

Oskari Heikinheimo ja Hilary O.D. Critchley

Runsaiden kuukautisvuotojen molekulaariset ja solutason mekanismit

Joka kolmas nainen kärsii runsaista kuukautisvuodoista fertiili-ikänsä aikana. Runsa kuukautisvuoto lisää raudanpuutteen ja anemian riskiä ja heikentää merkittävästi elämänlaatua. Siten ymmärrys runsaiden kuukautisvuotojen (oire) mahdollisista eri etiologioista ja runsaiden kuukautisvuotojen diagnostiikka ja tehokas hoito on tärkeää. Useat kohdun rakenteelliset, ja ei-rakenteelliset syyt saattavat selittää runsaita kuukautisvuotoja. Maailman gynekologijärjestö FIGO on kymmenen viime vuoden aikana tarkentanut normaalin ja poikkeavan kuukautisvuodon määritelmiä ja esitellyt vuotohäiriön todennäköiseen etiologiaan perustuvan kohdun rakenteellisten ja ei-rakenteellisten syiden mukaisen PALM-COEIN-luokittelun. Runsaiden kuukautisvuotojen ensisijainen oireellinen hoito on lääkkeellinen. Vuotohäiriöiden systeeminen tai paikallinen hormonihoito estää merkittäväällä tavalla kohdun limakalvon syklistä kasvua ja vaikuttaa siten myös runsaita vuotoja selittäviin molekyyli- ja solutason tekijöihin.

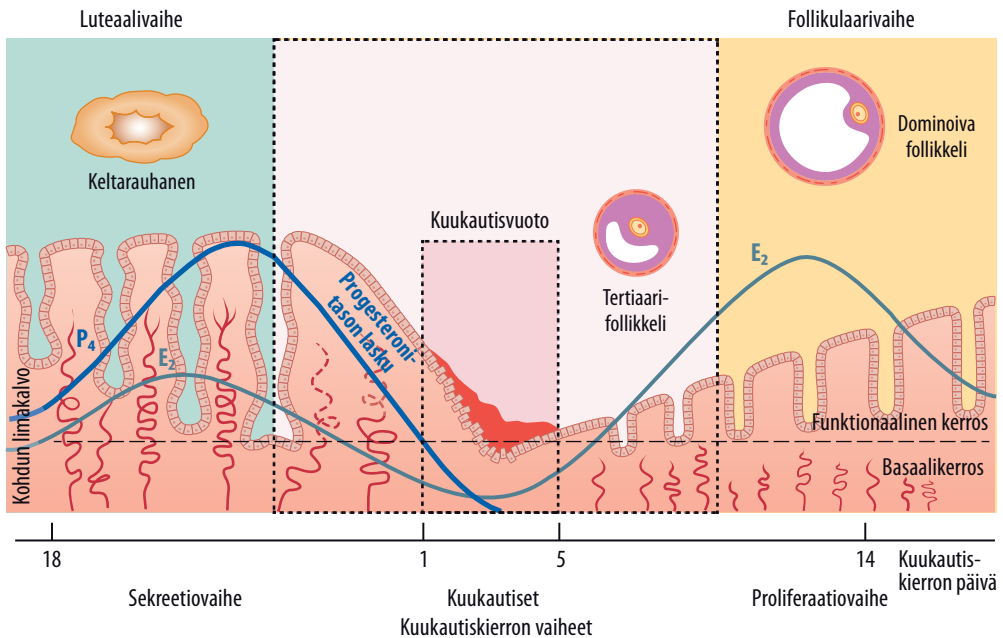
Runsaan kuukautisvuodon tavallisia rakenteellisia, kohtuperäisistä syitä ovat muun muassa kohdun sileälihaskasvaimiin, myoomiin liittyvät syyt. Ei-rakenteellisia syitä taas ovat kohdunlimakalvon poikkeavaan toimintaan, anovulaatioon tai hyytymisjärjestelmän häiriöihin liittyvät syyt. Runsaiden kuukautisvuotojen solu- ja molekyyli-tason merkittävimmäksi patogeneettiseksi mekanismiksi on osoittautunut kohdun limakalvon spiraaliarteriolien sileälihasseinämän puutteelliseksi jäänyt erilaistuminen sekä vajaasti toimivat spiraaliarteriolien supistumisen säätelymekanismit. Normaalin kuukautisvuodon säätelyyn liittyvä fysiologien tulehdusreaktio on korostunut runsaista kuukautisvuodoista kärsivillä potilailla. Myös kohdun limakalvon fibrinolyyttisten mekanismien on myös kuvattu häiriintyneen.

Kuukautisvuodon hormonaalinen säätely

Kohdun limakalvon, endometriumien tehtäviin kuuluu valmistautuminen hedelmöittyneen munasolun implantaatioon, raskauden ylläpito ja menstuaatio, jos raskaus ei ala. Munasarjan

kuukautiskierron eri vaiheissa syklisesti tuottamat steroidit estradioli ja progesteroni ovat tärkeimmät endometriumien kasvun ja erilaistumisen säätelyhormonit (1,2).

