

Bölüm 34

ANORMAL UTERİN KANAMA VE YÖNETİMİ

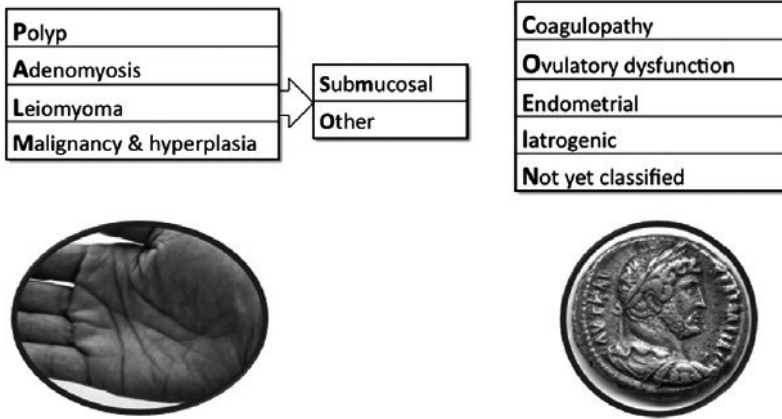
Didem ALKAŞ YAĞINÇ¹

GİRİŞ

Tarihsel süreçte, ilk kez Barer ve Fowler tarafından miktar olarak >80 ml ölçülen anormal uterin kanamayı tanımlamak için pek çok ifade kullanılmıştır. Anormal uterin kanama, menoraji, metroraji, disfonksiyonel uterin kanama, hipermenore gibi kavramlar birbirinin yerine kullanılmış ve ülkeler arasında farklı yorumlanmıştır. Kavramlar daha çok yerini, ağır menstruel kanama, uzamış adet kanaması ve adet ortası kanama gibi anlaşılması kolay tanımlamalara bırakmıştır (1).

1935 yılında tanımlanan disfonksiyonel uterin kanama süreç içerisinde menoraji, metroraji, hipo veya hipermenore gibi anlaşılması güç kavramlara evrilmiştir. FIGO' nun (International Federation of

Gynecology and Obstetrics) menstürel bozukluk çalışma grupları tarafından kavramlar yeniden şekillendirilmiştir. Sıklığı 24 günden kısa ya da 38 günden az, 8 günden uzun süren, 80 ml den fazla kanama olması halinde anormal uterin kanamadan söz edebiliriz (2).

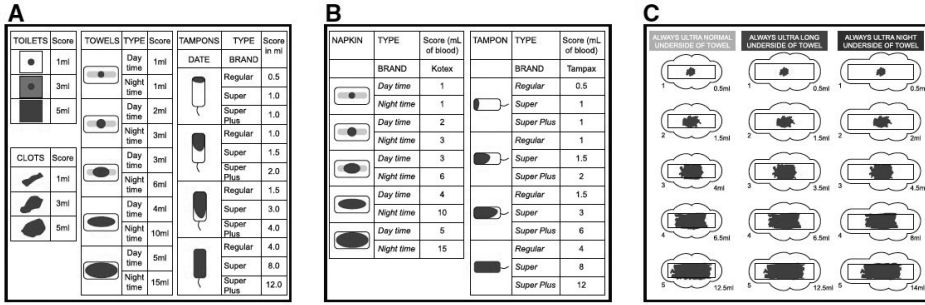


Şekil 1: PALM-COEIN (Kaynak: 3)

¹ Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, didem.alkas@gmail.com,

Anormal uterin kanama, kadınların fiziksel, sosyal, ruhsal sağlıklarını bozan, yaşam kalitelerini düşüren aşırı kan kaybı olarak tanımlanabilir. İlk olarak 2007 yılında FIGO tarafından sınıflandırılmış ve 2011 yılına kadar revize edilmeye devam edilmiştir. 2011 yılında PALM-COEIN akronimi klasik kitaplarda yerini almıştır (3,4).

