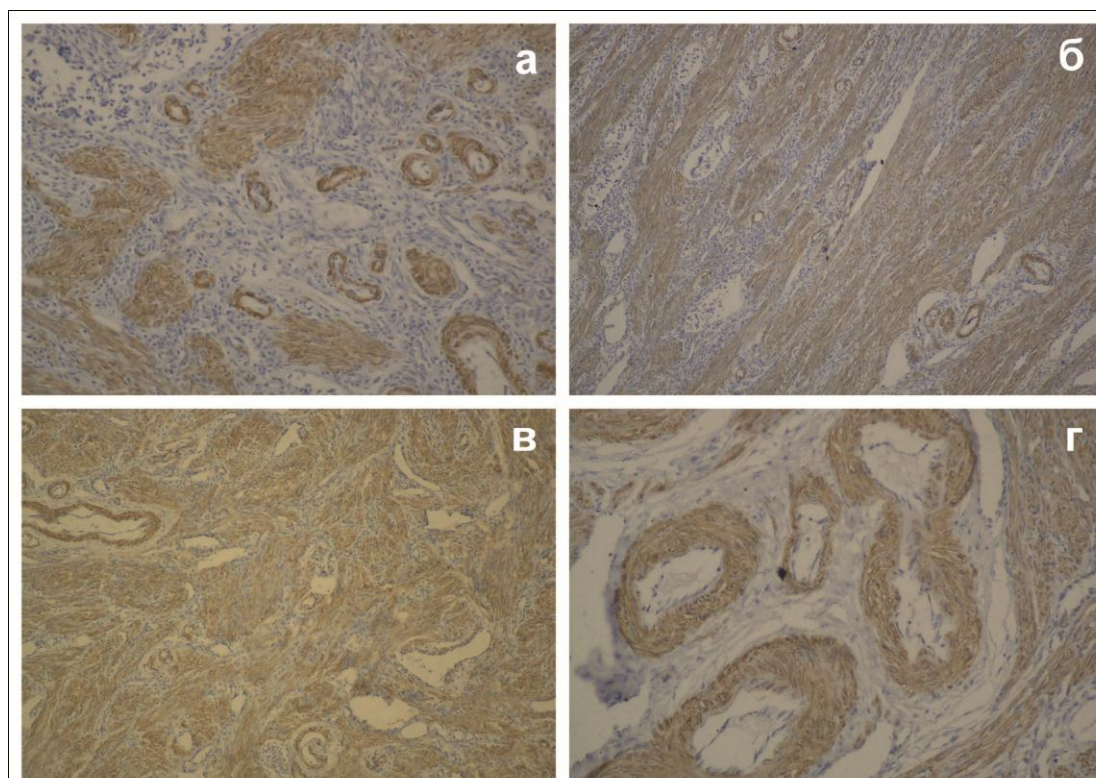
### 4.2.1. Испитивање дистрибуције и фенотипских карактеристика глатких мишићних ћелија у анализираним узорцима миомима

Сви анализирани узорци у овој студији бојени су имунохистохемијском техником LSAB+/HRP ради идентификације  $\alpha$ -глаткомишићног актина у ткиву, одн. дистрибуције глатких мишићних ћелија у саставу миома. Степен експресије овог маркера одређиван је семиквантитативном методом двоструке контроле на десет видних поља под великим увеличањем. Процент имунореактивности у ткиву класификован је од 0 до +++ као што је претходно описано у поглављу „Материјал и методе“.

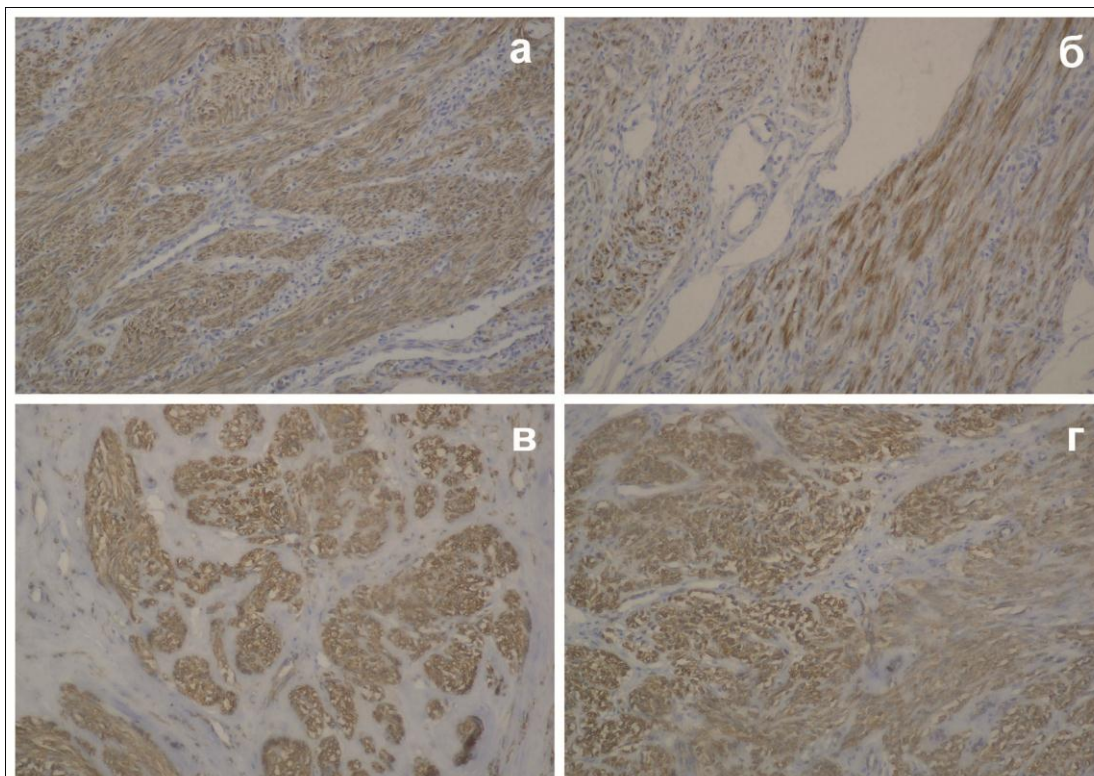
Резултати статистичке анализе добијених података показали су да између испитиваних група узорака није утврђена статистички значајна разлика у експресији  $\alpha$ -SMA. У групи миома са крварењем 25% посто узорака показивало је умерену експресију, 32,1% узорака показивало је да 75% ћелија у ткиву експримира овај антиген, док је највећи број, 42,9% узорака показивало изразиту експресију (до 100% ћелијске популације је експримирано овај антиген), што указује да доминантну ћелијску популацију у саставу миома чине глатке мишићне ћелије (Сл. 1-4) .



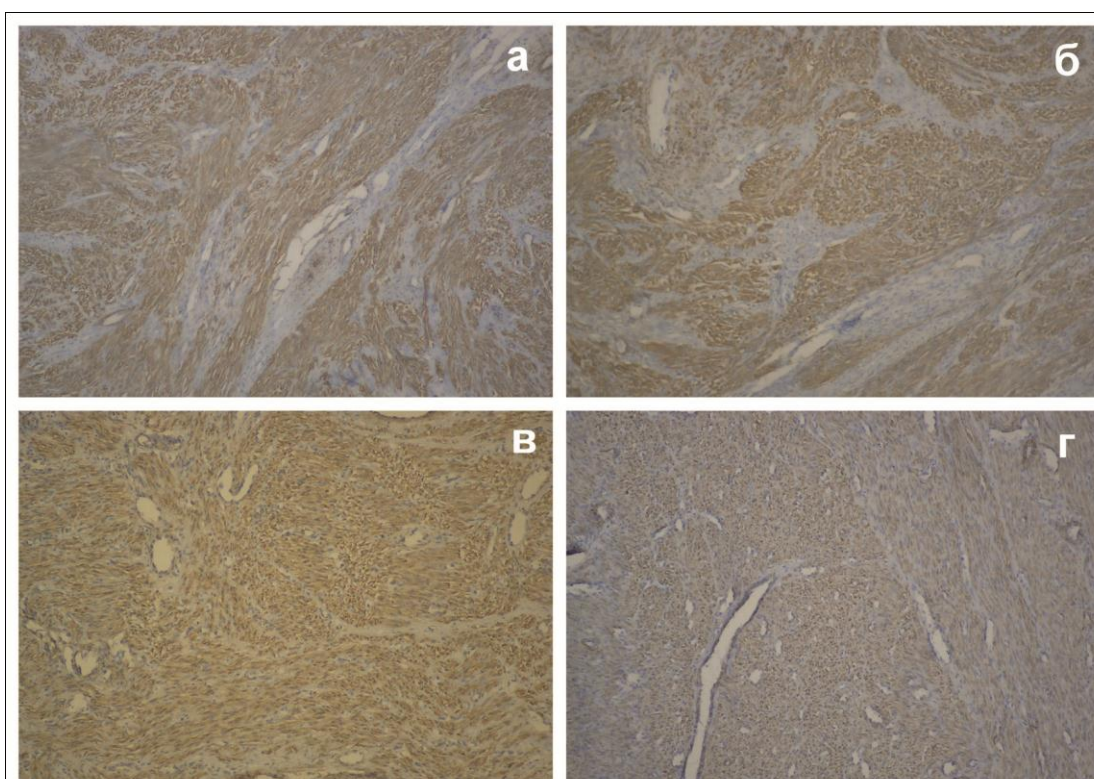
Слика 1а-г. Дистрибуција глатких мишићних ћелија у миому.  
(имунохистохемијско бојење на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, x 16)



Слика 2а-г. Дистрибуција глатких мишићних ћелија у миому.  
(имунохистохемијско бојење на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, x 16)



Слика 3а-г. Дистрибуција глатких мишићних ћелија у миому.  
(имунохистохемијско бојење на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, x 16)



Слика 4а-г. Дистрибуција глатких мишићних ћелија у миому.  
(имунохистохемијско бојење на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, x 16)

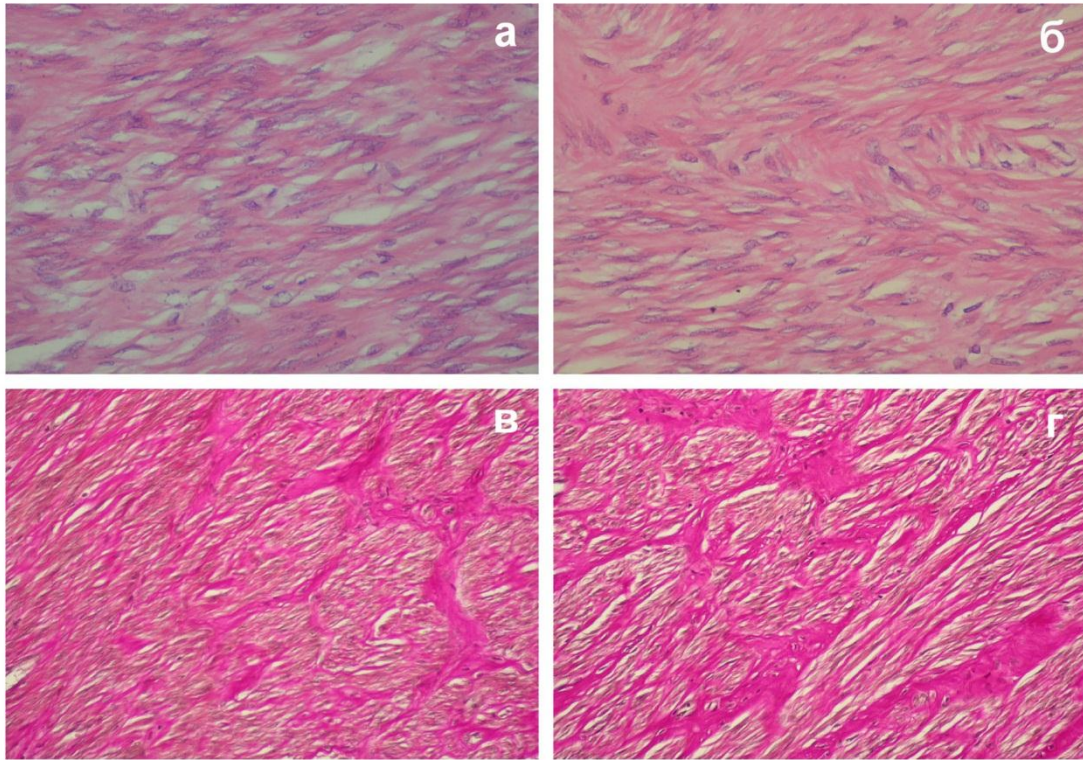
Ради добијања података о фенотипском статусу глатких мишићних ћелија у саставу миома, додатно су примењене методе за идентификацију дезмина и виментина – интермедијарних филамената у цитоплазми ових ћелија. Дезмин је интермедијарни филамент карактеристичан за високо диференцирани контрактилни фенотип, док је експресија виментина карактеристична за синтетски фенотип глатких мишићних ћелија. Резултати ове квалитативне анализе нису обухваћени статистичком обрадом података.

Као што су претходни резултати показали, доминантну ћелијску популацију у саставу миома чине глатке мишићне ћелије имунореактивне на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, што представља њихову уобичајену карактеристику. Испитивањем дистрибуције  $\alpha$ -глаткомишићног актина и хистохемијским техникама, утврђено је такође, да су у ткиву миома присутне лонгитудинално и циркуларно оријентисане глатке мишићне ћелије, међусобно одвојене тракама везивног ткива (Сл. 5).