Kuukautiskierron kahden ensimmäisen viikon aikana kierron proliferaatiovaiheessa kohdun limakalvon funktionaalisen pintakerroksen epiteelin ja strooman solut jakautuvat estradiolin vaikutuksesta vilkkaasti, mikä johtaa kohdun limakalvon paksuuntumiseen. Estrogeeni aiheuttaa myös kohdun limakalvon verisuonten kehittymisen. Kierron keskivaiheilla tapahtuvan ovulaation jälkeen ovulointuneen munarakkulan granuloosisolut muuttuvat keltarauhashormonia, progesteronia erittäviksi luteaalisoluiksi. Ovulaation jälkeen, kuukautiskierron luteaali-vaiheessa, progesteroni aiheuttaa kohdun limakalvon sekretoiset muutokset – endometriumien strooman solut muuttavat muotoaan (ns. desidualisaatio), ja endometrium tuottaa progesteronin sääteliä proteiineja (muun muassa prolaktiini, insuliininkaltaisen kasvutekijän sitojaproteiini-1) ja glykokeenia. Endometriumien rauhasrakenteet muuttuvat poimuileviksi. Arteriolit muuttuvat luteaali-vaiheessa vaskulaaristen sileälihassolu-



KUVA 1. Kohdun limakalvon kasvu ja sen hormonaalinen säätely ennen kuukautisvuotoa ja sen jälkeen (4). E2 = estradioli, P4 = progesteroni.

jen ympäröimiksi, endometriumille tyypilliseksi spiraaliarterioleiksi (**KUVA 1**) (1,3).

Kuukautiskierron loppuvaiheessa endometriumilla on kaksi vaihtoehtoa. Jos raskaus on alkanut, tukee kehittyvän alkion erittämä istukagonadotropiini (hCG) -hormoni keltarauhasen toimintaa ja jatkuva progesteronieritystä ylläpitäen endometriumia. Jos raskaus ei ala, keltarauhasen toiminta lakkaa ja progesteronipitoisuus pienenee, mikä käynnistää kuukautisvuodon alkuun johtavat muutokset endometriumissa (4).

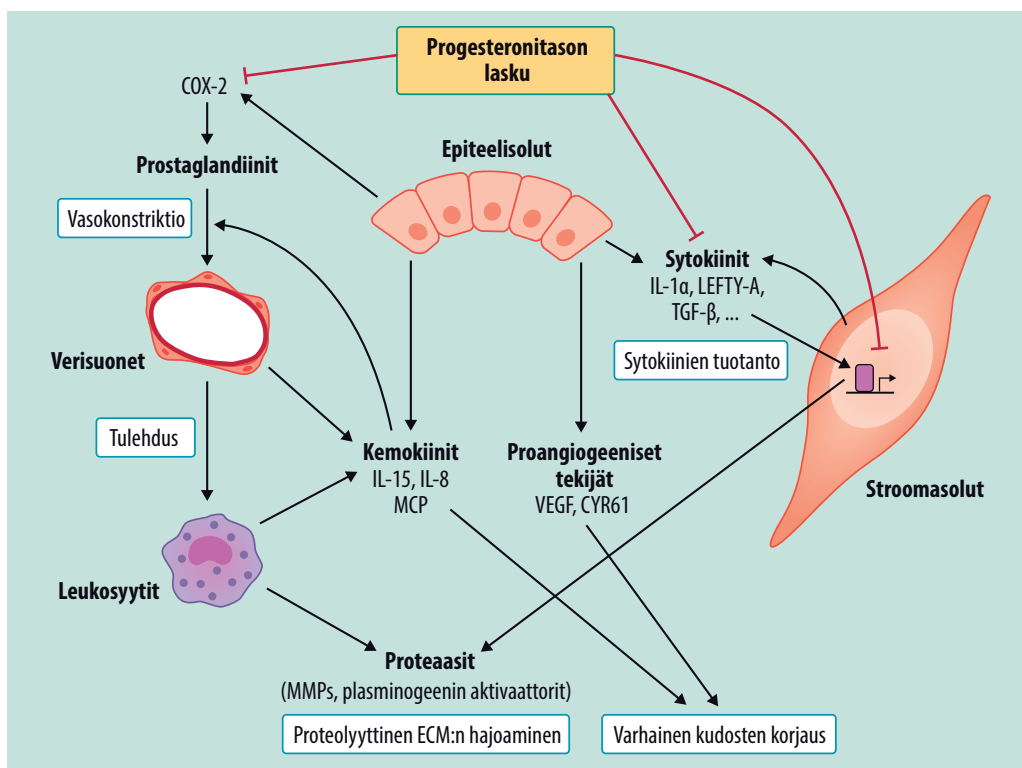
Iskemian – hypoksian – neovaskularisaatio

Kuukautisvuodon käynnistymisen ja rajoittamisen ja sen säätelyn hormonaalisten ja kudostason mekanismien ymmärtäminen on tärkeää poikkeavaa kuukautisvuotoa ja sen eri etiologioita syitä pohdittaessa. Kuukausittain vuotava endometrium voidaan myös nähdä toistuvan fysiologisen vaurio-regeneraatiokyklin aiheuttamana vuotavana haavana. Kuukautiskierron ja -vuotoja voi nykyään olla jopa yli 400 fertiili-ikäisen aikana. Kuukautisvuodon rajoittamiseen ja endometriumien regeneraatioon tar-

vitaan kohdun limakalvon spiraaliarterioleiden vasokonstriktio, tehokas hemostaasi ja vaurioituneen endometriumien regeneraatio (4).