Ağır menstürel kanama NICE (National Institute for Health and Care Excellence) tarafından, kadının fiziksel, ruhsal, sosyal ve maddi yönden yaşam kalitesini etkileyen kan kaybı olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 2: Piktogram (PBAC-Pictorial Blood Assessment Chart) (Kaynak: 5)

Reproduktif çağdaki kadınların %30' unu etkileyen bir durumdur. Kanama miktarının ölçülmesinde bir standardizasyon tekniği olmalıdır. Çünkü objektif kriterler ile sorgulanmadığında hastadan hastaya kanama miktarı değişkenlik gösterebilir. Geleneksel olarak bu kanama miktarını ölçmek için alkalin hematin testi kullanılmıştır. Bu teste göre bir siklusta 80 ml ve üzeri kanama anormal, ağır menstürel kanama olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu yöntem sadece araştırma merkezlerinde uygulanabilir. Günlük pratikte kullanımı zordur. Bu nedenle kanama miktarı standardizasyonu için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Şuan kullanımda olan piktogramlar hastanın sorgulanması sırasında objektif olmayı sağlamaktadır (5).

2013' te yayınlanan ACOG önerilerine göre akut anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda tam kan sayımı, kan grubu ve cross match, bhcg, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, tiroid stimulan hormon, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Aynı zamanda adolesan grupta koagülasyon bozuklukları ekartasyonu açısından von Willebrand faktör, ristosetin kofaktör, faktör 8 düzeyleri de çalışılmalıdır (6).

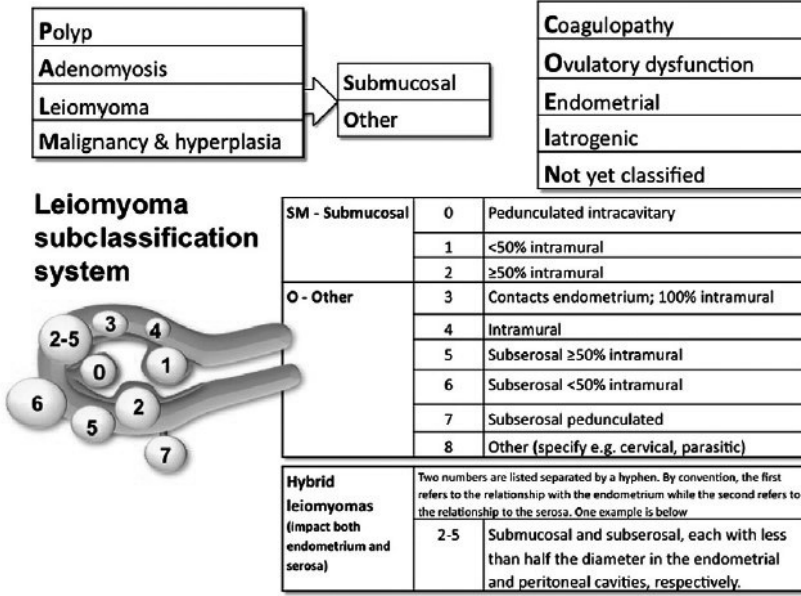
Kan prolaktin düzeyi ya da galaktorenin menstürel düzensizliklere neden olduğu bilinmektedir. 2007 yılında yapılan bir çalışmaya göre tanı konmamış anormal uterin kanama ile başvuran hastaların %61' inde hiperprolaktinemi ve bunların % 46' sında galaktore tespit edilmiştir. Ancak galaktore ve hiperprolaktinemi ile kanama paterni arasında istatistiki anlam bulunmamıştır. Kanama paternine etkisi net olmasa da anormal uterin kanaması olan hastalarda istenilecek tetkikler arasında prolaktin düzeyi de önerilmektedir (7).

Endometrial polipler kavitede stromal ve glandüler dokunun aşırı uyarımı sonucu olduğu düşünülen multifaktöriyel patolojilerdir. Aşırı aromataz aktivitesi de etiyolojide suçlanmaktadır. Premenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron seviyesinin düşüşü ve sıklık hormon değişimlerine aşırı duyarlılık nedeni ile oluşması muhtemeldir. Anormal uterin kanamaların %10-15'inin sebebidir. Transvajinal usg sırasında saptanma olasılığı %12 civarındadır. Salin infüzyon sonografi tanısını kolaylaştırır. Çoğunluğu benignidir. Tedavisinde altın standart yöntem histeroskopik polip eksizyonudur (8).