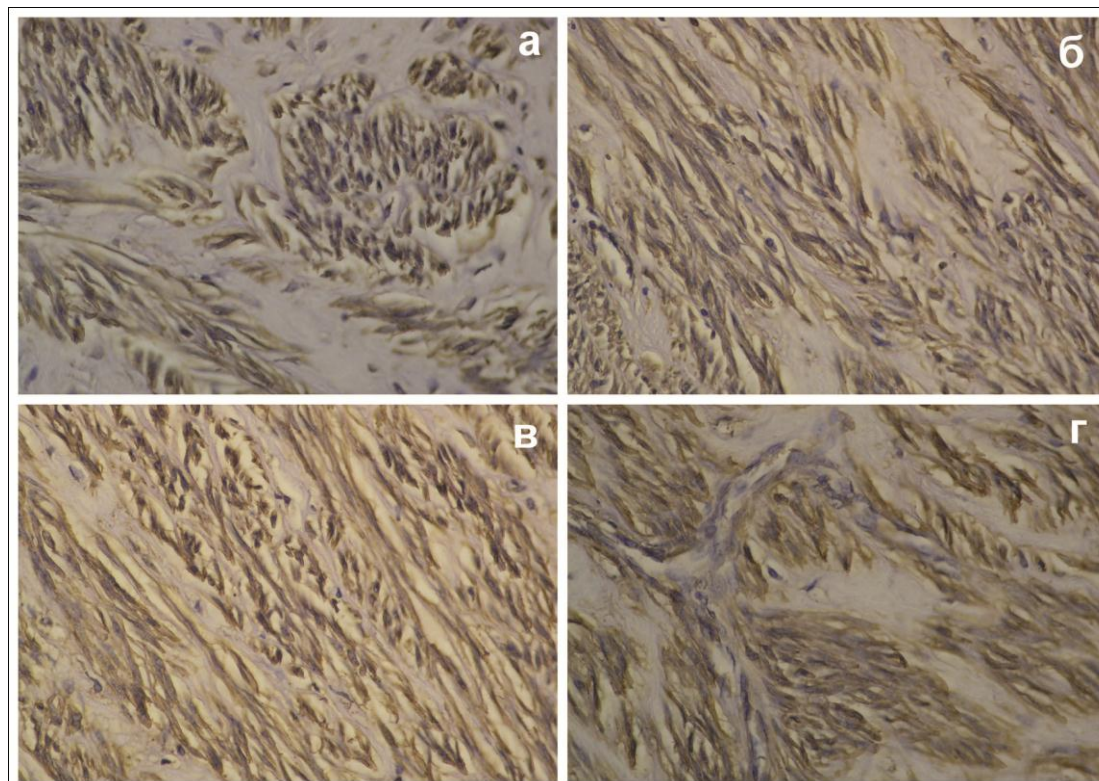
Испитивањем дистрибуције дезмина у различитим типовима миома, у највећем броју случајева утврђена је изразита имунореактивност на дезмин у глатким мишићним ћелијама миома (Сл. 6; Сл. 7а,б,в; Сл. 8). Између трака диференцираних, контрактилних глатких мишићних ћелија имунореактивних на дезмин, запажа се присуство група ћелија у којима реакција на дезмин изостаје (Сл. 6, 7). Упоредо с тим, ове ћелије показују имунореактивност на виментин (Сл. 9б, г; Сл. 13г). У пет анализираних узорка, реакција на дезмин у ткиву миома изостаје.

Испитивањем дистрибуције виментин-имунореактивних ћелија у миому, запажа се интензивна реакција у фибробластима везивних септи, у деловима миома који су богати везивним ткивом (везивно ткиво које настаје као производ синтетске активности миома) као и у ендотелу и адвентицијалним фибробластима новоформираних крвних судова свуда у ткиву миома (Сл. 9-13). Осим тога, као што је претходно поменуто, у појединим миомима запажа се присуство група виментин-имунореактивних ћелија између диференцираних контрактилних миоцита (Сл. 13г).

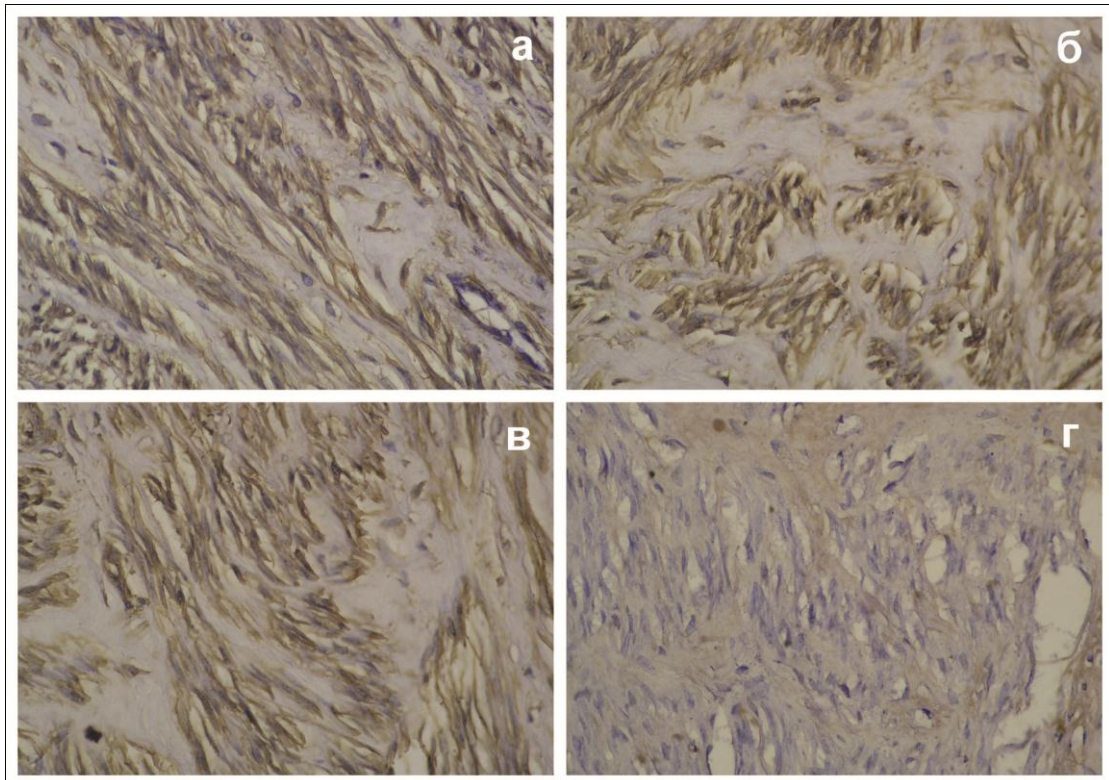
У четири анализираних узорка, присутна је блага имунореактивност на виментин, као и блага имунореактивност на дезмин, као да се глатке мишићне ћелије налазе у неком „интермедијарном“ стадијуму диференцијације (Сл. 14).



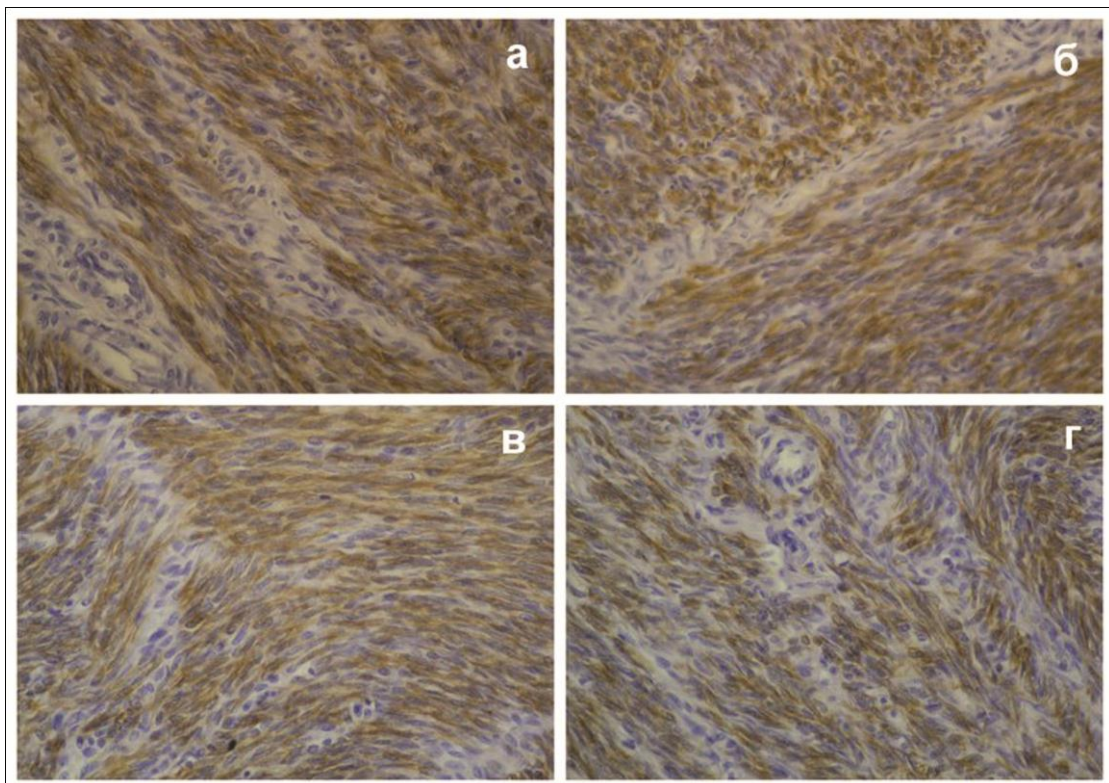
Сл. 5а-г. Глатке мишићне ћелије миома и везивне септе између њих у различитим узорцима анализираним у студији.  
(PAS техника, а/ б x 64; в/ г x 16)



Слика ба-г. Интензивна имунореактивност глатких мишићних ћелија на дезмин указује да ове ћелије поседују диференциран контрактилни фенотип.  
(имунохистохемијско бојење на дезмин, x 32)

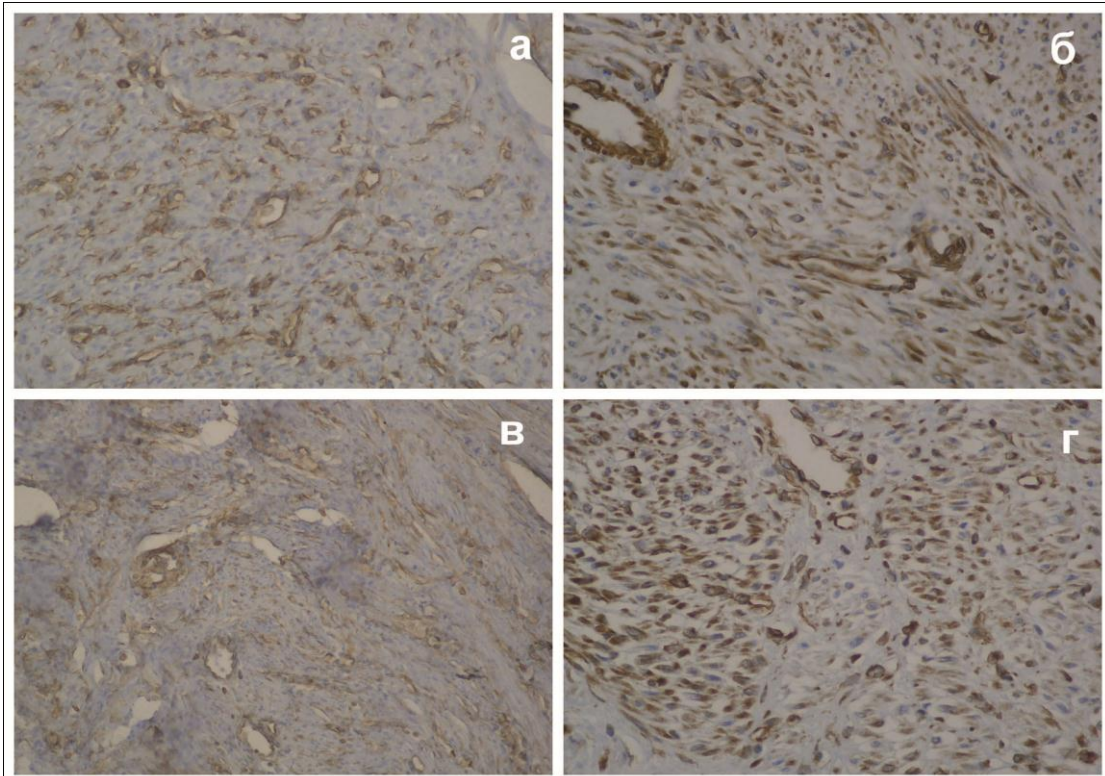


Слика 7. а)-в) Интензивна имунореактивност на дезмин – контрактилни фенотипа;  
 г) Слаба имунореактивност на дезмин – синтетски фенотип.  
 (имунохистохемијско бојење на дезмин, х 32)

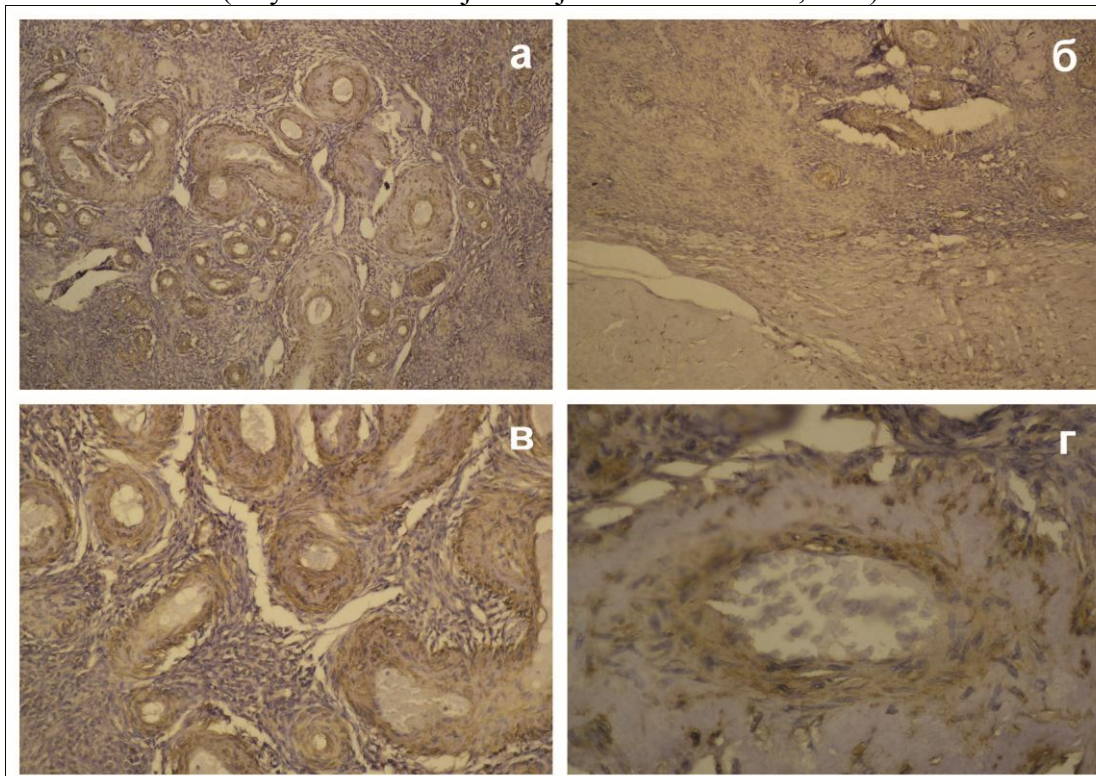


Слика 8а-г. Интензивна имунореактивност глатких мишићних ћелија у саставу  
 миома на дезмин - диференциран контрактилни фенотип.  
 (имунохистохемијско бојење на дезмин, х 32)