Kuukautiskierron loppuvaiheessa tapahtuva keltarauhasen toiminnan loppuminen johtaa verenkierron progesteronitasojen pienemiseen. Progesteronivaikutuksen loppuminen endometriumissa käynnistää kuukautisvuodon alkamiseen johtavat mekanismit, erityisesti endometriumien spiraaliarterioleiden vasokonstriktion (**KUVA 1**). Vasokonstriktio johtaa endometriumien pinnallisen funktionaalisen kerroksen iskeemisiin muutoksiin ja rajoittaa vuodon määrää. Progesteronipitoisuuden pieneminen johtaa myös endometriumien tulehdusmuutoksiin – endometriumien leukosyyttimäärä suurenee, prostaglandiini (PG) -synteesi käynnistyy ja endometriumien strooman ja leukosyyttien metalloproteiinaasientsyymit (MMP) aktivoituvat (2,5,6). Nämä ajallisesti ja paikallisesti tarkkaan koordinoitavat muutokset johtavat kuukautisvuodon alkamiseen (**KUVA 2**).

Endometriumien iskemia ja siihen liittyvä hypoksia edistävät myös kuukautisvuodon päättymiseen, endometriumien funktionaalisen kerroksen re-epitelisaatioon ja neovaskularisaatioon johtavia muutoksia. Hypoksiassa



KUVA 2. Kuukautisvuodon käynnistymisen ja säätelyn molekyyli- ja solutason mekanisme (6).
MMP = metalloproteiinaasi, ECM = ekstrasellulaarimatriksi

indusoituva tekijä (HIF) ja sen stimuloima vaskulaaristen kasvutekijöiden (erityisesti endoteelikasvutekijä, VEGF) ekspresio ovat osoittautuneet tärkeiksi endometriumin regeneraatiassa (4). Kuukautisvuodon päätyttyä kohdun limakalvon kehitys jatkuu välittömästi uutena proliferaatiovaiheena ja valmistautumisena mahdollisen hedelmöittyneen alkioin implantaatioon.

Poikkeavan kuukautisvuodon eri mekanismit

Vuonna 2011 maailman gynekologijärjestön FIGOn esittelemät, normaalin ja poikkeavan kuukautisvuodon tarkennetut määritelmät ja vuotohäiriöiden todennäköisen etiologian mukainen jaottelu on otettu viime vuosina laajasti käyttöön vuotohäiriöiden diagnostiikassa ja luokittelussa sekä tutkimusten ja hoidon ohjaamisessa (7–9). Tässä PALM-COIEN-luokittelussa fertiili-ikäisten naisten kroonisten, kohdun limakalvon toimintaan liittyvät vuotohäiriöt (AUB-E), kohdun lihaskerroksen hyvänlaatuiset myoomat (AUB-L) sekä ovulaatiohäiriöt (AUB-O) lisäävät runsaiden kuukau-

joko rakenteelliseksi tai ei-rakenteelliseksi (**TAULUKKO**). FIGO on myös tarkentanut normaalin ja epänormaalin kuukautisvuodon määrittelyä vuodon frekvenssin, keston, säännöllisyyden ja määrän suhteen (8, 9).

Kuukautisvuodon määrä on pitkään luokiteltu runsaaksi, kun kuukausittaisen vuodon määrä ylittää 80 ml (10). Tuolloin anemian riski lisääntyy merkittävästi. Kuitenkin raudanpuutteen ja siihen liittyvän anemian riski on suurentunut myös silloin, kun kuukausittainen vuoto on edellä esitettyä niukempaa (11). Hankaan ja vain tutkimuskäyttöön sopivan vuodon määrän kvantitatiivisen mittauksen sijaan uusissa hoitosuosituksissa painotetaan runsaan kuukautisvuodon aiheuttamaa elämänlaatuhaaitta ja sen seurantaa validoitujen kyselyiden avulla objektiivisen mittaamisen sijaan (12,13). Poikkeavan vuodon eri etiologisista syistä erityisesti kohdun limakalvon toimintaan liittyvät vuotohäiriöt (AUB-E), kohdun lihaskerroksen hyvänlaatuiset myoomat (AUB-L) sekä ovulaatiohäiriöt (AUB-O) lisäävät runsaiden kuukau-

TAULUKKO. Kroonisen kohtuperäisen vuotohäiriön (abnormal uterine bleeding, AUB) etiologian mukainen PALM-COEIN-luokittelu (7–9).

Rakenteelliset (PALM) syyt		Ei-rakenteelliset (COEIN) syyt	
P	Polyyppi (AUB-P)	C	Koagulopatia (AUB-C)
A	Adenomyoosi (AUB-A)	O	Ovulaatiohäiriö (AUB-O)
L	Leiomyooma (AUB-L)	E	Endometriumien toimintaan liittyvä (AUB-E)
M	Syöpä/hyperplasia (AUB-M)	I	latrogeeninen (AUB-I)
		N	Toistaiseksi luokittelemattomat syyt (AUB-N)

tisvuotojen riskiä. Keskitymme nimenomaan näihin tavallisiin vuotohäiriöihin liittyviin runsaan kuukautisvuodon molekyyl- ja solutason mekanismeihin.