2007 yılında yapılan bir derlemeye göre anormal uterin kanama ile başvuran hastaların %46.6' sında intrauterin anormallikler (polip,myom vs) izlenmiştir. Bu nedenle güvenli ve düşük riskli olması nedeni ile tanısız histeroskopinin anormal uterin kanama ile kliniğe başvuran hastalarda kullanılması uygundur (9).

Adenomyozis FIGO' nun PALM-COEN sınıflamasında yapısal patolojiler arasında tanı ve tedavisi güç olan bir durumdur. Anormal uterin kanama, ağrı ve subfertilite başvuru şikayetleri arasında olabilir. Tanısında ultrasonografi ve MR görüntüleme yapılabilir. Net olmayan diagnostik kriterleri nedeni ile prevelans da tartışmalıdır. Histerektomi sonrası yapılan incelemelerde prevelans %2-35 aralığında bulunmuştur. Erken menarş, uzun östrojen maruziyeti, multiparite, obezite risk faktörleri arasındadır. Myometriyum içinde büyüyen glandüler yapının endomyometriyal bileşkeyi bozması ile oluşur. Hastanın şikayetlerine göre tedavisinde NSAİ ajanlar, OKS ve levonorgesterelli RİA denenebileceği gibi, cerrahi olarak eksizyonel prosedürler ve fertilite arzusu olmayan grupta histerektomi yapılabilir (10).

Leiomyomlar anormal uterin kanama ile başvuran premenopozal kadınların üçte birinde izlenmektedir. Özellikle submukozal (FIGO 0,1,2,3) tipte olanlar endometrial kavite yüzey alanını arttırması, uterin vaskülarizasyon ve kontraktilitenin artması nedenleri ile anormal uterin kanamaya neden olur. Geişiminde anjiyogenik faktörler, matriks metalloproteinazlar (MMPs), vasküler endotelial faktör (VEGF), endotelial büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) suçlanmaktadır. Histeroskopik myomektomi altın standarttır.



Şekil 3: FIGO miyom sınıflaması (Kaynak: 3)

Kaviteyi distorsiyone ederek, anormal uterin kanamaya neden olan intramural myomlarda da myomektomi önerilmektedir. Tip 0 miyomlarda histeroskopik morselatör kullanılabilir ancak Tip 2 olanlarda bipolar rezektoskop tercih edilmelidir (11,12).

Anormal uterin kanamaya yol açan miyomların medikal tedavisi tartışmalıdır. GnRH agonistleri tedavide kullanılabilir ancak yan etki profilleri nedeni ile tartışmalıdır. Bir başka ajan ise selektif progesteron reseptör modülatörü olan ulipristal asetattır. Literatürde, günlük 5 mg 3 ay boyunca kullanıldığında amenoreye yol açtığı ve bu sayede miyomun yol açtığı anormal uterin kanama nedeni ile gelişen aneminin düzeldiği, aynı zamanda cerrahi öncesi miyom boyutunun küçüldüğü ve yine bu sayede miyomektonin kolaylaştığı olgular mevcuttur. Ancak henüz ulipristal asetat ülkemizde bu amaçla kullanımda değildir (13)

Miyomların medikal tedavisinde denenen bir başka ajan bir GnRH antagonisti olan Elagolix' tir. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada 300 mg günde iki kez add back terapi ile kullanılan elagolixin miyomların yol açtığı anormal uterin kanama tedavisinde endike olduğu ancak henüz faz çalışmalarının devam ettiği bildirilmiştir (14).