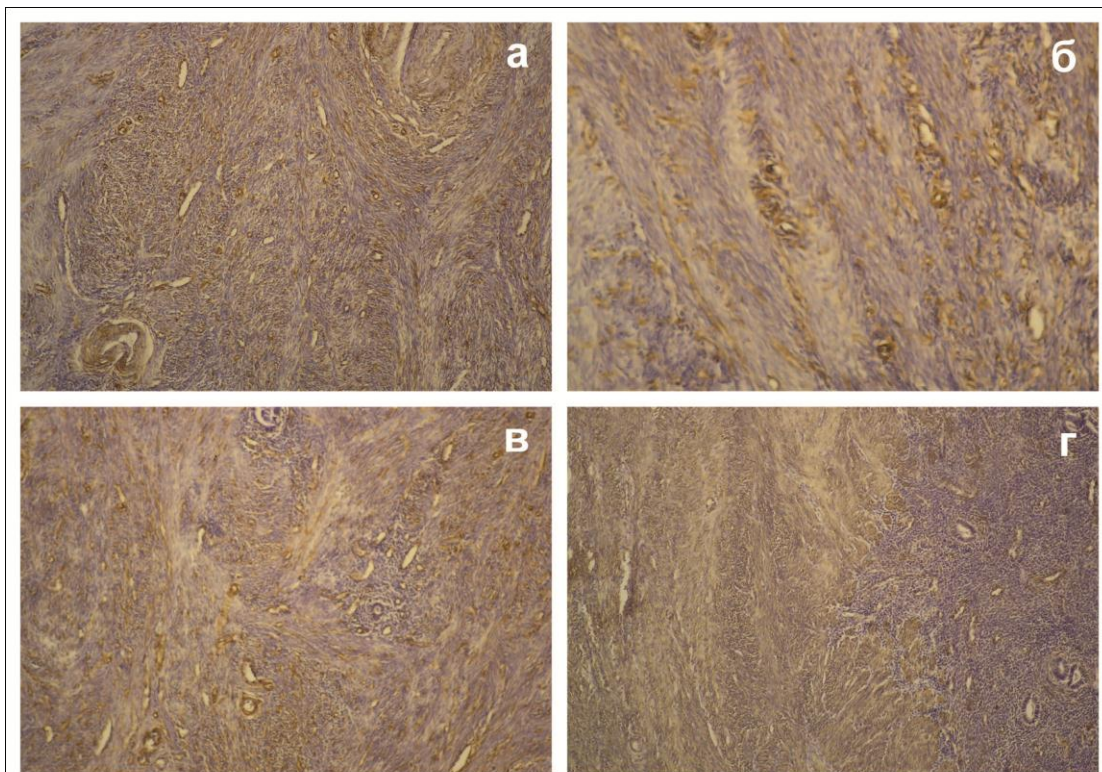




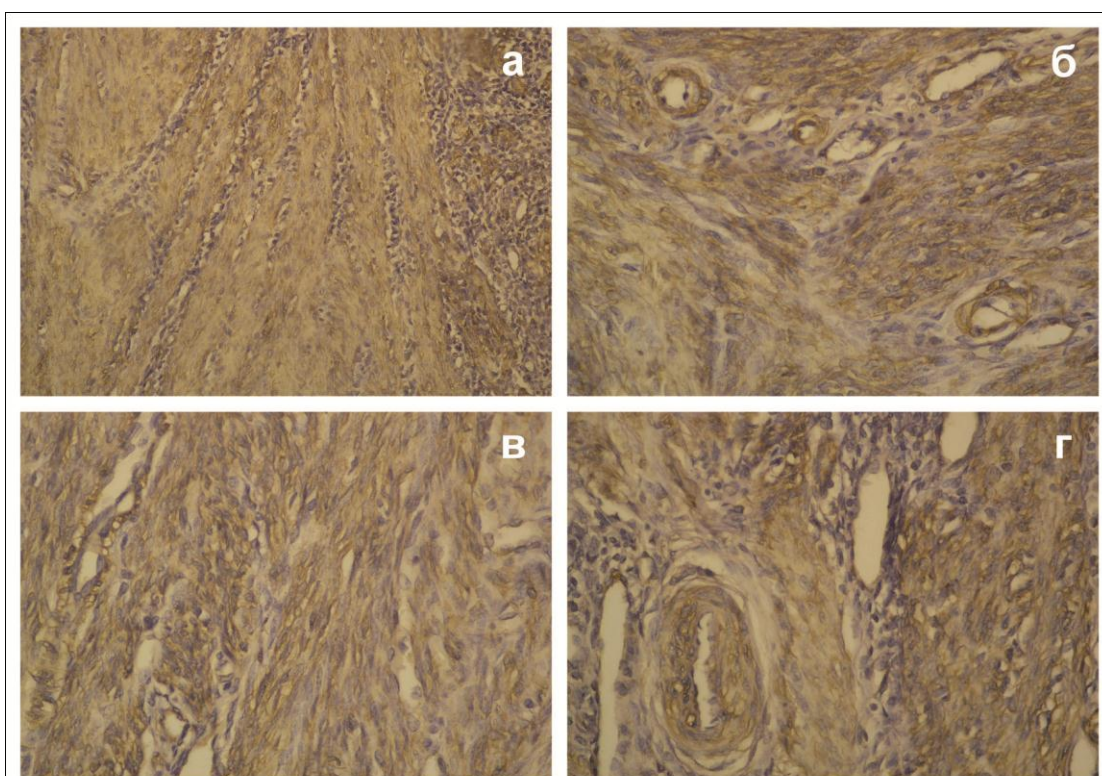
Слика 9а-г. Блага до умерена имунореактивност глатких мишићних ћелија у ткиву миома указује да мањи број ћелија експримира синтетски фенотип. (имунохистохемијско бојење на виментин, x 64)



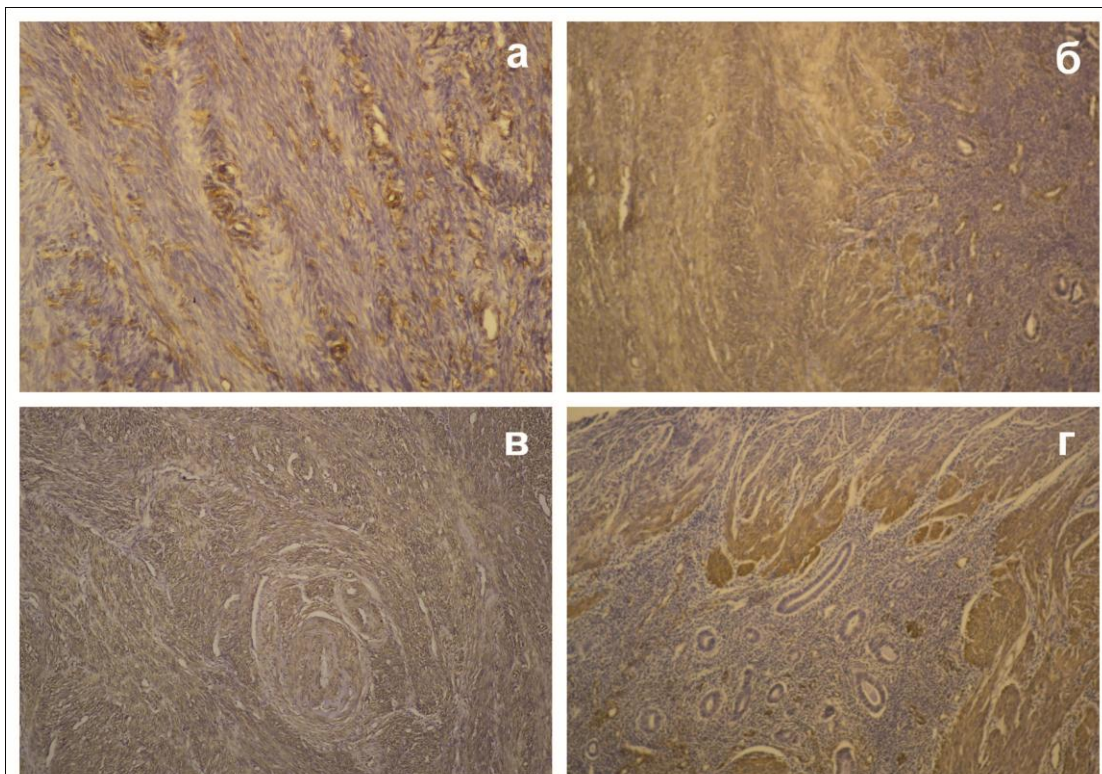
Слика 10а-г. Дистрибуција виментин-имунореактивних ћелија у асимптоматском субмукозном ангиолејомиому. Запажа се изразита имунореактивност у зиду бројних крвних судова, ендотелним ћелијама и адвентицијалним фибробластима (имунохистохемијско бојење на виментин, а/б x16; в x 32; г x 64)



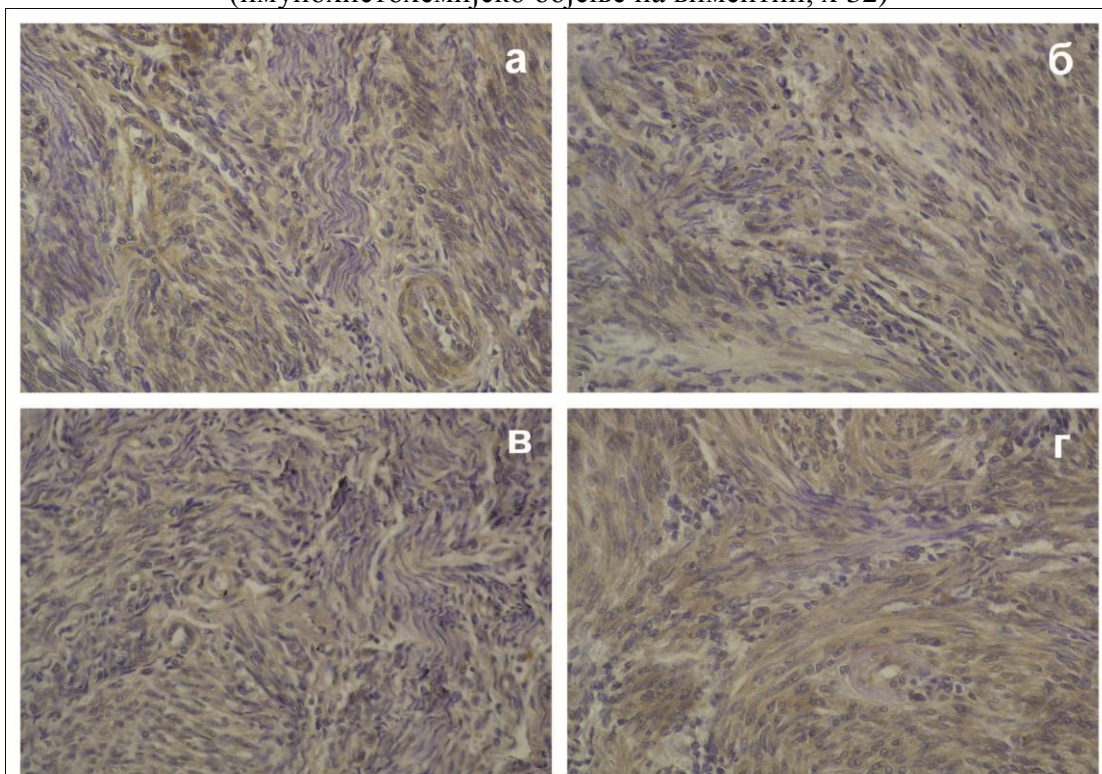
Слика 11а-г. Изразита имунореактивност фибробласта везивних септи на виментин (имунохистохемијско бојење на виментин, x 32)



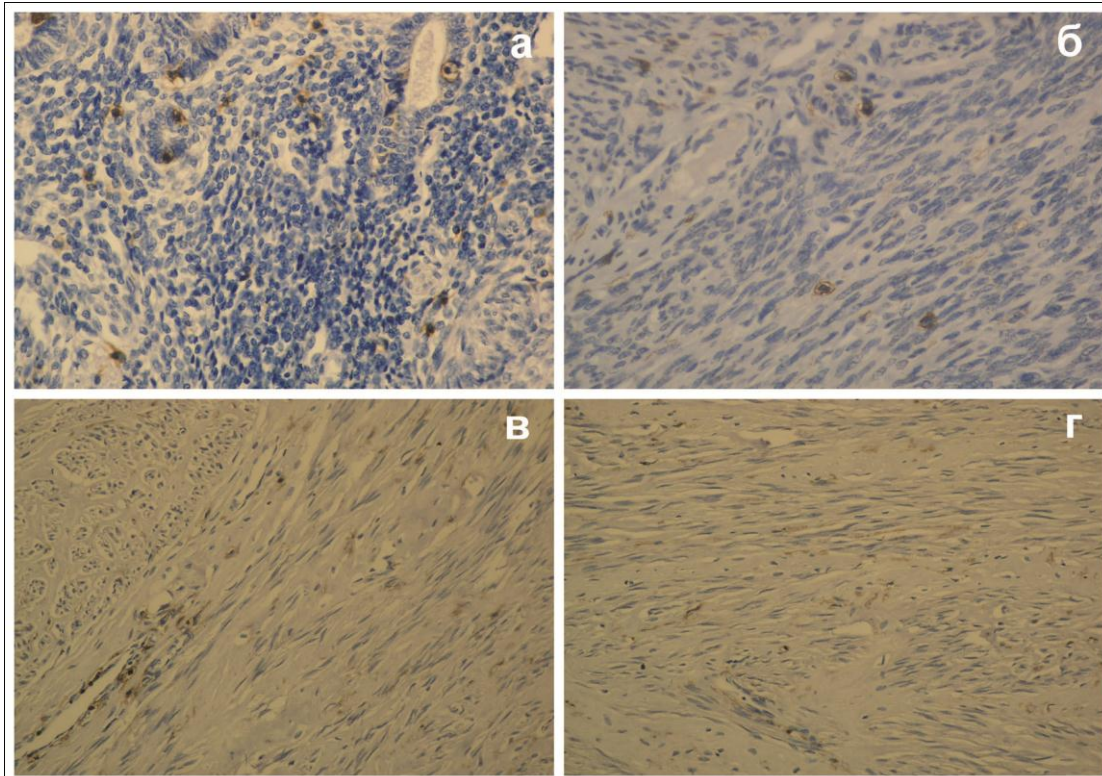
Слика 12а-г. Изразита имунореактивност фибробласта везивних септи у фибролејомиому. (имунохистохемијско бојење на виментин, а x 32; б/ в/ г x 64)