Endometriumien toimintaan liittyvä runsas vuoto (AUB-E)

Runsaan kuukautisvuodon etiologiana voidaan pitää endometriumien poikkeavaa toimintaa, kun muut rakenteelliset ja ei-rakenteelliset syyt on kohtuudella suljettu pois. Tyypillinen oire on säännölliseen kuukautiskiertoon liittyvä runsas ja pitkittynyt vuoto.

Kohdun limakalvon arteriolien supistumista säätelevien ja siten kuukautisvuodon määrää rajoittavien kudostason tekijöiden pitoisuuksien (muun muassa $\text{PGF2}\alpha/\text{PGE2}$ -suhde, PGF -reseptori sekä endoteliini) on todettu pienentyneen naisilla, joiden kuukautisvuoto on runsas (14,15). Lisäksi endometriumien spiraaliarterioleiden rakenne poikkeaa runsaista kuukautisvuodoista kärsivillä naisilla. Kohdun limakalvon arteriolit ovat heillä sekä laajempia, ja toisin kuin verrokkinaisilla, suonien seinämien endoteelissa on perisyttien peittämiä poikkeavia aukkoja (16). Endometriumien pro-angiogeenisten verisuonikasvutekijöiden (erityisesti VEGF) ja niiden reseptorien ekspressio on lisääntynyt, mikä selittää lisääntynyttä uudissuonimuodostusta ja poikkeavia verisuonia (3,16). Myös verisuonia ympäröivien sileälihassolujen erilaistumisen on raportoitu häiriintyneen potilailla, joiden kuukautisvuoto on runsas (17).

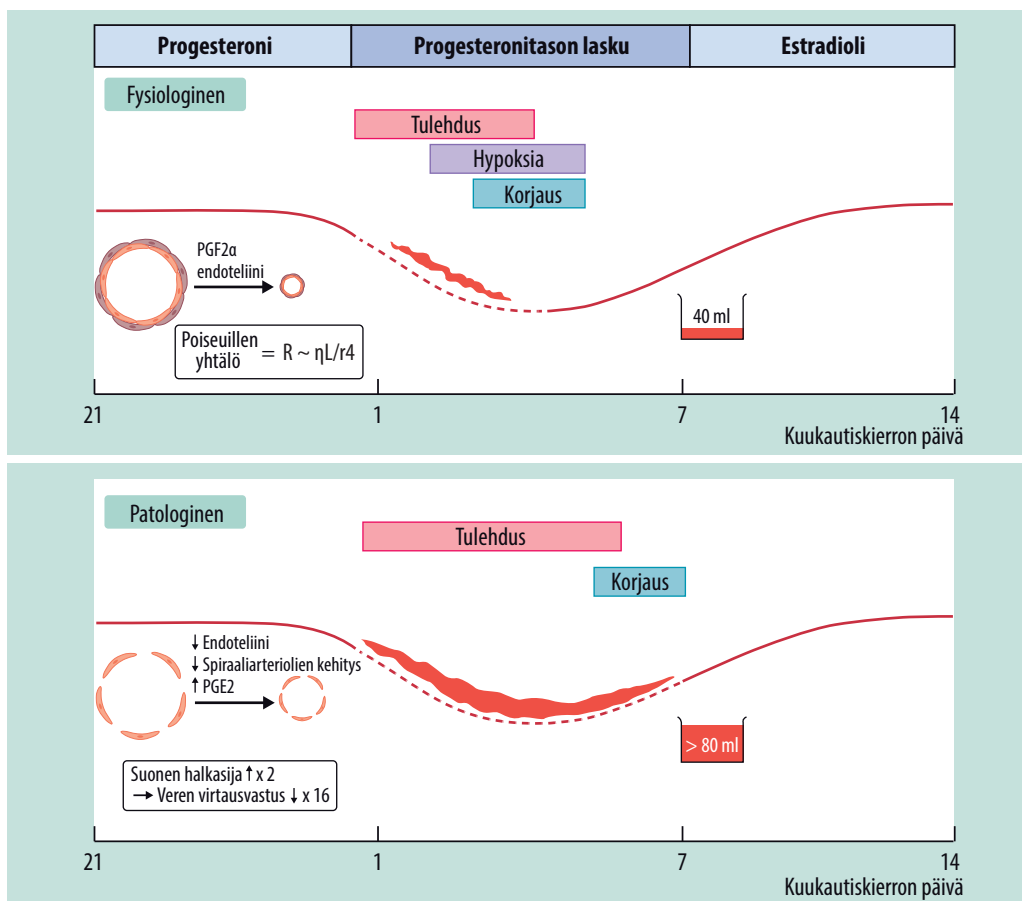
Endometriumperäisen runsaan kuukautisvuodon mekanismeina ajatellaan olevan endometriumien hauraiden ja laajentuneiden spiraaliarterioleiden puutteellinen supistuminen

(3). Suonen halkaisijan kasvaessa verisuonen virtausvastus pienenee eksponentiaalisesti (**KUVA 3**). Lopputuloksena on endometriumien lisääntynyt verenkierto (4). Tämä yhdistettynä suonien hauraampiin seinämiin johtaa lisääntyneeseen kuukautisvuodon määrään (4,18). Lisäksi endometriumien hypoksinen vaste jää puutteelliseksi, joten sen laukaisemat endometriumien regeneraatioon tarvittavat neoangiogeenesi ja endometriumien re-epitelisaatio viivästyvät runsaista kuukautisvuodoista kärsivillä potilailla. Myös endometriumien uudissuonet ovat heillä poikkeavia (**KUVA 3**).