TEDAVİ

Mayo klinik tarafından 2019' da klinisyenler için yayınlanan bir derlemede, akut kanamalarda tedavi protokolünde, konjuge östrojen 25 mg iv olarak 4-6 saatte bir antiemetiklerle kombine, ≥ 30 μg monofazik östrojen içeren oral kontraseptif ajan 8 saatte bir 7 gün sonrasında günde bir kez, medroksiprogesteron asetat 20 mg/gün ya da noretidron 20 mg günde 3 kez 7 gün, traneksamik asit 10 mg/kg iv (her bir doz maksimum 600 mg) ya da 1.5 g oral olarak 8 saatte bir 5 gün verilebilir. Kronik kanama tedavisinde ise ibuprofen 600 mg 6 saatte bir ya da 800 mg 8 saatte bir, naproksen 500 mg ilk olarak sonrasında 3-5 saat sonra 250-500 mg olacak şekilde 12 saatte bir, mefenemik asit 500 mg 8 saatte bir verilebilir. Yine kronik kanamalarda ≥ 30 μg monofazik östrojen içeren oks ajanları kullanılabilir gibi, medroksiprogesteron 5-10 mg/gün ya da 5-10 noreditron kullanılabilir. Günlük ilaç kullanımı istemeyen hasta gruplarında 3 ayda bir 150 mg depo medroksiprogesteron im ya da levonorgesterelli rahim içi araç uygulanabilir (15).

Campos ve arkadaşları tarafından yapılan bir levonorgesterel çalışmasında, uygulama sonrası hastalar 1,3,6,12. aylarda muayene edilmiş, serum demir, ferritin ve hemoglobin düzeyleri incelenerek, kan kaybı tablosunda aylık kanama miktarlarını işaretlemeleri istenmiştir. 12. aya gelindiğinde kadınların %70' inin amenoreik olduğu görülmüş ve resimli kan kaybı değerlendirme tablosu skorunun (PBAC-Pictorial Blood Assesment Chart) istatistiki olarak anlamlı düştüğünü görmüşlerdir (16).

Anormal uterin kanama tedavisinde bir başka yöntem de uterin arter embolizasyonudur. Akut ve yoğun kanamalarda tercih sebebi olabilir. Özellikle oral kontraseptif ajanların kontraendike olduğu venöz tromboemboli nedeni ile antikoagüan kullanan grupta denenebilir. 2021 yılında Wattamwar ve arkadaşları tarafından yayınlanan 24 olguluk bir çalışmada, uterin arter embolizasyonunun hastaların %83' ünde kısa vadede etkili olduğu ortaya konulmuştur (17).

Menstruasyon sonrası spotting tarzda anormal uterin kanama tarifleyen hastada akla gelmesi gereken bir diğer patoloji sezaryen skar defektidir. Uterin niş ya da istmosel olarak da tanımlanabilir. Sıklığı farklı çalışmalarda %19.4' den %88' e kadar değişen bir aralıktadır. Artan sezaryen seksiyon ile görülme sıklığı giderek artmaktadır. İlk olarak histerektomi materyalinde tariflenen istmoselin, geçirilmiş sezaryenler, retrovert uterus, uterin kapama teknikleri ve kullanılan sütür materyalleri nedeni ile geliştiği düşünülmektedir. Salin infüzyon sonografi ile tanısı konulan olgularda hastanın beklentisine göre, histeroskopik olarak istmosel tavan ve tabanının rezeke edilmesi, istmosel alanının ablasyonu, laparoskopik veya vajinal yolla defektin çıkarılarak yeniden onarılması teknikleri ile düzeltilme cerrahileri yapılabilir (18).

ACOG' a göre anormal uterin kanamanın ovulatuar disfonksiyon basamağı, 13-18 yaş aralığında endometrial kanserlerin 100000 de 0.2 görülmesi nedeni ile düşük risk grubunda kabul edilir ve medikal tedavi tercih edilir. Yine 19-39 yaş aralığında endometrial kanser riski %1.6 civarındadır. Bu nedenle risk grubunda olan hastalar hariç medikal tedavi önceliklidir. 40 yaşından menopoza kadar olan dönemde hastanın fertilitate arzusu yok ise cerrahi tedaviler de denenebilir (Kanıt B). Bu grupta malignite ihtimali düşünülmelidir. OKS ve levonorgesterelli ria kullanımı tüm yaş gruplarında kanıt B düzeyindedir. Başarısız medikal tedavide ileri inceleme, histeroskopi önerilir. Endometrial ablasyon birinci basamak tedavide önerilmez (Kanıt C) (19).