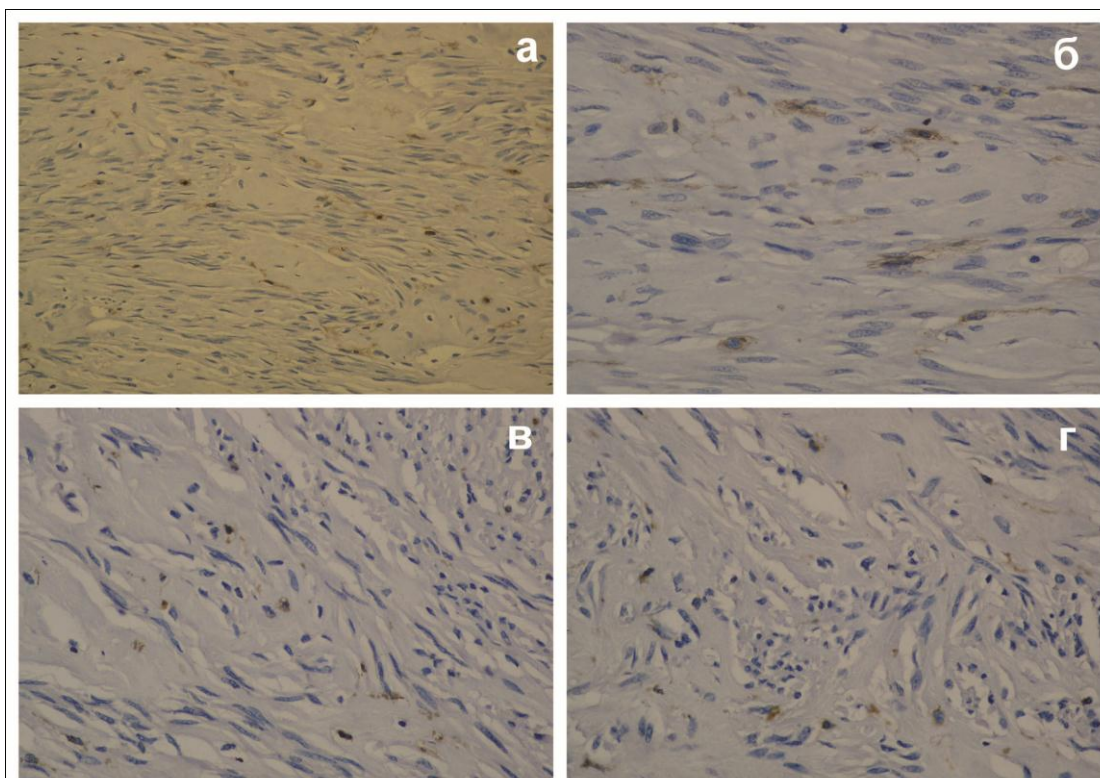
Слика 13а-г. Имунореактивност на виментин у различитим типовима миома; а) и б) у ендотелу крвних судова и фибробластима везивних септи; в) блага имунореактивност глатких мишићних ћелија; г) изразита имунореактивност глатких мишићних ћелија – синтетски фенотип (имунохистохемијско бојење на виментин, х 32)



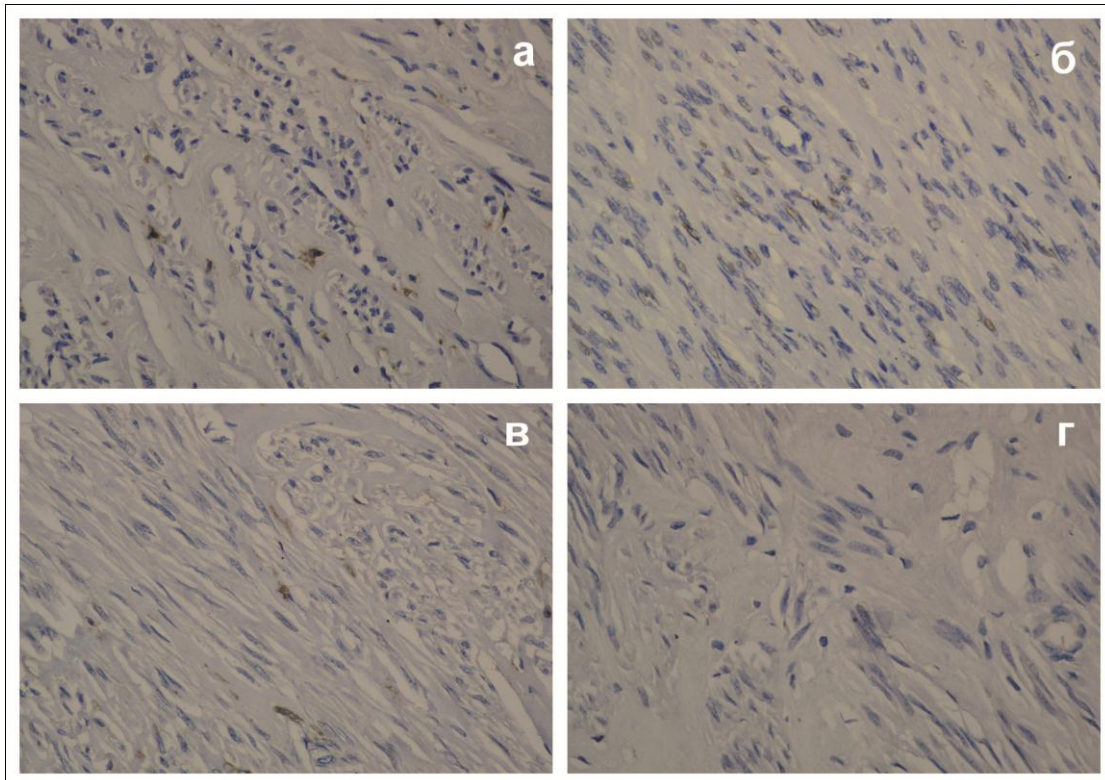
Слика 14а-г. Ћелије миома које показују блага имунореактивност на виментин и блага имунореактивност на дезмин – „интермедијарни“ стадијум диференцијације . (имунохистохемијско бојење на виментин, х 64)



Слика 15а-г. Дистрибуција CD45 антигена у различитим типовима миома (имунохистохемијско бојење на CD45, х 32)



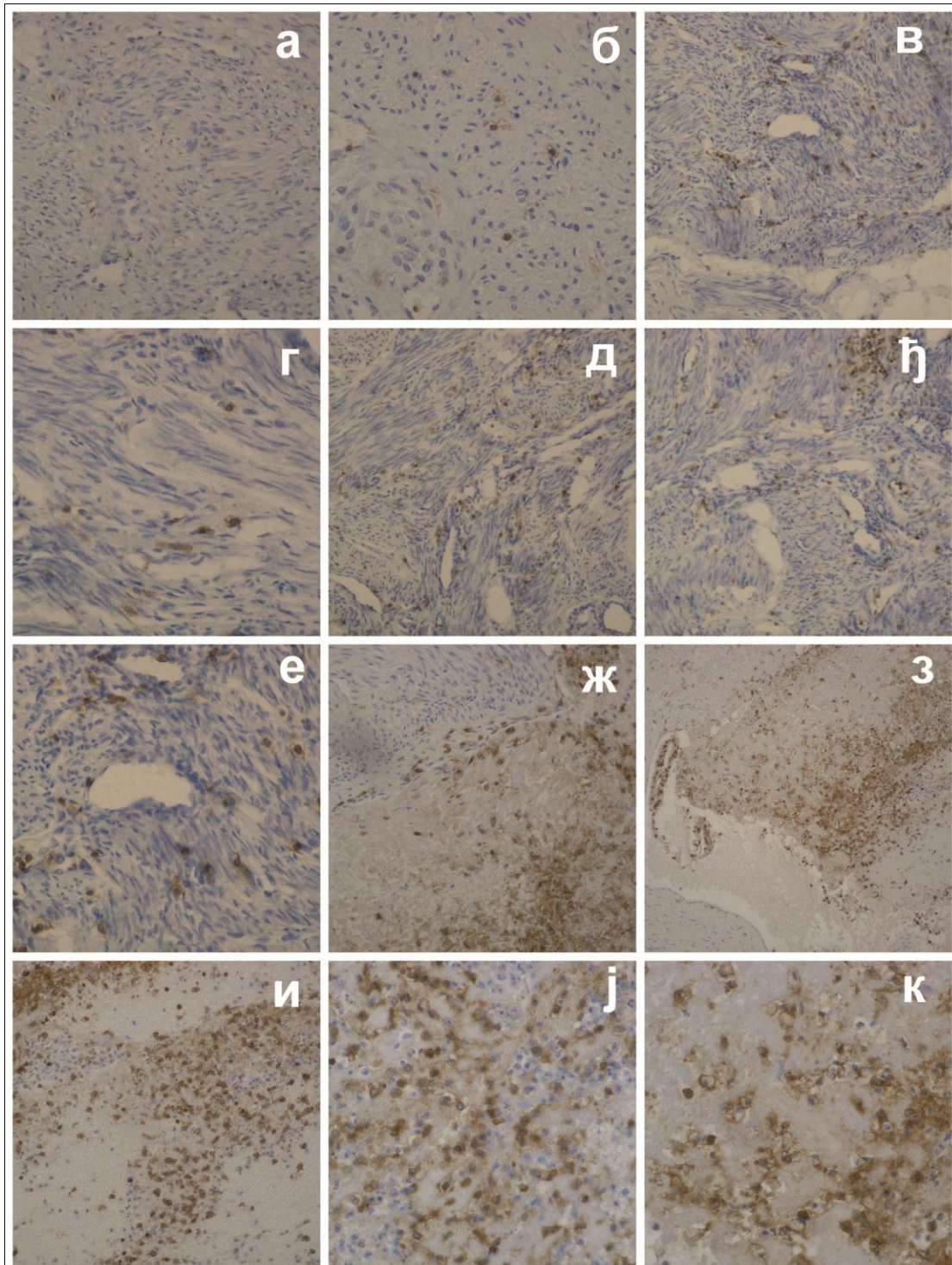
Слика 16а-г. У ткиву миома присутни су ретки, појединачни леукоцити (имунохистохемијско бојење на CD45, х 32)



Слика 17а-г. Ретки, појединачни леукоцити – нема запаљењске реакције.  
(имунохистохемијско бојење на CD45, x 32)

Испитивањем дистрибуције CD45 маркера леукоцитне инфилтрације у највећем броју узорак утврђено је присуство појединачних леукоцита локализованих претежно у везивним септима или појединачних леукоцита у ткиву миома. У једном броју узорак, запажено је присуство већег броја дифузно инфилтрованих леукоцита у ткиву, као и фокалних леукоцитних инфилтрата, што указује на запаљењску реакцију (Сл. 15, 16, 17, 18 а-е).

У највећем броју узорак асимптоматских миома, пре свега фибролејомиома и ангиолејомиома, испитивањем дистрибуције CD45 антигена, свуда у ткиву утврђено је присуство појединачних леукоцита што указује да нема изражене запаљењске реакције (Сл. 18). На појединим анализираним узорцима миома праћених рецидивантним метрорагијама, запажају остаци хеморагије у ткиву, и ту је присутна изразита CD45-имунореактивност (Сл. 18 ж-к).



Слика 18. Дистрибуција леукоцита у узорцима миома: а)-г): присутни су ретки, појединачни леукоцити; д)-е): леукоцитни инфилтрат фокално у ткиву; ж)-к): остаци хеморагије у ткиву миома.

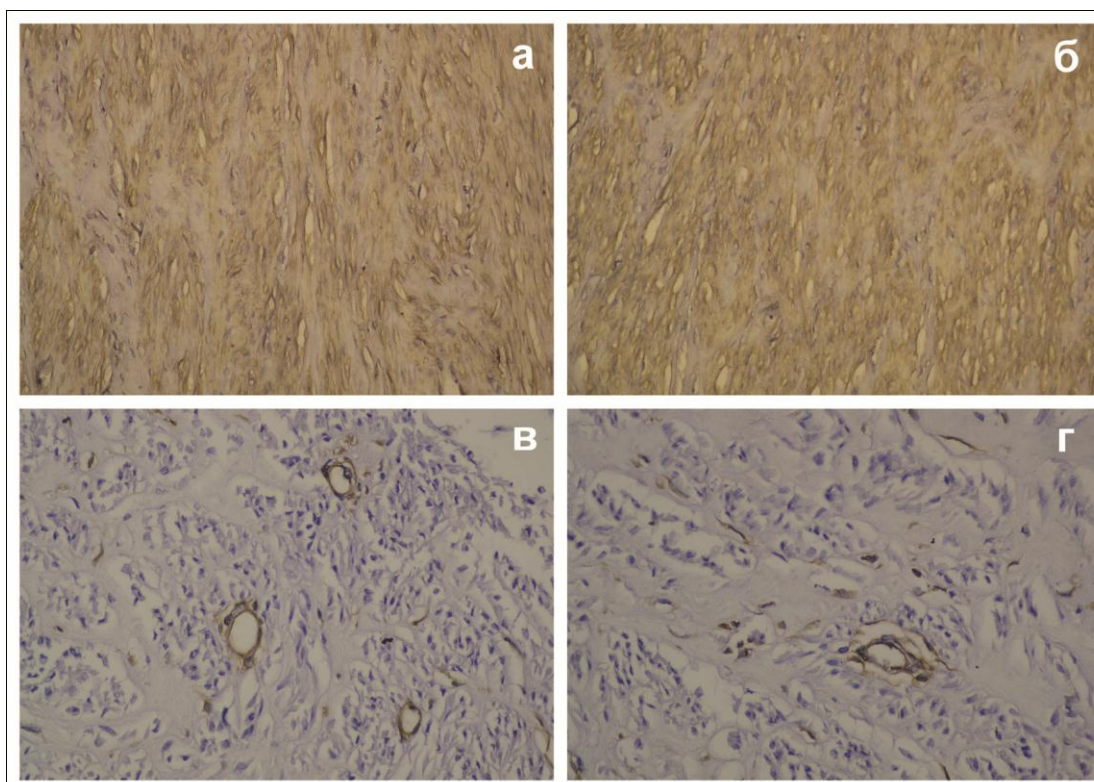
(имунохистохемијско бојење на CD45; ; /з/ x 16; /а/б/в/д/ђ/ж/и/ x 32; /б/г/е/ј/к/ x 64)

#### 4.2.2. Испитивање дистрибуције фибробласта у анализираним узорцима миома

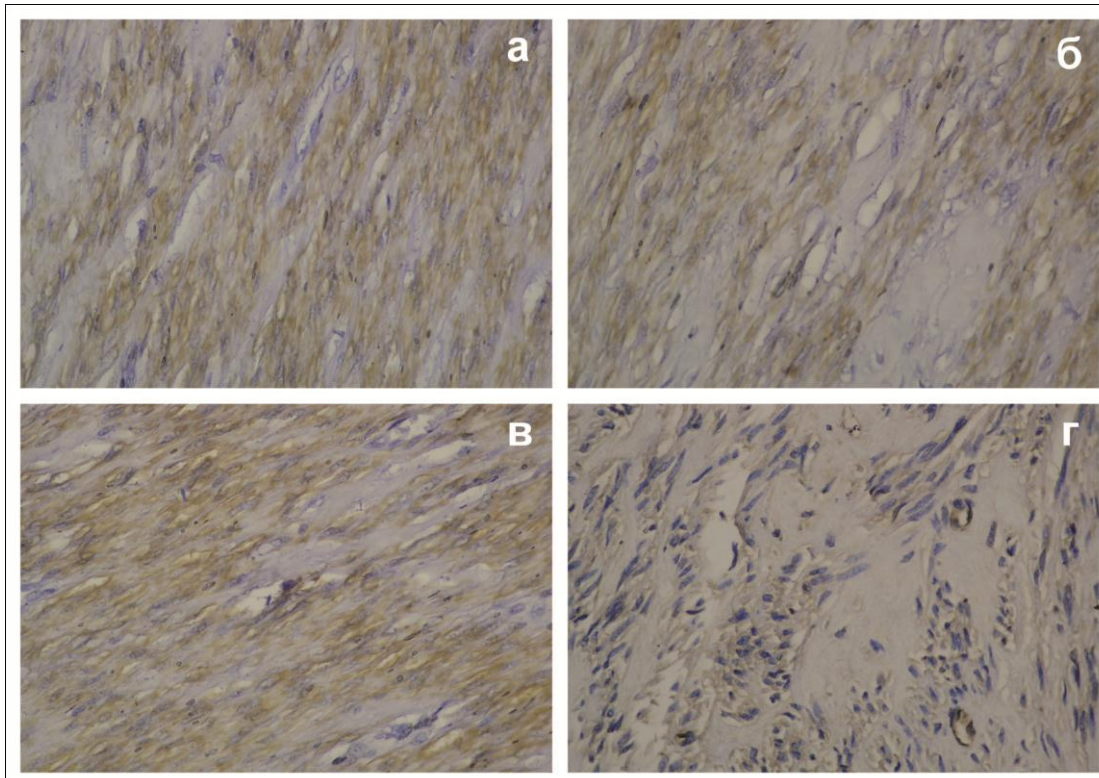
Испитивањем експресије CD34 антигена у ткиву свих узорака миома, утврђено је његово присуство у фибробластима везивноткивних септи и ендотелу новоформираних крвних судова (Сл. 19-25).