Kohdun myoomiin liittyvä runsas vuoto (AUB-L)

Myoomat, kohdun hyvänlaatuiset sileälihaskasvaimet ovat hyvin tavallisia. Niitä arvellaan esiintyvän jopa yli puolella naisista 45 vuoden ikään mennessä (19). Osa myoomista aiheuttaa oireita ja hoidon tarvetta. Myooman tai myoomien sijainti kohdussa vaikuttaa merkittävästi oireiden laatuun ja verenvuotoriskiin. Kohtuonteloon pullistuvat tai välittömästi kohdun limakalvon alla sijaitsevat submukoottiset myoomat aiheuttavat tyypillisesti vuoto-oireita; usein runsaita kuukautisvuotoja. Myoomien (tai muiden kohdun lihasseinämän sairauksien kuten adenomyoosin) vuotohäiriöitä lisäävät vaikutukset välittyvät niiden endometriumvaikutusten kautta, itse myoomat vuotavat vain harvoin.

Myoomiin liittyvien vuotohäiriöiden taustalla saattaa olla useita eri mekanismeja (19,20). Erityisesti kohtuonteloon pullistuva, endometriumia painava myooma lisää endometriumien ja vuotavan kudoksen pinta-alaa. Samaan tapaan kuin endometriumperäisessä vuotohäi-



KUVA 3. Kohdun limakalvon spiraaliarterioiden rakenne ja supistumisen säätelymekanismit normaalitilanteessa (yläkuva) ja tilanteessa, jossa kuukautisvuoto on patologisen runsas (alakuva). Spiraaliarteriolioiden supistumisen säätelymekanismit toimivat puutteellisesti ja arteriolioiden seinämän rakenne on hauras ja läpimitta suurentunut, kun vuoto on patologisen runsas. Suonen lumenin laajentuminen johtaa nopeasti virtausvastuksen eksponentiaaliseen heikkenemiseen (4).

Poiseuillaen yhtälö kuvaa viskoosin nesteen virtausta suonessa (R = suonien virtausvastus, η = veren viskositeetti, L = suonien pituus, r = suonien halkaisija).

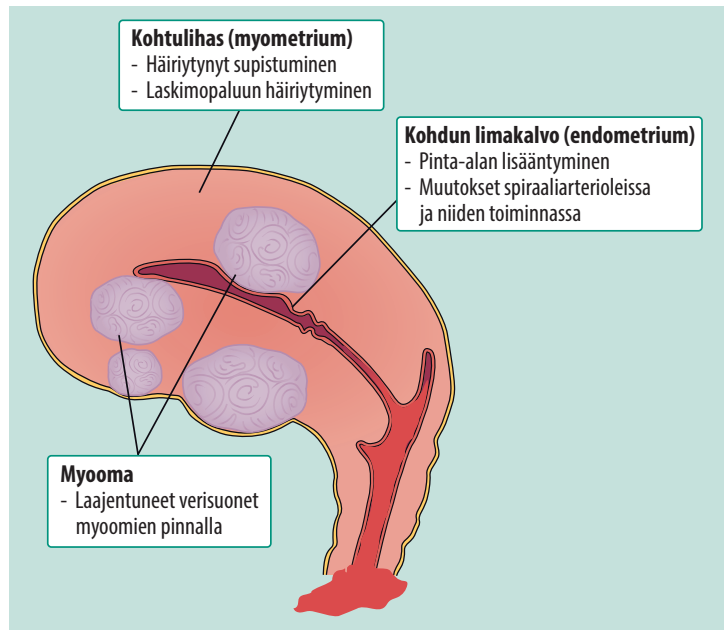
riössä, kohdun myoomiin on todettu liittyvän endometriumien lisääntynyt verisuonikasvutekijöiden ekspressio ja poikkeava uudissuonimuodostus (20,21). Kohdussa oleva myoomakudos saattaa vaikuttaa myös kohdun supistuvuuteen estämällä normaalia laskimopaluuta ja aiheuttaa kongestiota ja kohdun paineen nousua (KUVA 4).

Kohtulihaksen patologia johtaa siten osin samoihin, kohdunlimakalvoperäisiin vuotohäiriöihin, mutta näitä vaikutusmekanismeja ei tunneta. On tärkeä muistaa, että runsas vuoto saattaa olla myös myoomasta riippumatonta, endometriumien primaariseen toimintahäiriöön liittyvää vuotoa (KUVA 5).