Hollanda' da 26 merkezde yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada; levonorgesterelli rahim içi araç ve endometrial ablasyon pigtogram ölçüm kriteri kullanılarak karşılaştırılmış, her ikisinin de anormal uterin kanamayı azalttığı görülmüştür. Kan kaybında endometrial ablasyonun istatistiki anlamı gösterilebilse de, levonorgesterel grubuna üstünlüğü gösterilememiştir. Hastaların memnuniyeti ve yaşam kalitelerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Levonorgesterel ile tedavi edilen grupta ek tedavilere ihtiyaç olabilir ancak geri dönüşümlü ve daha az invaziv oluşu nedeni ile tercih sebebi olabilir (20).

2019'da yayınlanan bir Cochrane derlemesine göre 6 ay oral kontraseptif kullanımının plasebo kullanan gruba kıyasla ağır menstürel kanamayı %12' den % 77' ye kadar azalttığı görülmektedir. Ancak diğer medikal seçenekler ile karşılaştırıldığında, levonorgesterelli rahim için aracın daha yararlı olduğu izlenmektedir. Sınırlı veriler oral kontraseptifler ile vajinal kontraseptif halkaların etkisinin benzer olduğunu göstermiştir. Kombine oral kontraseptifler ile non steroid anti inflamatuvar ajanlar ve uzun dönem progesterin kullanımının karşılaştırılması ile ilgili veriler sınırlıdır (21).

Antifibrinolitik tedavinin (traneksamik asit) plasebo, nsaii ajanlar ve luteal progesterinler ile karşılaştırıldığında faydalı olduğu ancak levonorgesterelli rahim içi araç kadar efektif olmadığı ortaya konulmuştur. Tromboemboli riskini arttırdığına dair data sınırlıdır (22).

Prepubertal kızlarda oluşabilecek vajinal kanamalarda, öncelikle doğru anamnez, fizik muayene, ultrason değerlendirmesi yapılmalı. Puberte prekoks değerlendirmesi ile beraber, vulvovajinitler, genital yaralanmalar, malignite ve yabancı cisim ayırıcı tanıda bulunmalıdır. Şüpheli durumda özellikle yabancı cisim değerlendirmesi açısından anestezi eşliğinde vajinoskopi yapılabilir (23).

Adolesan grupta menarş sonrası 2-3 yıl düzensiz sikluslar görülebilir. Ancak devam eden anormal uterin kanamalar tedavi gerektirir. Adolesan grupta ayırıcı

tanıda mutlaka gebelik, yabancı cisim, travma ve pelvik enflamatuvar hastalıklar ekarte edilmelidir. FIGO sınıflamasına göre adolesanlarda yapısal olmayan anomaliler (koagülopatiler, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial patolojiler, iatrojenik ve klasife edilemeyenler) daha sıklıkla izlenmektedir. Hastaların fertilitesi de göz önünde bulundurulduğunda hormonal ve nonhormonal terapilerle tedavi uygundur. Akut kanamayı takiben 30-50 µg etinil östrodiol içeren monofazik oral kontraseptifler 6-8 saat ara ile kanama kesilinceye kadar devam edilebilir. Akabinde doz 2×1 ve 1×1 günlük olmak üzere düzenlenir. Durdurulamayan kanamalarda 25 mg konjuge östrojen 4-6 saat ara ile verilebilir. Östrojen kontraendikasyonu olması halinde medroksiprogesteron 10-20 mg 6-12 saatte bir ya da noretidron asetat 5-10 mg 6 saatte bir verilebilir. Bu grupta olası düşük serum demir düzeyleri de göz önünde bulundurularak destek tedaviler verilmesi gereklidir. 60-120 mg oral demir tedavisi uygundur. Adolesanlarda anormal uterin kanama yönetiminde traneksamik asit de bir başka seçenektir. Tromboz riskinin artışı nedeni ile oks ile birlikte kullanımı önerilmez. Yine vasopressinin sentetik bir analogu olan desmopressin de platelet adezyonu, von Willebrand faktör ve faktör 8' in artırılması için kullanılabilir. Yüksek doz östrojenin bulantı ve kusmaya yol açabileceği göz önünde bulundurularak antiemetikler de tedaviye eklenmelidir (24,25).