Од свих анализираних узорака, у 17,9% случајева изостала је реакција на CD34, док је највећи број узорака (53,6%) показивало је експресију мању од 35%.

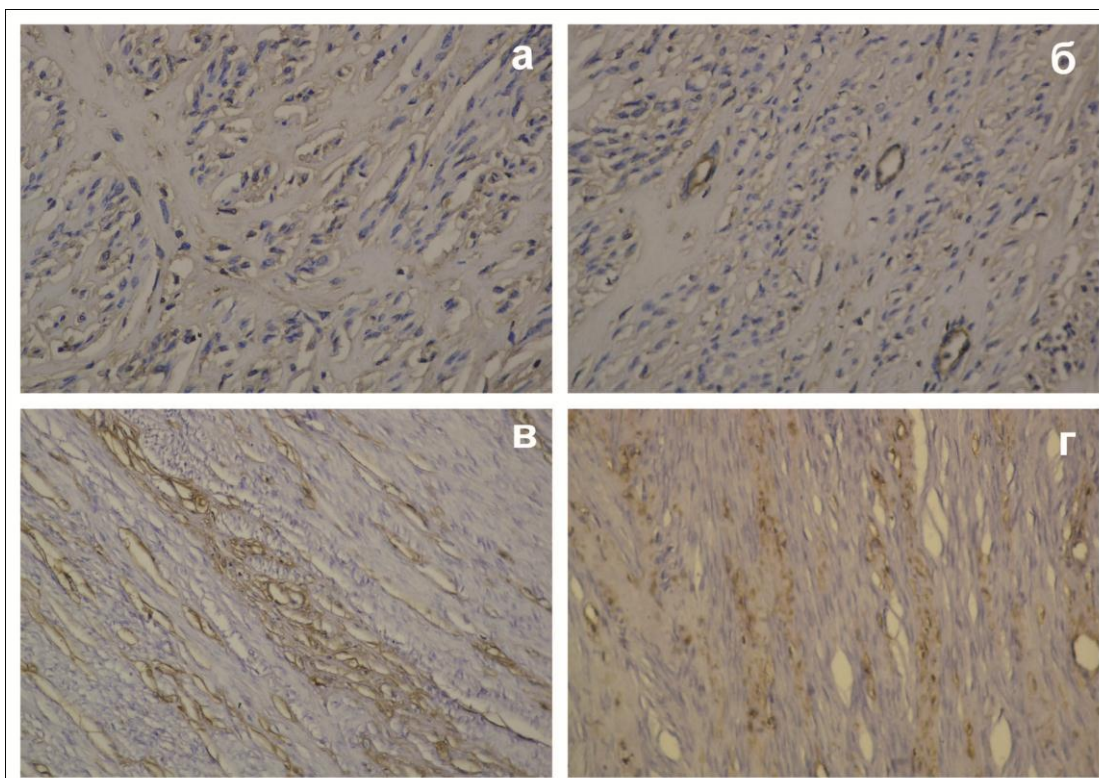
Између група анализираних у овој студији није уочена статистички значајна разлика у експресији CD34 антигена. У обе групе највише је било испитаница са експресијом CD34 описаном са два (до 35%) и једним (до 75%) плусом, а најмање са експресијом описаном са три плуса.



Слика 19а-г. Дистрибуција CD34 антигена у ткиву миома. У само два случаја фибролејомиома (7,1%) забележена је реакција преко 75%. На сликама в) и г) запажа се експресија у ендотелу капилара (имунохистохемијско бојење на CD34, х 32)

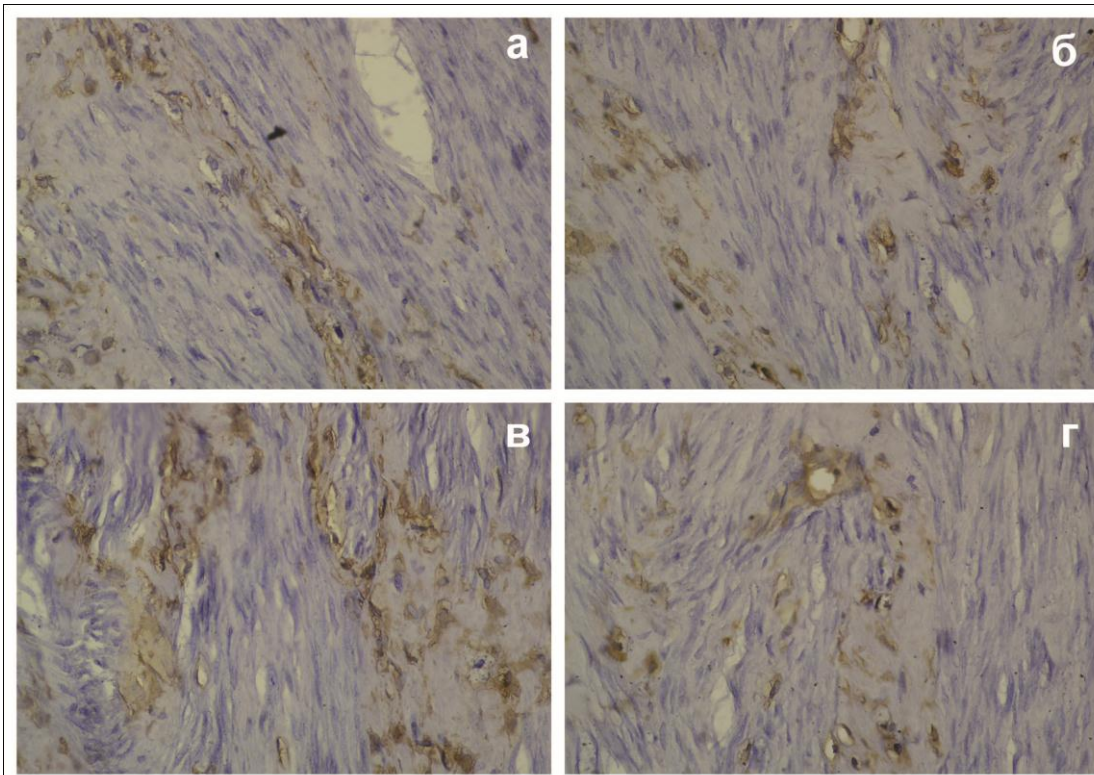


Слика 20а-г. Дистрибуција CD34 антигена у ткиву миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 32)

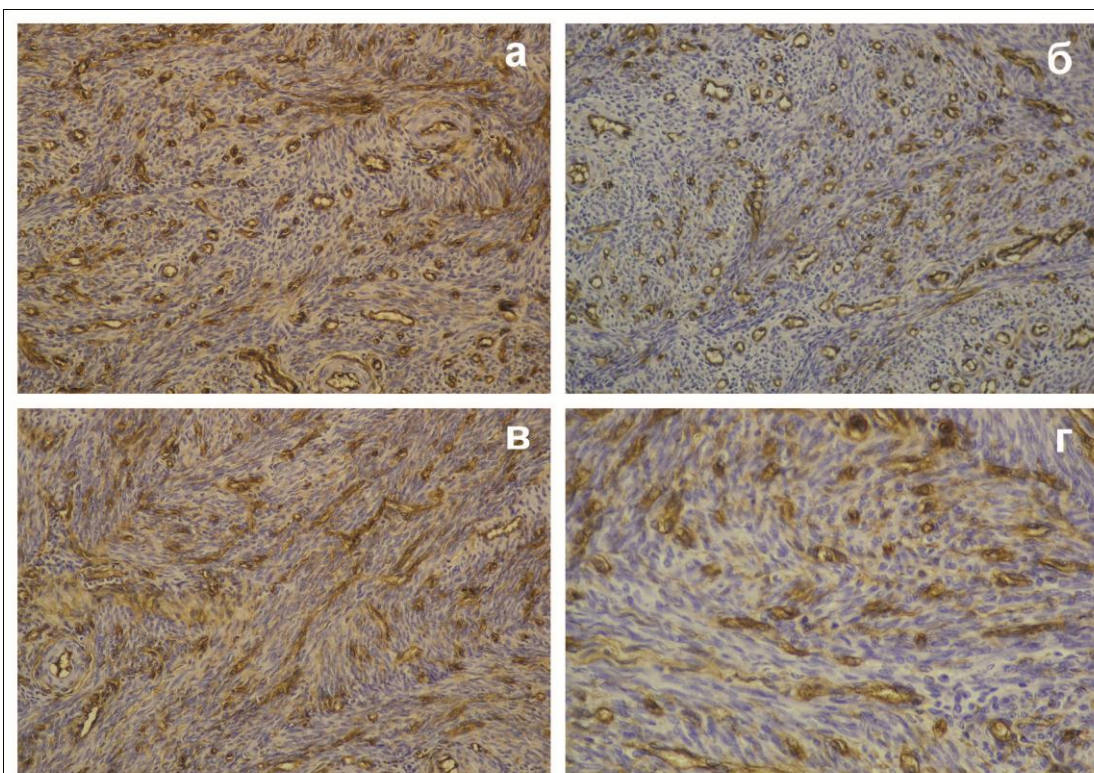


Слика 21а-г. Дистрибуција CD34 антигена у различитим типовима миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 32)

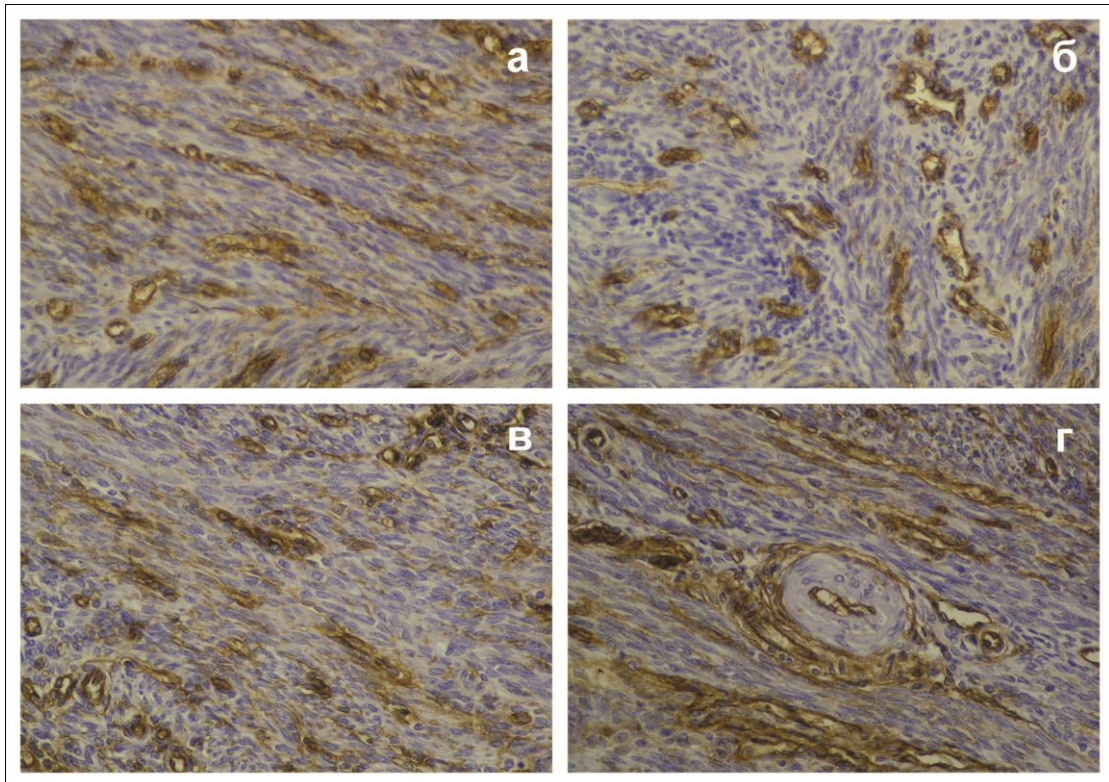




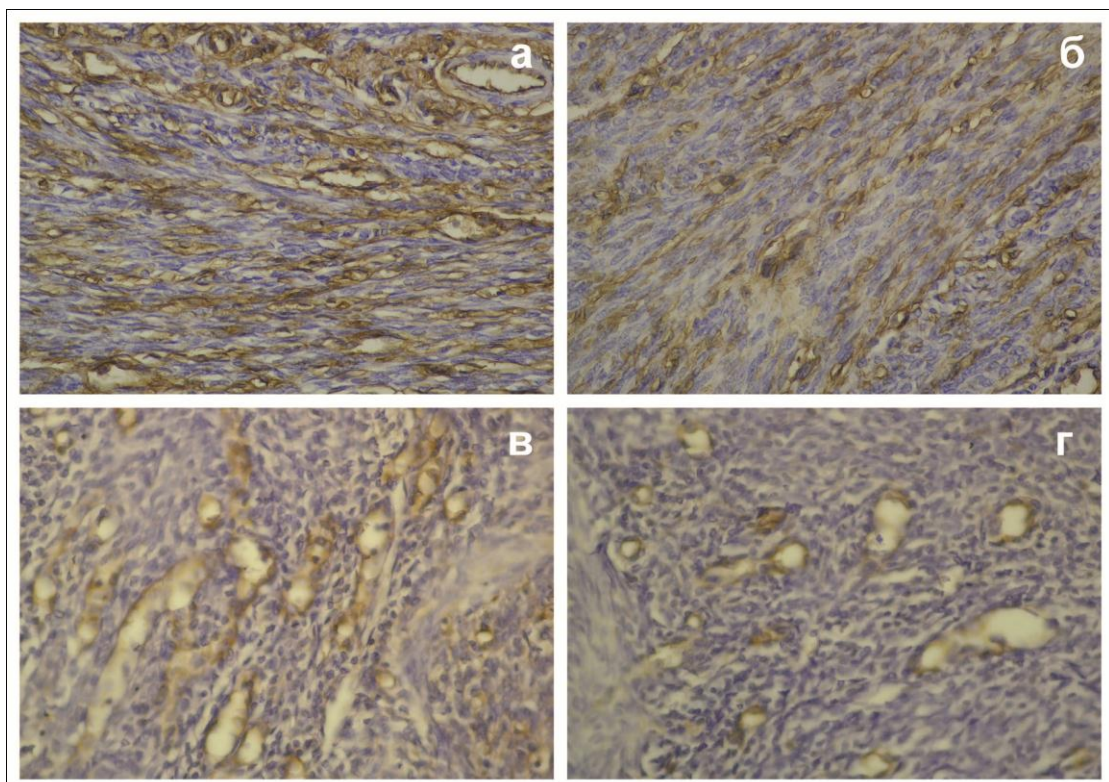
Слика 22а-г. Дистрибуција CD34 антигена у ткиву миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 32)