Ovulaatiohäiriöön liittyvä runsas vuoto (AUB-O)

Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin kehittymättömyyteen tai toimintahäiriöön liittyvä ovulaatiohäiriö ja siihen liittyvät vuotohäiriöt ovat tavallisia fertiili-ikä- ja loppupäässä, ja monirakkulaisessa munasarjaoireyhtymässä (22). Tuoreen katsauksen mukaan noin neljäsosa kaikista teini-ikäisten vuotohäiriöistä selittyi ovulaatiohäiriöillä (23). Monirakkulaisen munasarjaoireyhtymän esiintyvyys fertiili-ikäisillä naisilla on noin 10–18 % (24). Ovulaatiohäiriöön liittyvä vuoto on tyypillisesti epäsäännöllinen ja pitkäkestoinen.

KUVA 4. Kohdun myoomiin liittyvän runsaan kuukautisvuodon mahdollisia molekyyl- ja solutason mekanismeja (19).



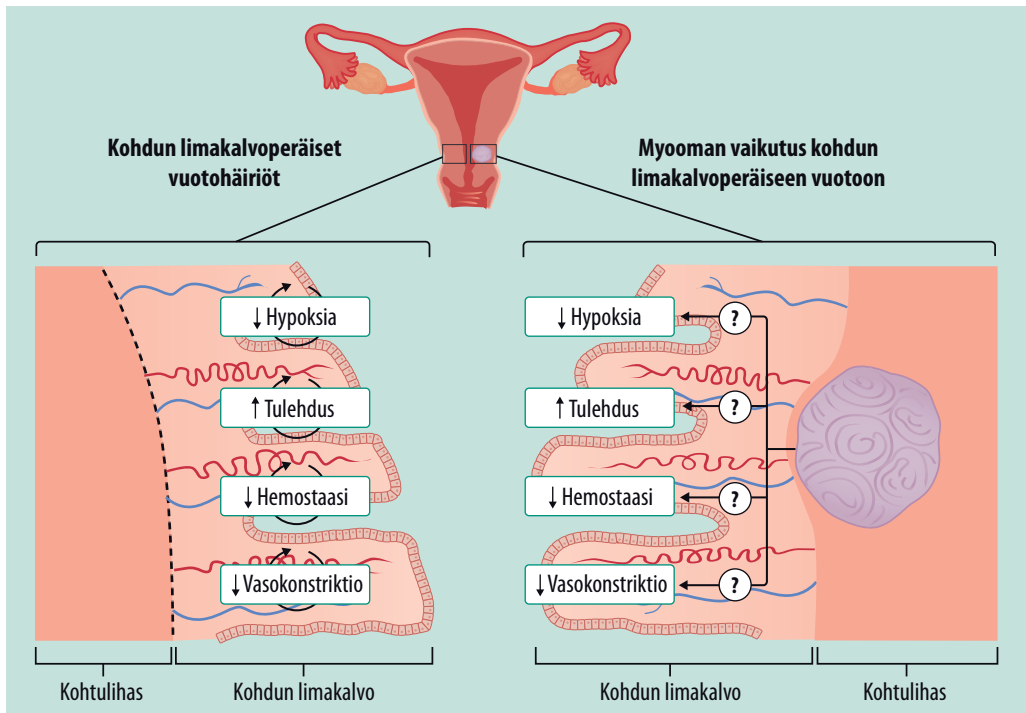
Endometriumien häiriintynyt toiminta ja vuotohäiriön patogeneesi voivat selittyä myös anovulaatiolla. Kun ovulaatiota ei tapahdu, munasarjaan ei kehity keltarauhasta ja endometriumien erilaistumiselle ja kuukautisvuodon käynnistymiselle tärkeä syklinen progesteroni-vaikutus puuttuu. Munasarjan erittämän estradiolin vaikutuksesta endometriumien proliferaatio pääsee jatkumaan esteettä (25). Endometriumien verisuonet ovat laajentuneita ja niiden ohuet seinämät hauraat (26). Estrogeeni stimuloi endometriumien strooman VEGF-eritystä, joka selittää osin poikkeavien verisuonten olemassaoloa. Myös vasodilataatiota aiheuttavan PGE:n suhde vasokonstriktiiviseen PGF2 α :aan on lisääntynyt (27). Vuoto käynnistyy paksuuntuneelta endometriumilta, ja mahdollisesta runsaudesta ja kestostaan huolimatta endometriumien funktionaalinen kerros ei syklisen progesteronivaikutuksen puuttuessa vuoda normaalisti pois.

Runsaan kuukautisvuodon hormonihoitoon mahdollisuudet ja solutason vaikutukset

Lääkkeellinen ja erityisesti hormonaalinen hoito on sekä suomalaisten että kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan runsaiden kuukau-

tisvuotojen ensisijainen hoito (12,13). Myös mahdollisen raudanpuutteen ja anemian hoito on tärkeää (12). Runsaan kuukautisvuodon hoito tulehduskipulääkkeillä tai fibrinolyysin estäjillä vähentää vuotoa vaikuttamalla tulehdus- ja fibrinolyttisiin mekanismeihin. Hormonihoitoa toteutetaan tavallisesti hormonaaliseen ehkäisyyn käytetyillä valmisteilla. Runsaiden kuukautisvuotojen hoito on kuitenkin myös 52 mg levonorgestreeliä sisältävän hormonikierukan sekä estradiolivaleraattia ja dienogestia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin hyväksytty käyttöaihe. Runsaiden vuotojen taustalla oleviin molekyyl- ja solutason patogeneettisiin mekanismeihin spesifisesti vaikuttavia lääkkeitä ei toistaiseksi ole kehitetty.