Perimenopozal ve postmenopozal hastalarda tüm jinekolojik problemlerin %70' ini anormal uterin kanamalar oluşturur. Hastaların yaşam kalitesini bozması nedeni ile tedavi gerektirir. Perimenopozal hastalarda maligniteler ve hiperplaziler biyopsi ile ekarte edildikten sonra, hastaların tedavileri nsaii, antifibrinolitikler, oral kontraseptifler, progestinler, GnRH analogları, levonorgesterelli rahim içi araç ile medikal olarak yapılabilir. Bu grup hastada cerrahi olarak da endometrial ablasyon, uterin arter embolizasyonu ve histerektomi yapılabilir (26).

Anormal uterin kanama ile başvuran premenopozal hastalarda endometrial biyopsi yapılması gerekliliği tartışmalıdır. Bu hastalarda malignite saptanma olasılığı düşüktür. 2016 yılında yayınlanan bir derlemeye göre bu grupta endometrial kanser ya da hiperplazi saptanma olasılığı %1.33' tür. Risk faktörleri de gözetilerek medikal tedavi ilk seçenektir. Ancak medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda biyopsi ve ek tanı yöntemleri denenebilir (27).

Postmenopozal endometrial karsinomlu hastaların %90' ı vajinal kanama ile başvurur. Yaş, obezite, karşılanmamış östrojen risk faktörlerindedir. Bu hastalar kliniğe başvurduğunda yapılması gereken doğru anamnez ve risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra transvajinal usg ile endometrial kalınlığın değerlendirilmesidir. Bu grup hastada, 2018 ACOG kılavuzuna göre 4 mm ve altında endometrial kalınlık ölçülmesi, endometrial kanserler açısından negatif prediktif değeri %99' dur. Endometrial kalınlığın 4 mm üzerinde tesadüfen saptandığı ve

postmenopozal kanama şikayeti olmayan grupta endometrial kanser risk faktörleri göz önüne alınarak tedavi bireyselleştirilebilir. Endometrial örneklemenin endometrial hiperplazi ya da kanser tanısı koymada yetersiz kaldığı durumlarda histeroskopi yapılabilir (28).

Postmenopozal kanaması olan hastalarda endometrial kalınlık ölçümünün endometrial kanserleri predikte etmesi tartışmalıdır. 5 mm cut of alındığında endometrial kanser teşhisi koyma spesifitesi %96 yanlış pozitiflik oranı %39' dur. 2010 yılında yapılan bir derleme-meta analize göre cut of 3 mm alındığında spesifite %98' e ulaşmaktadır (29,30).

Endometrial kavitesinde sıvı olan postmenopozal hastalarda, mevcut sıvının malignite göstergesi olduğu tartışmalıdır. 273 hastayı içeren retrospektif bir data da hastaların 169' unda vajinal kanama mevcut olup bunların içerisinde malign patolojiye sahip olanlar %15.4'tür. Postmenopozal grupta daha çok senil atrofiye bağlı servikal stenoz ve buna bağlı endometrial sıvı akla gelse de hastalar vajinal kanama, endometrial kalınlık, CA125 düzeyi, kavitede ek patoloji açısından değerlendirilmelidir (31).

Postmenopozal kanamalı hastalarda endometrial örnekleme test pozitifliğinde patolojiyi gösterirken, test negatif olduğunda fokal patolojiler atlanabilir ya da örnekleme yetersiz olabilir. Bu hastaların %31'inde endometrial örneklem sonucu yetersiz materyal gelirken, bunların %7'sinde endometrial prekanseröz lezyonlar ya da endometrial kanser bulunur (32).