Слика 23а-г. Дистрибуција CD34 антигена у ендотелним ћелијама крвних судова  
миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 32)



Слика 24а-г. Дистрибуција CD34 антигена у ткиву миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 64)



Слика 25а-г. Дистрибуција CD34 антигена у различитим типовима миома  
(имунохистохемијско бојење на CD34, х 64)

## 5. ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА

Наша студија обухватила је популацију свих пацијенткиња оперисаних абдоминалном хистеректомијом по *Aldridge*-у у Болници за гинекологију и акушерство „КБЦ Звездара“ у Београду, у периоду од 2007-2011. године. За сваку пацијенткињу у студији анализирани су независне варијабле или узроци (хистолошки тип тумора, његова локализација и имунохистохемијске карактеристике), затим две зависне варијабле или исходи (неправилна крварења и бол и температура), као и велики број „збуњујућих“ варијабли добијених из анамнестичких података одн. историја болести пацијенткиња. Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори, односно независни фактори разлике између испитаница са крварећим миомима и контролне групе испитаника са асимптоматским миомима и миомима праћених инфекцијом и болом.

Сви фактори су затим подељени на претретманске, у које спадају: опште карактеристике испитаница, посматране варијабле везано за паритет испитаница, опште здравствено стање, клиничка слика постојања миома, лична и породична анамнеза, тип операције, интраоперативни налаз и патохистологија миома. Циљ ове анализе је био да се дефинише узрок и последица постојања разлике између анализираних група. Униваријантном регресионом анализом испитиван је сваки од фактора понаособ у односу на анализирани две групе испитаница са миома и ирегуларним крварењем и испитаница са миомима праћених болом и инфекцијом и асимптоматским миомима.

Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан, у претходном моделу. Статистички значајан утицај фактора добијен униваријантном анализом објашњава разлику тог фактора између анализираних група, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвојени су фактори који су били независни фактори разлике између анализираних група.

Као статистички значајни у униваријантном регресионом анализом издвојили су се претходни порођаји и вредности PTV.

## 5.1. Испитанице са миомима и крварењем

Пресечна старост оперисаних испитаница са миомима чија је симптоматологија крварење, се не разликује од страсне доби пацијенкиња без субјективних тегоба, односно испитаница код којих је доминантни симптом бол, или присуство инфекције. Оперативно лечење је у просеку учињено у 46. години код испитаница са крварењем, односно у 48. години код пацијенкиња са болом и температуром као водећим знаком болести. По једној од највећих студија у којој је дескриптивно анализирано 37298 хистеректомисаних пацијенткиња старосна медијана износи 45 година, што би било у сагласности са нашим резултатима (81).

Резултати наше студије показали су да између анализираних група испитаница, са миомима и последичним крварењем (експериментална група) и испитаница са асимптоматским миомима и са миомима праћених болом и инфламацијом (контролна група), постоји статистички значајна разлика у заступљености испитаница са претходним порођајима, одн. да су испитанице са претходним порођајима статистички значајно више заступљене у групи са крварењем. Око 90% испитаница са крварењем имала је претходне трудноће, а у групи са асимптоматским миомима и миомима са болом и инфламацијом претходне порђаје имало је 64% испитаница. Истовремено, између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у броју порођаја. Овакав резултат сугерише да би претходни порођаји, без обзира на њихов број, могли да утичу на појаву неправилних крварења која прате клиничку слику миома. Према литературним подацима, инциденца миома обрнуто је пропорционална броју претходних порођаја: жена која је имала пет трудноћа изнетих у термину има само четвртину ризика за појаву миома у односу на ону која није рађала (82). Међутим, у савременој литератури нису доступни подаци о повезаности нерегуларних крварења код миома и претходних порођаја.

Веза између миома и инфертилитета је предмет многих дебата. Инциденца миома код инфертилних жена без јасног узрока неплодности је између 1% и 2,4% (83). Новије студије показују да је проценат трудноћа након миомектомије код претходно инфертилних жена 74% (84). Међутим, нема студија које пореде инциденце трудноћа код жена са и без миома и стиче се утисак, на који бројни аутори указују, да је овај узрочни однос између ифертилитета и миома

емпиријски претпостављен, ослањајући се на приказе случајева жена које су затруднеле после уклањања миома (85).

Тренд одлагања трудноћа код жена довео је до ситуација у којима се пацијенткиње са симптоматским миомима који захтевају оперативни третман јављају гинекологу када је приоритет презервација утеруса. Национална канцеларија за статистику Велике Британије утврдила је да је број трудноћа код жена у старосној доби од 40 до 44 године порастао за 74 %, поредећи податке из 2004. године са подацима за 1988. Овај феномен довео је до дилеме код ординирајућих гинеколога који морају да понуде ефективно решење код пацијенткиња са симптоматским миомима и да при том не учине штету у смислу очувања фертилитета. Тренутни стандард је хируршко лечење, односно миомектомија

Када се предлаже оперативни третман не треба мислити само на побољшање фертилитета, морају се узети у обзир и компликације до којих уклањање миома може довести. За време миомектомије део матичног зида се намерно повређује у циљу енуклеације тумора. Ова повреда зида утеруса не зависи од коришћене хируршке технике. Хируршки шавови, којима збрињавамо хистеротомије и заустављамо крарење, доводе до формирања ожиљног ткива. И тако поред чињенице да слабе матични зид постоперативно, што може бити главни ризикофактор за рукрвариле због присуства миомаптуре утеруса током трудноће, односно порођаја, адхезије које овим путем могу да настану међу органима мале карлице, могу резултовати механичким инфертилитетом .

Иако је миомектомија златни стандард, неколико аутора се слаже са тезом да се инциденце трудноћа повећава после хирургије и то од 44%-81%. При том је запажен и пад у стопи спонтаних побачаја (86-89).

Ни намерни ни спонанти прекиди трудноће нису чешћи код испитаница са крварећим миомима.

Наши резултати указују на то да дужина самог оперативног третмана не зависи од симптоматологије миома, нити се симптоматологија миома може довести у везу са одабиром хируршке технике и оперативног приступа.

Интересантно је да се величина миома не разликује код испитаница које су крвариле због присуства миома, али зато је локализација миома доведена у везу са симптоматологијом. Литературни подаци, такође, кажу да су субмукозни тумори, иако најређи (свега 5% свих миома), имају највеће шансе да буду

симптоматични с обзиром да се могу пројектовати у шупљину материчне дупље. Субмукозни миоми повремено могу бити на петелци и пролабирати кроз цервикални канал или у вагину (90). Интрамурални миоми су најчешћи тип, али и најчешће асимптоматски; међутим могу изазвати инфертилитет, механички, притискајући јајоводе или материчне отворе јајовода. Субсерозни миоми расту екзофитно, у абдомен односно малу карлицу и често могу бити на петелци. Диференцијално дијагностички битно је одвојити их од оваријалних тумора. Субсерозни миоми на петелци се могу торквирати и последично инфарктирати, што доводи до јаког абдоминалног бола (91, 92). Велики миоми могу да дегенеришу уколико њихов раст не прати довољно брза неоваскуларизација. Различите врсте дегенерација подразумевају хијалину, миксоидну, цистичну и цревну дегенерацију (91,93,94). Калцификације се дешавају после некрозе (94).

Подаци не указују на значај броја миома у клиничком испољавању. Такође није примећено да је позитивна породична анамнеза чешћа код пацијенткиња са крварећим миомима у односу на испитанице са другом симптоматологијом. Гојазност, као ни придружени тумори дојке, као ни полипи тела и грлића матереце, нису у вези са тегобама пацијенткиња.

Примена и врста контрацепције не утичу, на појаву крварења код жена са миомима, поредећи са испитаницама друге симптоматологије, али је примећено да код жена са симптомима другачијим од крварења постоји, (односно је постојао) значајно чешћи проблем стерилитета.

На основу хемореолошког статуса, инфламаторних и других биохемијских параметара не може се претпоставити клиничка манифестација тумора.

Код свих пацијенткиња примећен је пад у постоперативној крвној слици, али је интересантно да су преоперативно све пацијенткиње, а пре свега испитанице са крварећим миомима, биле добро компензоване, што указује на адекватну преоперативну припрему. Претходне трансфузије нешто чешће добиле су ипак пацијенткиње са крварећим миомима.

Постоперативно примећена је леукоцитоза код свих испитаница неvezано за симптоматологију миома.

Неочекивано, пацијенткиње са крварећим миомима, као и испитанице са другачијом симптоматологијом имале су уредне менструалне циклусе, просечног трајања 26 до 28 дана, уз просечно 6 дана менструланог крварења.

Анализирајући посматране независне факторе ризика у клиничком испољавању мимомма, показано је да пацијенткиње са крварећим миомима, у односу на оне са другачијом симптоматологијом, показано је да је група пацијенткиња са крварећим миомима група са чешћим порођајима, као и да су код ових жена вредности ПТВ нешто веће. Колико је ова веза од клиничке важности, јасно је.

## **5.2. Испитанице са миомима праћеним болом и температуром**

Просечна старост ове групе пацијенткиња је 48 година, по чему се не разликују од претходно анализираних.

Порођај за себе, и овде представља фактор по коме се ове пацијенткиње издвајају, с тим да и овде модалитет, као и број порођа није од значаја. Интересантно, али вероватно без клиничког значаја, пацијенткиње са миомима које су се клинички испољавали болом и температуром имале су више намерних прекида трудноћа, у поређењу са осталим. Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаница са намерним побачајима између анализираних група пацијенткиња са различитом симптоматологијом као последицом постојања мимомма. Испитанице са болом и инфекцијом као симптомима присутним због миома, имале су статистички значајно више намерних побачаја. Две трећине испитаница са болом и температуром имало је намерне побачаје док је у групи са ирегуларним крварењем и са асимптоматским миомима, намерне побачаје имало је 42,4% испитаница. У савременој литератури нису пронађени подаци о повезаности бола проузрокованог присуством миома и претходних намерних побачаја са којима би резултати ове студије били упоредиви.

Резултати наше студије показали су такође да врста оперативне технике, трајање операције, величина, број, као и локализација миома не могу да се статистички доведу у везу са симптоматологијом везаном за бол и температуру.

Према литературним подацима других аутора, тегобе типичне за инфламаторни процес, не представљају често клиничко испољавање присуства миома. Идеални услови за овакав процес присутни су у пуерперијуму, када после опсежног прилива крви у матерично ткиво, долази до нагле деплеције протока, што погодује развоју инфламације. Група тајванских акушера, приказујући своја искуства (95), саветује да у трудноћи, а поготово у пуерперијуму, код

жена са миомима и фебрилним стањем (непознате етиологије) увек треба размотрити могућност промена у миомима као етилошки фактор. Нестероидни антиинфламаторни агенси могу бити оруђе у диференцијалној дијагнози, те се лапартомија може одложити до евентуалног хитног стања, што је посебно битно у трудноћи.

Ни међу осталим анализираним независним варијаблама, као што су позитивна породична анмнеза, тумори дојке, гојазност, претходно лечен стрилитет, односно употреба контрацептива, присуство полипа на глирићу односно телу материце, биохемијски и хемореолошки показатељи, не могу се наћи фактори ризика који би указивали на испитивану клиничку презентацију миома (у овом случају, бол и температура).

Анализе крвне слике показују да оперисане пацијенкиње независно од симптоматологије показују постоперативно анемију, указујући на интраоперативни губитак крви.

Евалуацијом клиничких интраоперативних и постоперативних бенефита преоперативне терапије препаратима гонадотропин ослобађајућег хормона код анемичних и неанемичних пацијенкиња оперисаних због миома, уочено је да, иако не скраћује време потребно за операцију, ова терапија значајно смањује сидеропенијску анемију, редукује запремину миома и запремину целог утеруса, интраоперативни губитак крви, смањује инциденце постоперативног мобидитета (96). Претретман пацијенткиња са миомима двомесечном употребом ГнРХ агониста би можда требало предложити барем анемичним женама које чекају оперативно лечење.

### **5.3. Цитохистолошке карактеристике миома**

Цитохистолошке карактеристике које су испитиване у узорцима миома у овој студији, односиле су се на хистолошки тип тумора и експресију маркера глатких мишићних ћелија ( $\alpha$ -глаткомишићни актин) и фибробласта (CD34). Статистичким методама испитиван је утицај цитохистолошких карактеристика миома на појаву неправилних крварења, бола и фебрилности код пацијенткиња са миомима утеруса. Резултати наше студије показали су да није уочена статистички значајна разлика у хистолошком типу миома између испитаница са ирегуларним крварењем и испитаница без симптома и са болом и



инфламацијом. Овакав резултат сугерише да хистолошки тип миома не утиче на клиничку слику пацијенткиње. У обе анализирание групе у овој студији најзаступљеније су биле испитанице са миомима целуларног типа и миомима *neurolinoma-like* типа.

Статистички значајна разлика није уочена ни у експресији  $\alpha$ -глаткомишићног актина између испитаница са ирегуларним крварењима и контролне групе испитаница. И у групи са ирегуларни крварењима и у групи са болом и инфламацијом и асимптоматским миомима, најмање испитаница имало је експресију  $\alpha$ -глаткомишићног актина мању од 35% (+), а највише је било испитаница са експресијом до 100% (+++). Овакав резултат сугерише да доминанту ћелијску популацију у ткиву миома, без обзира хистолошки тип, чине глатке мишићне ћелије различитог фенотипског статуса, међу којима доминирају глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа, уз присутан један број глатких миоцита синтетског фенотипа организован у виду острваца између њих.

