

BÖLÜM 19

KADIN GENİTAL SİSTEMİNDE ANORMAL KANAMALAR

Mert POLAT¹
Erhan DEMİRDAĞ²

Genital bölgede anormal kanaması olan kadınlar sıklıkla vajinal kanama şikayetiyle başvurumaktadırlar. Anormal kanamaların ya da bir başka deyişle vajinal kanamaların sebepleri yaşa göre farklılıklar göstermektedir. Buradan yola çıkarak bu bölümde anormal kanamalar; "**prepubertal yaş grubu, adolesanlar, reproduktif dönem ve postmenapozal dönem**" olmak üzere dört ayrı grupta incelenecektir.

PREPUBERTAL KANAMALAR

Çocuklarda vajinal kanamanın nedenleri, adolesanlardaki nedenlerden önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. Yenidoğan dönemi dışındaki prepubertal vajinal kanamalar her zaman anormal kabul edilir ve tanısız değerlendirme gerektirmektedir (1).Yani genel olarak menarş başlamadan görülen her türlü vajinal kanama değerlendirme gerektirir.

Prepubertal Kanama Nedenleri

Bu yaş grubundaki kanama nedenleri; sıradan sebeplerden yaşamı tehdit edebilecek malignitelere kadar değişkenlik gösterebilmektedir.Bu nedenler şu şekilde sıralanabilir:

Sık Görülen Nedenler

Prepubertal dönemde kızlarda görülen vajinal kanamanın yaygın nedenleri arasında; travma(en sık künt), yenidoğan çekilme kanamaları, vajinal yabancı cisimler, enfeksiyonlar(vajinitler), liken skleroz ve üretral prolapsus ön plana çıkmaktadır.

¹ Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,
drmertpolat@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,
erhan55_gs@hotmail.com

Travma

Travmalar her yaş dönemi için anormal kanama nedenlerindedir. Genital travmalar iki tip olarak göze çarpmaktadır:

Künt Travmalar

Kız çocuklarında çoğu genital travma künttür, penetran değildir ve nispeten küçük yaralanmalara neden olmaktadır. Yatak etrafındaki aparatlar, ıslak zemin nedeniyle kayma sonucu evde küvetlerin çıkıntılı bölgeleri ya da herhangi bir sivri cismin üzerine düşmeler kızlarda genital bölge travmaları için risk oluşturmaktadırlar. Genital travması olan çocuk ve ergenlerde cinsel saldırı da akla gelmesi gereken önemli bir husustur; ancak çocuklara yönelik cinsel saldırıların çoğu genital travmaya neden olmamaktadır. Bu yüzden cinsel saldırı açısından sorgulama büyük bir önem taşımaktadır. (2). Gündelik yaşama baktığımız zaman, özellikle evlerdeki banyolar künt travmalar açısından riskli bölgeler olarak göze çarpmaktadır (3). Genel olarak herhangi bir kaza sonucu görülen ata biner tarzda gelişen travmalarda vulvanın ön ve lateral duvarları etkilenir ve sıklıkla labia majoranın morarması şeklinde fiziksel bulgular izlenir. Forset lezyonlu yaralanmaların veya hymenal halka boyunca uzanan lezyonların kazara travma sonucu ortaya çıkma ihtimalleri zayıftır. Bu durumların varlığı cinsel istismar şüphesi uyandırmalıdır.

Penetran Travmalar

Cinsel birleşme , ince,sivri cisimler(örneğin;kalem) , su kaydıraklarında bulunan yüksek basınçlı su jetleri, yüksek basınçlı su veren duş başlıklarıyla duş alınması, eğlence amaçlı olarak jetski kullanımı ve cinsel birleşme gibi nedenlerle vajen duvarı yırtılabilir ve yaşamı tehdit edebilecek boyutlara varan kanamaya ve eşlik eden anorektal yaralanmaya sebep olabilirler (4, 5) Cinsel istismar olasılığı da her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Yenidoğan Çekilme Kanaması

İntrauterin yaşam sırasında maternal östrojen plasentadan geçer ve dişi fetüsün endometriyal hattının gelişimini uyarır. Doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde bu hormonl desteğin azalmasından dolayı bazı bebeklerde endometriyal bir döküntü olur ve bu da kendini birkaç gün süren kanlı mukoid akıntı veya hafif vajinal kanama şeklinde gösterir.Bu durum yenidoğanların yaklaşık %3-5'inde görülür ve genellikle kanama kendi kendini sınırlar ve ek tedavi gerekmez (6).