SONUÇ

Sonuç olarak anormal uterin kanama, kadınların fiziksel, sosyal, ruhsal sağlıklarını bozan, yaşam kalitelerini düşüren aşırı kan kaybıdır. Hastanın yaşı, kanama miktarı, sıklığı, menopozal durumu gözetilerek, kanama nedeni araştırıldıktan sonra uygun medikal ya da cerrahi tedaviler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Woolcock JG, Critchley HOD, Munro MG et al. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertility and Sterility* Vol. 90, No. 6, December 2008. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.10.060
2. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M et al. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Seminars in Reproductive Medicine/Volume 29, Number 5, 2011*. DOI: 10.1055/s-0031-1287662.
3. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113 (2011) 3–13 DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011

4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS et al. 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 Gynecol Obstet* 2018; 143: 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
5. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C et al. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Women's Health* (2018) 18:142. DOI: 10.1186/s12905-018-0627-8
6. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Committee Opinion No. 557. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;121:891–6.
7. Eftekhari N, Mirzaei F, Karimi M. The prevalence of hyperprolactinemia and galactorrhea in patients with abnormal uterine bleeding. *Gynecological Endocrinology*, 24:5, 289-291. DOI: 10.1080/09513590701672355
8. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 40 (2017) 89e104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005
9. Dongen H, Kroon CD, Jacobi CE et al. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:664–675. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01326.x
10. Abbot JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A) Pathogenesis, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 40 (2017) 68e81. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
11. Lasmar RB, Lasmar BP. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 40 (2017) 82e88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.008
12. Friedman JA, Wong JMK, Chaudhari A et al. Hysteroscopic myomectomy: a comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018, 30:243–251. DOI:10.1097/GCO.0000000000000475
13. Arendas K, Leyland NA. Use of Ulipristal Acetate for the Management of Fibroid-Related Acute Abnormal Uterine Bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(1):80e83. DOI: 10.1016/j.jogc.2015.11.005
14. Barra F, Vitale SG, Seca M et al. The potential role of elagolix for treating uterine bleeding associated to uterine myomas. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. DOI: 10.1080/14656566.2020.1755254
15. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(2):326-335. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012
16. Campos RR, Baêta T, Silva-Filho A et al. Use of a levonorgestrel 52-mg intrauterine system in the control of abnormal uterine bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Contraception* 102 (2020) 254–258. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.05.009
17. Wattamwar K, Arabkhazaeli M, Shi J. Efficacy of Uterine Artery Embolization for Treatment of Anticoagulant-Associated Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2022) 29, 128–134. DOI: 10.1016/j.jmig.2021.07.010
18. Tower AM and Frishman GN. Cesarean Scar Defects: An Underrecognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding and Other Gynecologic Complications. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2013) 20, 562–572. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.03.008
19. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Practice Bulletin No. 136. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:176–85.
20. Beelen P, van den Brink MJ, Herman MC et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2020;XX:x. exex.ex. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.016
21. A. Lethaby, MR Wise, MAJ Weterings, Rodriguez BM, J Brown. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD000154. DOI: 10.1002/14651858.CD000154.pub3.

22. AC Bryant-Smith, A Lethaby, C Farquhar, M Hickey. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD000249. DOI: 10.1002/14651858.CD000249.pub2.
23. Ng SM, Apperley LJ, Updrasta S. Vaginal Bleeding in Pre-pubertal Females. J Pediatr Adolesc Gynecol 33 (2020) 339e342. DOI: 10.1016/j.jpag.2020.01.152
24. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020;12(Suppl 1):1-6. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200
25. Hernandez A, Dietrich JE. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent. Obstet Gynecol 2020;135:615–21). DOI: 10.1097/AOG.0000000000003693
26. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Climacteric 2017 VOL. 20, NO. 5, 414–420. DOI: 10.1080/13697137.2017.1358921
27. Pennant ME, R Mehta, P Moody. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. BJOG 2017;124:404–411. DOI: 10.1111/1471-0528.14385
28. The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 734. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;131:e124–9.
29. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovajinal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA. 1998;280:1510-1517.
30. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding A Systematic Review and Meta-Analysis. Obstet Gynecol 2010;116:160–7.
31. Li Z, Li L. The incidence and predictors of gynecologic malignancies among postmenopausal patients with endometrial fluid collection. Archives of Gynecology and Obstetrics (2019) 299:1071–1076. DOI: 10.1007/s00404-018-4997-9
32. Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 197 (2016) 147–155. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008