Између анализираних група није уочена статистички значајна разлика ни у експресији CD34. У обе групе највише је било испитаница са експресијом CD34 описаном са два (до 35%) и једним (до 75%) плусом а најмање са експресијом описаном са три плуса. Како је CD34 антиген који се између осталог експримира на површини ткивних фибробласта (71-75), овакав резултат сугерише да без обзира на хистолошки тип миома ткивни фибробласти чине мању ћелијску популацију у ткиву у односу на популацију глатких мишићних ћелија.

Иако су добијени резултати показали да ни хистолошки тип, нити степен експресије антигена карактеристичних за глатке мишићне ћелије и фибробласте не утичу на клиничку слику миома, резултати овог истраживања би могли да допринесу бољем разумевању патогенезе и ембрионалног порекла ћелија у саставу миома, што ће у наставку бити размотрено.

Као што је претходно приказано, резултати ове студије показали су да највећи број глатких мишићних ћелија миома експримира  $\alpha$ -глаткомишићни актин и дезмин, док мали број ћелија експримира  $\alpha$ -глаткомишићни актин и виментин. Ове ћелије локализоване су у малим групама између контрактилних миоцита.

Према литературним подацима, глатке мишићне ћелије могу да експримирају контрактилни или синтетски фенотип. Миграција, пролиферација и синтетска активност глатких мишићних ћелија одређена је њиховим синтетским фенотипом. За разлику од глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа, ћелије синтетског фенотипа нису међусобно спојене комуникантним спојевима. У цитоплазми имају веома развијене синтетске органеле, гранулирани ендоплазматски ретикулум и Голџи апарат, са врло мало миофибрила. Овај фенотипски статус је карактеристичан за почетне фазе развоја глатких мишићних ћелија, током ембрионалног живота и током раста. Ове слабодиферентоване форме синтетишу колаген, еластин и протеогликане, па подсећају на фибробласте. Одговарају на дејство цитокина и специфичних фактора раста (97).

Ембрионално порекло и патогенеза миома утеруса и данас у савременој литератури представљају предмет бројних полемика. Дуго се сматрало да миоми воде порекло од мишићних ћелија утеруса или од фибробласта. Ова теорија имала је присталице због присуства везивноткивне компоненте у миомима. Међутим, у светлу експерименталних радова који датирају од средине двадесетог века, преовладало је мишљење да миоми, фибромиоми и фиброми, воде порекло од глатких мишићних ћелија утеруса. Најраније студије, показале су у *in vitro* условима да миоми воде порекло од глатких мишићних ћелија утеруса (98). Међутим, глатке мишићне ћелије утеруса, показују високо диферентован контрактилни фенотип, док је настанак миома повезан са пролиферативном активношћу ћелија, која је карактеристична за синтетски фенотип. Могуће је да виментин-имунореактивне ћелије запажене у нашој студији, представљају глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа, које представљају прекурсоре за настанак миома, што ћемо у наставку размотрити.

Посебно је занимљиво присуство виментин-имунореактивних ћелија запажених у овој студији које су локализоване унутар трака глатких миоцита имунореактивних на дезмин. Према подацима из доступне литературе, виментин је протеин молекулске масе 52 до 57 kDa у интермедијарним филаментима ћелија мезенхималног порекла (фибробласта, ендотелних ћелија, глатких мишићних ћелија, хондроцита, лимфоцита и ћелија крви), док је дезмин протеински молекул тежине 53 до 55 kDa који учествује у формирању интермедијарних филамената диференцираних глатких, скетених и срчаних

мишићних ћелија (99). Познато је да глатке мишићне ћелије коекспримирају виментин и дезмин. У патологији се имунохистохемијско бојење на виментин уобичајено користи за диференцијацију малигнух тумора мезанхималног порекла и карцинома (100). Међутим, и неки бенигни тумори, пре свега бубрега, плућа, желуца, дојке, материце, јајника и тиреоидне жлезде, као и мешовити тумори пљувачних жлезда могу да експримирају овај антиген, што се сматра последицом коекспресије виментинских и кератинских филамената у туморским ћелијама и чињеницом да антитела на виментин могу да показују укрштenu реактивност са цитокератинским интермедијарним филаментима (101). Коекспресија виментина и дезмина запажена је и у неким туморима меког ткива као што су рабдомиосаркоми и леиомиосаркоми (100).

Ове виментин-имунореактивне ћелије запажене у узорцима у нашој студији, показивале су такође и имунореактивност на  $\alpha$ -глаткомишићни актин, односно експримирају актинске филаменте, што је уобичајена карактеристика глатких мишићних ћелија. Према литературним подацима, имуноцитохемијско доказивање присуства глатких мишићних ћелија заснива се на индиректној методи доказивања присуства  $\alpha$ -глаткомишићног актина у саркоплазми ових ћелија. У раним месецима по рођењу 50% глатких мишићних ћелија још увек не експримира  $\alpha$ -глаткомишићни мишићни актин, док је таквих ћелија мање од 1% у одраслом организму. Пошто је  $\alpha$ -глаткомишићни актин доказани маркер диференцијације глатких мишићних ћелија, очигледно је да се потпуна диференцијација овог фенотипа довршава у месецима након рођења (102, 103). Након завршене синтезе  $\alpha$ -глаткомишићног актина, започиње експресија тешких ланаца глаткомишићног миозина и дезмина, па се присуство ових филамената у саркоплазми може користити као маркер високо диференцираног контрактилног фенотипа (103). Резултати великог броја савремених истраживања показали су да у неким патолошким стањима, попут васкуларног ремоделовања, конгениталних обољења крвних судова, али и током патогенезе тумора насталих од мезодерма, глатке мишићне ћелије показују изостанак реакције на маркере диференцираног контрактилног фенотипа, односно на тешке ланце глаткомишићног миозина и дезмин. Упоредо са губитком дезминске експресије, доказане је евидентна експресија виментина, интермедијарног филамента који је карактеристичан за све ћелије настале од мезодерма. Пошто се ова два интермедијарна филамента, према литературним

подацима коекспримирају у глатким мишићним ћелијама, "померање" експресије ка виментину сведочи о губитку контрактилних карактеристика и последичном настанку синтетског фенотипа (97, 102). И друга истраживања су показала да глатке мишићне ћелије и у адултном добу, у неким различитим обољењима могу да експримирају синтетски фенотип. Сматра се да је један од кључних момената у патогенези ових обољења губљење експресије маркера диференцираног контрактилног фенотипа глатких мишићних ћелија, односно њихов прелазак из контрактилног у синтетски фенотип. Ова фенотипска трансформација омогућава пролиферацију глатких мишићних ћелија и синтетску активност (101).

Резултати студија других аутора, показали су да се у саставу миома налазе вретенасте глатке мишићне ћелије које показују коекспресију виментина и дезмина, док веома мали број ћелија показује само имунореактивност на виментин, што је ауторима сугерисало да је реч о фибробластима (97). Трансмисионом електронском микроскопијом потврђено је присуство глатких мишићних ћелија диференцираног контрактилног фенотипа и фибробласта, међутим, у поменутој литератури нема података који би указивали на то да ли је реч о миофибробластима, односно глатким мишићним ћелијама синтетског фенотипа.

Испитивањем дистрибуције фибробластног маркера CD34 у узорцима у нашој студији, утврђен је изостанак имунореактивности у овој ћелијској популацији уз истовремену експресију виментина и  $\alpha$ -глаткомишићног актина, што сугерише да ове би ове ћелије могле да представљају или слабодиферентоване глатке мишићне ћелије, или глатке мишићне ћелије које су подлегле губитку контрактилних карактеристика и фенотипској модификацији у синтетски фенотип, или фибробласте који су изгубили своје карактеристике и почели да експримирају контрактилне филаменте.

Неке студије, показале су да глатке мишићне ћелије миома експримирају дезмин и имају морфологију сличну глатким миоцитима неизмењеног утеруса, што сугерише да се у саставу миома налазе глатке мишићне ћелије високо диферентованог контрактилног фенотипа (104). резултати наше студије су у сагласности са овим литературним подацима. Међутим, високодиференциране контрактилне ћелије не пролиферишу, а један број глатких миоцита

анализираних у студијама других аутора, показивао је пролиферативну активност, односно PCNA-имунореактивност.

Фенотипска типизација присутних виментин-имунореактивних глатких мишићних ћелија запажених у нашој студији, могла би да буде у сагласности са новијим подацима из литературе. Недавно су, наиме, у саставу миома идентификоване посебне виментин-имунореактивне ћелије које су локализоване између снопова глатких мишићних ћелија имунореактивних на дезмин (105). Ове ћелије се према својим морфолошким карактеристикама разликују од глатких мишићних ћелија и фибробласта. Карактерише их округлао или овални облик, без цитоплазматских продужетака, па су означене као «посебан тип фибробласта» (106). Утврђено је да ове ћелије одговарају на дејство инфламаторних цитокина, да их продукују, да могу дасинтетишу простагландине и што је посебно битно, да могу да диферентују у миофибробласте, што указује на њихову слабу диферентованост (107, 108). Могуће је да су ове ћелије управо прекурсори ћелија миома, односно, да представљају неку врсту прогениторних ћелија или слабодиферентованих фибробласта који синтезом различитих активних супстанци стварају услове за развој тумора.

Међутим, наши резултати показали су да ове виментин-имунореактивне ћелије не показују имунореактивност на CD34 што би била уобичајена карактеристика фибробласта и прогениторних ћелија (109), што сугерише да је у узорцима у нашој студији утврђено присуство слабодиферентованих глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа. Упоредо са тим, фибробласти у везивној строми узорака из наше студије, показују изразиту CD34 имунореактивност, уз изостанак реакције на маркере контрактилног фенотипа.

Уз то, изразиту CD34 имунореактивност показује и ендотел великог броја крвних судова присутних у везивној строми. Очуваност лумена и јасна структура зида крвних судова уз присутне атрофичне промене ендометријума утеруса код миома праћених неправилним крварењима, сугеришу да неправилна крварења настају као последица атрофичног и истањеног ендометријума.

Сви резултати анализе фенотипских карактеристика ћелија миома анализираних у овој студији, могли би да буду у сагласности са савременим концептом патогенезе миома. Према овој хипотези, глатке мишићне ћелије

утеруса воде порекло од плурипотентног утерусног примордијума, кога чине епителне целомске и мезенхимне субцеломске ћелије. Разлику у настанку ендометријума и миометријума готово да је немогуће одредити, с обзиром да већ у раном ембрионалном добу нестаје граница између епитела и мезнхима оних делова *Muller*-ових канала из којих настаје утерус. С тога, захваљујући биопотенцијалу не може се јасно одредити генеза неоплазми које се развијају у материци те су оправдане претпоставке појединих аутора да ћелије ових тумора воде порекло од стромалних ћелија ендометријума (108, 110).

Студије које изучавају развој глатких мишићних ћелија у ткивима која воде порекло од ендодерма (дигестивни и уринарни тракт) и од мезодерма (*Miller*), током феталног развоја, показују да је развој глатких мишићних ћелија у мезодермалним ткивима спорији од развоја глатких мишићних ћелија у ендодермалним ткивима. Недиференциране ћелије које пролиферишу и диференцирају се у глатке мишићне ћелије утеруса, током феталног периода имају дужи период нестабилности при чему су изложене многобројним спољашњим факторима као што су стероидни хормони или фактори раста мајке. Недиференциране ћелије на које утичу за сада непознати матернални фактори, вероватно постају касније прогениторне ћелије од којих се развијају миоми. Прогениторне ћелије остају у миому и вероватно почињу раст после менархе, растући током репродуктивног периода, када постоји највећа активност оваријума. У постменопаузи, када долази до пада концентрације стероидних хормона долази до престанка раста миома (111).

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Цитохистолошке карактеристике миома не утичу на појаву неправилних крварења, бола и фебрилности код пацијенткиња са миомима утеруса анализираних у овој студији.
2. Имунохистохемијске карактеристике ћелија миома (експресија  $\alpha$ -глаткомишићног актина и CD34) не утичу на клиничку слику пацијенткиња анализираних у овој студији.
3. Доминантну ћелијску популацију у миомима анализираним у овој студији чине глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа.
4. Локализација миома анализираних у овој студији није утицала на клиничку слику пацијенткиња.
5. Миоми који су били праћени нерегуларним крварењима нису узроковали стерилитет код испитаница у овој студији.
6. Испитанице са болом и инфекцијом као симптомима присутним због миома, имале су статистички значајно више намерних побачаја.
7. Код испитаница анализираних у овој студији постоперативно је долазило до значајног пада вредности хемоглобина, хематокрита, броја еритроцита и повећања броја леукоцита уз очуване вредности тромбоцита.
8. Претходни порођаји, без обзира на њихов број, могу да утичу на појаву неправилних крварења која прате клиничку слику миома.
9. Миоми са нерегуларним крварењем чешћи су код жена са претходним порођајима и са нешто већим вредностима PTV.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of diseases. 5th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994.
2. Catherino WH. Insights and advances in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Med.* 2010 May;28(3):167-8.
3. Станковић В. Патологија миома утеруса. У: Миоми – бенигни тумори материце, Живановић А (уредник), прво издање. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2000. пп 29-36.
4. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder. *Semin Reprod Med.* 2010 May;28(3):180-20.
5. Lackovic V, Vukovic I. Cytohistological and immunohistochemical characteristics of vascular remodelling in diseases of the blood vessels. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134(1):9-16.
6. Martin CL, Huber LR, Thompson ME, Racine EF. Serum micronutrient concentrations and risk of uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt).* 2011 Jun;20(6):915-22.
7. Арсенијевић С. Етиологија миома. У: Миоми – бенигни тумори материце, Живановић А (уредник), прво издање. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2000. пп 29-36.
8. Обрић М. Онколошка патологија. Медицинска књига, Београд, 1996.
9. Wright KN, Laufer MR. Leiomyomas in adolescents. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2434.e15-7. Epub 2011 Mar 10.
10. Живановић А. Клиничка слика миома утеруса. У: Миоми – бенигни тумори материце, Живановић А (уредник), прво издање. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2000. пп 29-36.
11. Wilson C. Uterine fibroids: clinical and surgical management. *Adv NPs PAs.* 2011 Aug;2(8):46. Review.
12. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, Vale W, Castellucci 12.M. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):772-90. Epub 2011 Jul 25. Review.