Hormonikierukka on runsaiden kuukautisvuotojen lääkkeellisistä hoidosta tehokkain (12). Kuukautisvuodon määrän väheneminen välittyy hormonikierukan paikallisen endometriumvaikutuksen kautta, ja munasarjan toiminta ja ovulatoriset kierrot jatkuvat valtaosalla käyttäjistä normaaleina (28). Hormonikierukan vaikutukset kohdun limakalvoon tunnetaan hyvin – endometriumien rauhaset ovat suppressoituneet, ja stroomassa nähdään voimakkaan progesteronivaikutuksen merkit (desidualisaatio). Kun endometriumien sekä estrogeeni- että progesteronireseptorien määrä on



KUVA 5. Kohdun limakalvoperäisen vuotohäiriön mekanismit (kuva vasemmalla), ja kohtulihaksessa oleva muutoksen (esimerkiksi myooma tai adenomyosi) vaikutus kohdun limakalvoperäiseen vuotoon (kuva oikealla) (18).

paikallisen progestiini vaikutuksen vaikutuksesta vähentynyt, ei kohdun limakalvo juuri reagoi munasarjan tuottamaan estrogeeniin (28,29). Hormonikierukan käytön alkuvaiheessa endometrium verisuonten on raportoitu laajentuneen ja kokonaispinta-alan suurentuneen (29). Kuitenkin hormonikierukan pitkäaikaisen käytön vaikutuksia endometrium verisuoniin ja niiden toimintaan ei juuri tunneta. Hormonikierukan avulla vuodon määrä kuitenkin vähennee 70–95 % (12).

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö estää aivolisäkkeen gonadotropiinieritystä ja siten jarruttaa merkittävästi munasarjan toimintaa ja estää munarakkuloiden kypsymisen ja ovulaation. Yhdistelmäehkäisyyn käytön aikana hormonivaikutukset endometriumilla johtuvatkin ennen kaikkea yhdistelmäehkäisyvalmisteen sisältämistä estrogeenista ja progestiinista. Yhdessä jatkuvasti annettuna kohdun limakalvo jää ohueksi ja vuoto vähenee. Luonnollinen estrogeeni stimuloi endometrium proliferaatiota vähemmän kuin synteettinen etinyyli-estradioli (30). Siten luonnollista estrogeenia

sisältävät yhdistelmävalmisteet ovat käyttökelpoisia runsaita kuukautisvuotoja hoidettaessa (30). Yksivaiheisia yhdistelmävalmisteita voidaan käyttää pitkän syklin hoidossa ja pitää taukoja vain harvoin. Näin myös vuotopäivien määrä vähenee tehokkaasti.

Kohdun myoomiin liittyvien runsaiden kuukautisvuotojen hoitoon tarkoitettu GnRH:n antagonistin relugoliksiin, luonnollisen estradiolin ja progestiinin (noretisteroniasetaatti) yhdistelmävalmiste on ollut Suomen markkinoilla vuodesta 2023 alkaen. GnRH:n antagonistista jarruttaa aivolisäkkeen gonadotropiinieritystä ja johtaa munasarjan toiminnan estymiseen. Tällöin endometrium proliferaatiota ei tapahdu, ja myooman tai myoomien koko voi pienentyä. Valmisteen sisältämä estradioli estää mahdolliset vaihdevuosisoireet ja yhdessä progestiinin kanssa varmistaa kohdun limakalvon terveyden (31).

Ovulaatiohäiriöön liittyvää epäsäännöllistä vuotoa voidaan hoitaa syklisesti annetuilla (tyypillisesti kierron 15.–24. päivinä) synteettisillä progestiineilla. Tällöin eksogeenisella

Ydinasiat

- ▶ Joka kolmas nainen kärsii fertiili-ikänsä aikana runsaista kuukautisvuodoista, jotka lisäävät raudanpuutteen ja anemian riskiä.
- ▶ Runsaiden kuukautisvuotojen tärkeäksi patogeneettiseksi mekanismiksi on osoittautunut endometriumin spiraalieriteriolien sileälihasseinämän puutteellinen erilaistuminen ja niiden vajaasti toimivat supistumisen säätelymekanismit.
- ▶ Runsaiden kuukautisvuotojen diagnostiikka, luokittelu ja erityisesti hormonaalisten hoitojen kehittyminen on parantanut konservatiivisen hoidon mahdollisuuksia ja vähentänyt merkittävästi kirurgisten toimenpiteiden tarvetta.

progestiinilla paikataan puuttuvaa, syklistä endogeenista progesteronivaikutusta. Vuodon ajoitus saadaan näin hallintaan, mutta syklinen progestiini ei toimi raskaudenehkäisynä. Säännöllisyydestä huolimatta vuoto saattaa hoidettunakin olla runsas ja selittyä endometriumin molekyyli- ja solutason häiriintyneellä toiminnalla, kuten verisuonimuutoksilla. Ovulaatiohäiriöihin liittyviä runsaita kuukautisvuotoja tulee hoitaa Käypä hoito -suosituksen linjausten mukaan (12).