Vajinal Yabancı Cisim

Prepubertal kızlarda pürülan veya kanlı akıntının en sık nedeni vajinadaki yabancı cisimlerdir (7). Vajinal kanama ile başvuran ancak travma öyküsü olmayan kızlarda vajinada yabancı cisim en olası tanı olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Çocukların vajinalarında en sık görülen yabancı cisim tuvalet kağıdı parçaları olmakla birlikte; küçük oyuncaklar, saç tokaları gibi cisimler de sık olarak görülmektedir. Tüm bunların dışında değerlendirme yapılırken bir cinsel istismar şüphesi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Enfeksiyonlar (Vajinitler)

Prepubertal kızlarda vajinal kanama ile ilişkili olarak özellikle iki etken göze çerpilmektedir. Bu etkenler; *Streptococcus pyogenes* (A grubu beta hemolitik streptokok) ve **Shigella türleri**. A Grubu streptokokal vajinit enfeksiyonu olan vakaların yaklaşık yarısında kanlı-pürülan vajinal akıntı semptomu izlenmektedir (9). *Shigella* vajinitlerinde ise; vakaların yaklaşık yarısında kanlı veya serozal vajinal akıntı izlenmekte olup, sıklıkla eşlik eden vulvit görülür. Ayrıca *Shigella* vajiniti görülen hastaların yaklaşık 1:3'ünde eşlik eden diare de mevcuttur (10).

Prepubertal çağda östrojen eksikliği nedeniyle olan; ince vajinal mukoza varlığı , alkali pH varlığı ve florada bulunan koruyucu mikroorganizmaların görece azlığı vajinal enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır (11).

Liken Skleroz

Liken skleroz; esas olarak vulva ve perineyi (anogenital bölge) etkileyen , etiyolojisi net olarak bilinmeyen kronik mukokutanöz inflamatuvar bir bozukluktur (12). En yaygın başvuru semptomları; vulvar ve perineal kaşıntı, anogenital bölgede ağrı ve dışkılama sırasında ağrıdır (13) Liken sklerozlu hastalarda kanam tek başına bir semptom olarak nadir görülmekle birlikte; liken sklerozlu kızların yaklaşık %20-60'ında purpura, telenjektazi ve hematoma görülebilmektedir (14)

Üretral Prolapsus

Üretral prolapsus, vajenle alakalı olmayan , distal üretrayla ilgili nadir görülen bir durumdur. Prepubertal dönemde en sık siyahi kızlarda görülmektedir. Başvuru semptomları genellikle genital kanama ve/veya dizüridir. Tedavi; konservatif tedaviden cerrahi tedaviye kadar değişkenlik gösterebilir (15).

Nadir Görülen Nedenler

Prepubertal dönemde kızlarda görülen vajinal kanamanın nadir görülen nedenleri arasında; genital sistem maligniteleri, puberte prekoks, hemanjiomlar ve papillomlar, genital siğiller, ekzojen östrojen, kadın sünneti, ve McCune Albright Sendromu ön plana çıkmaktadır.

Genital Sistem Maligniteleri

Genital sistem maligniteleri çocuklarda vajinal kanamanın nadir sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Primer vajinal maligniteler, kadın genital sisteminin nadir tümörlerindedir ve tüm jinekolojik malignitelerin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar (16) Rabdomiyosarkom (sarkom botryoides) çocukluk çağında en sık görülen vajinal malignitedir, bunu malign germ hücreli tümörler (en sık endodermal sinüs tümörü) izler (17). Çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan Rabdomyosarkom (sarkom botryoides) ; vajinal kanama ve vajende üzüm salkımı şeklinde kümelenmiş kitlerle görülmesi şeklindeki başvuru semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır (18). Çocukluk çağında görülen bu malignitelerin tamamına yakını 3 yaşından küçük vajinal kanamalı kız çocuklarında tespit edilmektedirler (17).

Puberte Prekoks

Puberte prekoks saptanan bir kız çocukta, klinisyen menstruel kanama olduğunu düşündüğü vajinal kanamayı değerlendirirken; hastanın pubertal progresyonun bu hastanın mevcut kanamasıyla uyumlu olup olmadığını araştırmalıdır.

Hemanjiomlar ve Papillomlar

İntravajinal hemanjiomlar ve Müllerial papillomlar bebeklik veya çocuklukta görülebilen vajinal kanamanın nadir sebeplerindedirler (19, 20). Benign müllerial papillomlar, malign botryoid rabdomyosarkomla karışabilmektedir ve bu ayrımı yapmak için histopatolojik inceleme yapmak gereklidir (21).