13. Мијач М, Драганић В, Радоњић В. Анатомија човека. Абдомен и карлица. Треће издање. Савремена администрација, Београд, 2005.
14. Gray H. Anatomy. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne and New York, 1989.
15. Шљивић Б. Систематска и топографска анатомија - абдомен и карлица. Научна књига, Београд, 1989.
16. Чукурановић Р.Е. Анатомија човека – абдомен. Пунта, Ниш, 2002.
17. Anson BJ and McVay CB. Surgical Anatomy, vol.1. W.B. Saunders Company, London, 1984.
18. Moore K. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – Baltimore, 2005.
19. Драганић ВП, Мијач М, Радоњић В. Анатомија човека – абдомен и карлица. Савремена администрација, Београд, 2002.
20. Antonson D. Anatomy and physiology of the small and large intestine. In: WyllieR, Huams JS (ed): Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. WB Saunders and Co, Philadelphia, 1993.
21. Moore K. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – Baltimore, 2005.
22. Anson BJ and McVay CB. Surgical Anatomy, vol.1. W.B. Saunders Company, London, 1984.
23. Nomina Anatomica, V ed. Approved by The Eleventh International Congress of Anatomists at Mexico City, 1980, together with Nomina Histologica, II ed. and Nomina Embryologica, II ed. Prepared by Subcommittees of the international Nomenclature Committee. Williams and Wilkins, Baltimore-London, 1983.
24. Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Masson et Cie, Paris, 1932.
25. Woodburne RT. Essentials of Human Anatomy, V ed. Oxford University Press, London-New York-Toronto, 1973.
26. Wise E. Anatomy and Physiology. WCB/McGraw-Hill, Boston-Toronto, 1998.
27. Анђелковић З, Сомер Љ, Аврамовић В, Милосављевић З, Танасковић И, Матавуљ М, Перовић М, Николић И, Ранчић Г, Лалошевић Д,

- Миленкова Љ, Даниловић В, Петровић А. Хистологија. Импресум, Ниш, 2009.
28. Stevens A, Lowe J. Histology. Gower Medical Publishing, London-New York, 1997.
  29. Бумбаширевић В, Лачковић В, Милићевић НМ, Милићевић Ж, Мујовић С, Обрадовић М, Пантић СБ, Стефановић БД, Трпицац Д. Хистологија. Медицински факултет, Београд, 2005.
  30. Fawcett DW. A Textbook of Histology. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1986.
  31. Gartner LP and Hiatt JL. Color Textbook of Histology. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1997.
  32. Поповић С, Пилетић О, Мршевић Д, Чанковић Ј, Лачковић В, Ђорђевић-Чамба В, Јапунцић М, Мујовић С, Унковић Н. Хистологија. ГИП Култура, Београд, 1990.
  33. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology – A Text and Atlas. Williams and Wilkins, Baltimore – Tokio, 1995.
  34. Николић ИР, Ранчић Г, Раденковић Г, Лачковић В, Тодоровић В, Митић Д. Ембриологија човека – текст и атлас. Дата Статус, Београд, 2007.
  35. Babic S, Sapunar D. Atlas of human embryology. Chronolab AG, Switzerland 1999.
  36. Трпицац Д. Ембриологија. Кућа штампе, Београд, 2001.
  37. Поповић С. Ембриологија човека. Дечије новине, Београд, 1990.
  38. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Appleton and Lange, Stanford, 1998.
  39. Анђелковић З, Сомер Љ, Петровић М, Аврамовић В, Миленкова Љ, Костовска Н, Петровић А. Хистолошка грађа органа. Бонафидес, Ниш, 2001.
  40. Fawset DW. A Textbook of Histology. Chapman and Hall, New York-Washington, 1997.
  41. Rubin E, Farber J. Pathology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
  42. Alberts B, Bray D, Lewoy J, Raff M, Roberts K and Watson JD. Molecular biology of the cell. Garland Publ, New York, 2002.
  43. Sternberg SS. Histology for Pathologists. Lippincot-Raven, Philadelphia-New York, 1996.

44. Taran FA, Brown HL, Stewart EA. Racial diversity in uterine leiomyoma clinical studies. *Fertil Steril*. 2009 Dec 5. [Epub ahead of print]
45. Barbieri RL, Speroff L. Leiomyoma uteri. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10:301-390
46. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10:207–220.
47. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers*. 2009;26(4):149-54
48. Isobe A, Takeda T, Wakabayashi A, Tsuiji K, Li B, Sakata M, Yaegashi N, Kimura T. Aldosterone stimulates the proliferation of uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol*. 2010 May;26(5):372-7.
49. Markowski DN, von Ahsen I, Nezhad MH, Wosniok W, Helmke BM, Bullerdiek J. HMGA2 and the p19Arf-TP53-CDKN1A axis: a delicate balance in the growth of uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010 Aug;49(8):661-8
50. Jiang Y, Suo G, Sadarangani A, Cowan B, Wang JY. Expression profiling of protein tyrosine kinases and their ligand activators in leiomyoma uteri. *Syst Biol Reprod Med*. 2010 Aug;56(4):318-26
51. Tsai FC, Liu WM, Pai MH, Hsieh MS, Lin JY, Chou CM. Downregulation of the integrin  $\alpha(v)$  signaling pathway in uterine leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(2):129-35. Epub 2010 Dec 9.
52. Thyberg J, Blomgren K, Hedin U and Dryjski M. Phenotypic modulation of smooth muscle cells during the formation of neointimal thickenings in the rat carotid after balloon injury: an electron-microscopic and stereological study. *Cell Tiss Res* 1995; 281:421-43
53. Norian JM, Malik M, Parker CY, Joseph D, Leppert PC, Segars JH, Catherino WH. Transforming growth factor beta3 regulates the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas. *Reprod Sci*. 2009 Dec;16(12):1153-64
54. Gao X, Yu L, Castro L, Moore AB, Hermon T, Bortner C, Sifre M, Dixon D. An endocrine-disrupting chemical, fenvalerate, induces cell cycle progression and collagen type I expression in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Toxicol Lett*. 2010 Jul 15;196(3):133-4

55. Hsieh YY, Chang CC, Wang YK, Hsu KH, Chen CP, Hsu CM, Tsai FJ. Insulin-like growth factors II exon 9 and E-cadherin-Pml I but not myeloperoxidase promoter-463, urokinase-ApaL I nor xeroderma pigmentosum polymorphisms are associated with higher susceptibility to leiomyoma. *Anticancer Res.* 2010 Jun;30(6):2203-8
56. Wilson E, Mai Q, Sudhir K, Weiss RH and Ives HE. Mechanical strain induces growth of vascular smooth muscle cells via autocrine action of PDGF. *J Cell Biol* 1993; 123:741-747.
57. Oyeniran C, Tanfin Z. MAPK14 cooperates with MAPK3/1 to regulate endothelin-1-mediated prostaglandin synthase 2 induction and survival in leiomyoma but not in normal myometrial cells. *Biol Reprod.* 2011 Mar;84(3):495-504. Epub 2010 Nov 17
58. Miller NF, Ludovici PP, Arbor A. On the origin and development of uterine fibroids. *M.J. Obstetrics and Gynaecology* 1955; 70: 720-740.
59. Draeger A, Graf AH, Staudach A, North A, Small JV. Smooth muscle differentiation in human myometrium and uterine leiomyoma. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-pathologie* 1993; 64 (1): 21-27.
60. Persaud V, Arjoon PD. Uterine leiomyoma: Incidence of degenerative change and a correlation of associated symptoms. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 432-445.
61. Sampson JA. The influence of myomata on the blood supply of the uterus with special reference to abnormal uterine bleeding. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 16-144.
62. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am J Surg* 1960; 26: 21-26.
63. CNGOF. Update of myoma management: guidelines for clinical practice - text of the guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Dec;40(8):953-61. Epub 2011 Nov 10. French.
64. Niro J, Panel P. Management of symptomatic fibroids: role of supracervical hysterectomy and laparoscopy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Dec;40(8):944-52. Epub 2011 Nov 9. Review. French
65. Weiss DB, Aldor A, Aboulafia Y. Erythrocytosis due to erythropoietin-producing uterine fibromyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 12: 358-361.

66. Bancroft JD and Gamble M. Theory and practice of histological techniques. 5th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, 2002.
67. Jones ML. Connective tissue and stains. In: Theory and Practice of Histological Techniques, Bancroft JD, Gamble M (eds), 5th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, 2002.
68. Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzouana G, Gillesen D and Gabbiani G. A monoclonal antibody against alpha smooth muscle actin. A new probe for smooth muscle differentiation. *J Cell Biol* 1986; 103: 2787-2796.
69. Mason DY, Cordell J and Brown M. Detection of cells in paraffin wax embedded tissue using antibodies against a peptide sequence from the CD3 antigen. *J Clin Pathol* 1989; 42:1194-1200.
70. Miller K. Metodologija imunohistohemijskog bojenja. Protokoli za citokeratin, dezmin, S-100, HMB45, LCA, CD3, CD20. Seminar, Beograd, 2002.
71. Horrak ER, Leek R, Klenk N, Le Jeune S, Smith K and Stuart N. Angiogenesis assessed by platelet endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastases and cancer. *Lancet* 1992; 340:1120-1124.
72. Civin CI, Strauss LC, Fackler MJ, Trischman TM, Wiley JM and Loken MR. Positive stem cell selection-basic science. *Prog Clin Biol Res* 1990; 333:387-402.
73. Parums DV, Cordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC and Mason DY. JC70. A new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990; 43:752-757.
74. Schlossman S. Leucocyte typing V. White Cell Differentiation Antigens. Oxford University Press, New York, 1995.
75. Thomas ML. The Leucocyte Common Antigen Family. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 339-369.
76. Fukuda M. Lysosomal membrane glycoproteins. Structure, biosynthesis and intracellular trafficking. *J Biol Chem* 1991; 266:21327-21330.

77. Holness CI and Simmons DL. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood* 1993; 81:1607-1613.
78. Battifora H. Assessment of antigen damage in immunohistochemistry. The vimentin internal control. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:669-671.
79. Heid HW, Moll I and Franke WW. Patterns of expression of trichocytic and epithelial cytokeratins in mammalian tissue. I. Human and bovine hair follicles. *Differentiation* 1988; 37:137-157.
80. Gabbiani G, Schmid E and Winter S. Vascular smooth muscle cells differ from other smooth muscle cells: predominance of vimentin filaments and a specific type actin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 103: 2787-2796.
81. Maresh MJ, Metcalfe MA, McPherson K, et al. The VALUE national hysterectomy study: description of the patients and their surgery. *BJOG*. 2002 Mar;109(3):302-12.
82. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 293(6543): 359-362.
83. Buttram VC, Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981;36(4):433–45.
84. Tinelli A, Hurst B, Hudelist G, Tsin DA, Stark M, Mettler L, Guido M, Malvasi A. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports. *Hum Reprod* 2012; 27(2):427-435.
85. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000;6(6):614–20.
86. Connolly G, Doyle M, Barrett T, et al. Fertility after abdominal myomectomy. *J Obstet Gynaecol*. 2000;20(4):418–20.
87. Sinclair D, Gaither K, Mason TC. Fertility outcomes following myomectomy in an urban hospital setting. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(10):1346–8.
88. Seracchioli R, Manuzzi L, Vianello F, et al. Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 2006;86(1):159–65.

89. Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, et al. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertil Steril*. 2004;82(1):154–9. quiz 265.
90. Paganeas E, Kier R, McCauley TR, McCarthy S. Submucosal uterine leiomyomas: diagnosis of prolapse into the cervix and vagina based on MRI imaging. *AJR*. 1992;159:555–58.
91. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine Leiomyomas: Histopathologic Features, MR Imaging Findings, Differential Diagnosis and Treatment. *Radiographics*. 1999;19:1179–97.
92. Roy C, Bierry G, El Ghali S, Buy X, Rossini A. Acute torsion of uterine leiomyoma: CT features. *Abdom Imaging*. 2005;30:120–3.
93. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, Kobayashi H, Fujii S, Konishi J. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics*. 1999;19:131–5.
94. Okizura H, Sugimura K, Takemori M, Obayashi C, Kitao M, Ishida T. MR detection of degenerating uterine leiomyomas. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17:760–6.
95. Lee WL, Chiu LM, Wang PH et al. Fever of unknown origin in the puerperium. A case report. *J Reprod Med*. 1998 Feb;43(2):149-52.
96. Falsetti L, Mazzani MD, Rubessa S, et al. Presurgical treatment of uterine fibroids by using gonadotropin-releasing hormone agonists. *Acta Eur Fertil*. 1992 Jan-Feb;23(1):29-32.
97. Vukovic I, Arsenijevic N, Lackovic V, Todorovic V. The origin and differentiation potential of smooth muscle cells in coronary atherosclerosis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(2): 123-128. 96
98. Miller NF, Ludovici PP, Arbor A. On the origin and development of uterine fibroids. *M.J. Obstetrics and Gynaecology* 1955; 70: 720-740.
99. Battifora H. Assessment of antigen damage in immunohistochemistry. The vimentin internal control. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:669-671.
100. Heid HW, Moll I and Franke WW. Patterns of expression of trichocytic and epithelial cytokeratins in mammalian tissue. I. Human and bovine hair follicles. *Differentiation* 1988; 37:137-157.

101. Gabbiani G, Schmid E and Winter S. Vascular smooth muscle cells differ from other smooth muscle cells: predominance of vimentin filaments and a specific type actin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 103: 2787-2796.
102. Skalli O, Ropraz P, Trzeciak A, Benzouana G, Gillesen D and Gabbiani G. A monoclonal antibody against alpha smooth muscle actin. A new probe for smooth muscle differentiation. *J Cell Biol* 1986; 103: 2787-2796.
103. Gallagher PJ. Blood vessels. In: *Histology for pathologists*, Stephen S. Sternberg (ed.), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; pp 763-786.
104. Otsuka H, Yoshida K, Kusano S, Okamura Y. Establishment of primary culture of cells derived from uterine leiomyoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1987;39(2):271-278.
105. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:392–401.
106. Koumas L, King AE, Critchley HO, Kelly RW, Phipps RP. Fibroblast heterogeneity: existence of functionally distinct Thy 1(+) and Thy 1(-) human female reproductive tract fibroblasts. *Am J Pathol* 2001;159:925–935.
107. Koumas L, Smith TJ, Feldon S, Blumberg N, Phipps RP. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol* 2003; 163:1291–1300.
108. Koumas L, Phipps RP. Differential COX localization and PG release in Thy-1(+) and Thy-1(-) human female reproductive tract fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283:C599–608.
109. Civin CI, Strauss LC, Fackler MJ, Trischman TM, Wiley JM and Loken MR. Positive stem cell selection-basic science. *Prog Clin Biol Res* 1990; 333:387-402.
110. Baglolle CJ, Ray DM, Bernstein SH, Feldon SE, Smith TJ, Sime PJ, Phipps RP. More than structural cells, fibroblasts create and orchestrate the tumor microenvironment. *Immunol Invest* 2006; 35:297–325.
111. Arsenijević S. Etiology of myomas. In: *Myomas – the benign uterine tumors*, Živanović A (ed), 1st edition. Medical Faculty University of Kragujevac, Kragujevac, 2000. pp 11-14. (In Serbian)