Lopuksi

Käsityksemme runsaan vuodon etiologisista syistä, patogeneettisistä mekanismeista ja merkityksestä naisten elämänlaatuun ja yleiseen terveyteen on lisääntynyt merkittävästi. Vuotohäiriöiden ja runsaiden kuukautisvuotojen diagnostiikka, luokittelu ja lääkkeellisten hoitojen, erityisesti hormonaalisten hoitojen määrätietoinen kehittäminen viime vuosikymmeninä on parantanut hoitomahdollisuuksia merkittävästi. Ilahduttavasti Suomessa ja useassa muussa maassa tämä on myös merkittävästi vähentänyt vuotohäiriöiden takia tehtäviä kirurgisia toimenpiteitä ja kohdunpoistoleikkauksia. ■

OSKARI HEIKINHEIMO, professori, ylilääkäri
Naistenklinikka, Helsingin yliopisto ja HUS

HILARY O.D. CRITCHLEY, professor of reproductive medicine
Centre for Reproductive Health within the Institute for Regeneration and Repair
University of Edinburgh, Edinburgh, UK

TEEMAN TOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Oskari Heikinheimo: Apuraha (Bayer AG), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer AG, Gedeon Richter, Medafcon Oy, Orion, Roche), luottamustoimet: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Endometriosis guideline development ryhmän jäsen), hankkeet (Käypä hoito -työryhmän puheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus OHeikinheimo Consulting Oy)

Hilary O.D. Critchley: Terveystieteiden ohjaukseen pyrkivät hankkeet: (Scottish Government: Member of Women's Health Group: Menopause and Menstrual Health & Endometriosis Sub Group 2020-2021)

KIRJALLISUUTTA

1. Tapanainen J, Heikinheimo O. Kuukautiskierron hormonaalinen säätely. Kirjassa: Tapanainen J, Heikinheimo O, Mälikallio K, toim. Naistentaudit ja synnytys. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019, s. 23–43.
2. Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335:42–51.
3. Middelkoop MA, Don EE, Hehenkamp WJK, ym. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Hum Reprod Update* 2023;29:457–85.
4. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, ym. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev* 2020;100:1149–79.
5. Critchley HO, Jones RL, Lea RG, ym. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:240–8.
6. Henriet P, Gaide Chevonnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358:197–207.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, ym. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.
8. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, ym. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:393–408.
9. Aaltonen R. Gynekologisten vuotohäiriöiden nykytermistö ja -luokittelu pyrkii selkeyteen ja auttaa potilaan tutkimisessa. *Duodecim* 2020;136:2273–9.
10. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, ym. Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta Med Scand* 1966;180:639–50.
11. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, ym. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1224–9.
12. Runsaat kuukautisvuodot. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 (viitattu 14.8.2024). www.kaypahoito.fi.
13. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Lontoo: National institute for health and care excellence (NICE) 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng88.
14. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, ym. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:434–42.
15. Marsh MM, Malakooti N, Taylor NH, ym. Endothelin and neutral endopeptidase in the endometrium of women with menorrhagia. *Hum Reprod* 1997;12:2036–40.
16. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E, ym. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia. *Fertil Steril* 2007;88:691–7.
17. Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, ym. Altered vascular smooth muscle cell differentiation in the endometrial vasculature in menorrhagia. *Hum Reprod* 2014;29:1884–94.
18. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, ym. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:290–308.
19. Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F, ym. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2024;122:20–30.
20. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, ym. Endometrial angiogenesis of abnormal uterine bleeding and infertility in patients with uterine fibroids—a systematic review. *Int J Mol Sci* 2023;24:7011.
21. Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, ym. Uterine fibroids (leiomyomata) and heavy menstrual bleeding. *Front Reprod Health* 2022;4:818243.
22. Munro MG, Balen AH, Cho SH, ym. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynecol Obstet* 2022;159:1–20.
23. Hall EM, Ravelo AE, Aronoff SC, ym. Systematic review and meta-analysis of the etiology of heavy menstrual bleeding in 2,770 adolescent females. *BMC Womens Health* 2024;24:136.
24. Morin-Papunen L, Piltunen T, Munasarjojen monirakkulatauti, metabolinen oireyhtymä ja sepevaltimotauririski. *Duodecim* 2018;164:240–7.
25. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993;269:1823–8.
26. Fraser IS, Hickey M, Song J-Y. A comparison of mechanisms underlying disturbances of bleeding caused by spontaneous dysfunctional uterine bleeding or hormonal contraception. *Hum Reprod* 1996;11:165–78.
27. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 2002;8:60–7.
28. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med* 2001;19:355–63.
29. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception* 2007;75:93–8.
30. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, ym. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:258–69.
31. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, ym. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med* 2021;384:630–42.