Genital Siğiller

Genital siğiller intraoital mukazal yüzeyde veya hymenal halkanın içerisine yerleştiklerinde çocuklarda vajinal kanamaya sebep olabilirler (22) Bulaş genel olarak enfekte genital sisteme sahip anneden gerleşen doğumla vertikal olarak, yaygın siğillerin otoinokulasyonu, cinsel olmayan temasla ya da cinsel temas yoluyla gerçekleşebilir. 13 yaş altındaki çocuklarda kondiloma aküminata varlığı cinsel istismar şüphesi uyandırmalıdır (23) Dört yaşından küçük

çocuklarda kondiloma aküminata görülen çocuklarda cinsel istismar mağduru olma olasılığı ,daha büyük çocuklara oranla daha düşüktür. Dört yaşın üzerindeki çocuklarda görüldüyse cinsel istismar yönünden daha fazla şüpheyle yaklaşılmalıdır; ancak cinsel istismar olasılığı hiçbir zaman sadece yaşa bağlı olarak dışlanamamaktadır (24)

Kondiloma aküminata tanısı genellikle klinik muayene ile konur. Biyopsiler nadir olarak gerekmekte, genellikle de tanının belirsiz olduğu veya siğiller ülserasyon gibi atipik özellikler gösterdiğinde kullanılmaktadırlar.

Ekzojen Östrojen

Vajinal kanaması olan bir çocukta; kronik östrojen maruziyetine sebep olabilecek, ekzojen östrojen içeren kremler, yiyecekler, bitkisel tedavilerde kullanılan ürünler ve çeşitli besin takviyesi ürünlerinin kullanımları sorgulanmalıdır.

Kadın Sünneti

Kadın sünneti öncelikle Afrika'da 28'den fazla ülkede olmak üzere çeşitli ülkeler ve etnik

Gruplarda uygulanmaktadır (25) Bu hastalarda görülen vajinal kanamalar, genellikle kadın sünnetinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

McCune – Albright Sendromu

McCune – Albright Sendromu; periferik puberte prekoks, cafe-au-lait cilt pigmentasyonu ve fibröz kemiklerde displazi triadı ile tanımlanan bir hastalıktır. Bu sendrom siklik adet kanamaları olan ve rekürren follikül kisti oluşumu olan kadınlarda akla gelmelidir (26) Klinik görünüm hangi dokuların mutasyondan etkilendiğine göre değişmekle birlikte en sık bildirilen klinik durum ; puberte prekokstur (27) Bu hastalarda görülen vajinal kanamalar değerlendirilirken; hastanın pubertal progresyonun hastanın mevcut kanamasıyla uyumlu olup olmadığı araştırılmalıdır.

Prepubertal Kanaması Olan Hasta Değerlendirilmesi

Prepubertal dönemde vajinal kanama şikayetiyle gelen hastada cinsel istismar olasılığı öncelikli olarak dışlanmalıdır. Cinsel istismar olasılığı değerlendirilmesinde ; sonuçların adli tıp sonuçlarının da olabileceği göz önünde bulundurulduğunda; yapılacak değerlendirme için klinik yeterlilik ve güncel yaklaşımlara hakim olmak önemlidir (28).

Prepubertal dönemde alınan öykünün tanıya yaklaşımda değeri erişkin hastalara nazaran daha düşüktür. Tanıya öncelikle hastanın fizik muayene bulgularına dayanılarak gidilmeye çalışılır (29). Ancak öyküden yola çıkarak vajinal kanamaya ek olarak bildirilen vajinal akıntı varlığı, yakın zamanda geçirilmiş boğaz ağrısı ve enfeksiyon öyküsü, diare öyküsü, dışkılama ile ağrı öyküsü ve yabancı cisim öyküsü tanıya giderken yardımcı olabilmektedir.

Genel fizik muayene ve dış genital organların muayenesi güvenilir bir tanıya ulaştırmıyorsa; vajenin daha iyi değerlendirilmesi için üç yaşından büyük çocukların muayenesi yüzüstü diz göğüs pozisyonunda yapılabilir (30) Eski-den spekulum muayenesi önerilmekteyken; günümüzde ağırlı olduğu gerek-çes,iyle prepubertal hastalarda kullanılmaktadır.

Fizik muayenede eğer vajinal sekresyonlar izlendiyse; sekresyonlardan kül-tür için örnek alınmalıdır. Eğer vajinal kültür negatif ve vajinal kanama hala açıklanamıyorsa; vajinoskopi yapılmalıdır (31). Yapılan çalışmalarda vajinos-kopinin yabancı cisim ve malignite tanılarını koymada non invaziv görüntü-leme yöntemlerine göre (ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) çok daha iyi tanısal duyarlılığa sahip olduklarını göstermektedir (32).

Prepubertal Vajinal Kanama Yönetimi

Prepubertal çağda görülen kanamaların yönetimi kanamanın nedenine yöne-lik olarak planlanır.

(Cinsel istismar dışı nedenli vajinal kanamalarda) Örneğin; spesifik olma-yan vulvovajinitlerden kaynaklandığı düşünülen hastalar uygun antibiyoterapi ile tedavi edilirler. Tedaviye rağmen devam eden şikayet varlığında vajende yabancı cisim olasılığı akla gelir ve yabancı cisim fizik muayene ya da palpas-yonla tespit edildikten sonra , bu cismi çıkarmaya yönelik yöntemler planlanır (8) Sık nedenlerden bir başkası olan liken sklerozda varlığında topikal steroid tedavisi uygulanır (33).

Vajinal kanamanın nedeninin herhangi bir genital malignite kaynaklı ola-bileceği düşünülüyorsa; hasta jinekolojik onkoloğa yönlendirilmelidir.

Penetran travması olan hastalar dışında; prepubertal çağda vajinal kan-mayla gelen hastaların çoğu hemodinamik olarak stabildir. Hemodinamik ol-mayan hastalar ise; muhtemel kan transfüzyonu ihtiyacı nedeniyle hospitalize edilerek takip edilmelidir.

ADÖLESAN DÖNEMİ KANAMALAR

Adölesanlarda Normal Adet Döngüsü ve Ovulatuar Siklusların Oluşumu

Normal adet döngüsü; hipotalamus, hipofiz bezi, överler ve uterusu içeren kompleks bir feed-back sistemiyle oluşur. Adölesan dönemde görülen vajinal kanamaları değerlendirebilmek için öncelikle normal adet döngüsü aralığını anlamak gerekir. Menarştan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde ovulasyondaki düzensizlikler nedeniyle adet döngüleri değişiklikler gösterir. Yetişkinlerde görülen 24-38 gün arasında değişen ve yaklaşık 4-7 gün süren adet döngülerinin aksine; adölesanlarda adet döngüsü 21-45 gün arasında değişir ve yaklaşık 2-7 gün sürer. Her adet döneminde ortalama kan kaybı 30 ml olup, normalin üst sınırı ise 80 ml'dir (34, 35) Gunn ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmaların sistematik bir derlemesinde; menarştan sonraki ilk yıl içerisinde ortalama adet döngüsü uzunluğu 34,5 gün (32-61 gün arası) olarak saptandı ve yıl boyunca azalarak gittiği izlendi. Ortalama kanama süresi ise; 4,9-5,4 gün arasında değişmekte olup, 7 günden fazla süren kanamalar adet döngülerinin sadece %2-11'inde izlendi (36)

Adölesan dönemde anovulatuar döngüden ovulatuar döngüye geçiş; menarştan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Düzenli ovulatuar adet döngülerinin oluşması için gereken süre menarş yaşı arttıkça artar. Yani menarş yaşı ne kadar küçükse ; ovulatuar sikluslar o kadar erken olmaya başlar (36, 37).

Düzensiz adet döngüsü ve anovulatuar kanaması olan adölesanlarda; hipotalamus-hipofiz-over aksının disfonksiyonu veya gecikmiş maturasyonunun olduğu görülmektedir. Bu adölesanlarda LH'in mid-siklus dalgalanması oluşmaz , progesteron yokluğunda östrojen salgısı ise devam eder Devam eden östrojen salgısı endometriyumu koruyucu etkisinin ötesinde, endometriyumun proliferasyonuna neden olur. Karasız hale gelen endometriyumdan dolayı düzensiz ve ağır kanama izlenir (östrojen kırılma kanaması) ve bu kanama östrojenin endometriyumu onarıcı etkisi olana kadar devam eder (38, 39).

Terminoloji

Anormal Uterin Kanama

Normal adet döngüsü (düzen,süre,sıklık,miktar) dışında görülen tüm kanamalar anormal kanama olarak ifade edilir ve şunları içermektedir:

- Adet görememe (amenore)
- Düzensiz aralıklarla adet görme
- Adölesanlarda 21 günden daha kısa, 45 günden daha uzun aralıklarla adet görme
- 7 günden uzun süren adet kanamaları
- Ağır adet kanamaları (>80 ml)
- Ara kanamalar veya kırılma kanamaları (40, 41)

Anovulasyon Kanaması

Anovulatuvar uterin kanama; uterus yapısal lezyonları, sistemik hastalıklar ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile ilişkisiz non-siklik ağır uterin kanamalar olarak tanımlanmaktadır. Bu kanama paterni daha önceden 'disfonksiyonel uterin kanama' olarak adlandırılmaktaydı. Güncel yaklaşımda FİGO Sınıflama Sistemi'nde; anovulatuvar uterin kanama, bir tür 'ovulatuvar disfonksiyon' olarak sınıflandırılmaktadır (42)

Ağır Menstruel Kanama

Hastanın fiziksel,duygusal ve sosyal yaşamını etkileyen, aşırı yoğun (siklus başına >80 ml) , sık ve uzun süreli olan menstruel kanamalar 'ağır menstruel kanamalar' olarak adlandırılırlar (38).

Adölesanlarda Anormal Kanama Nedenleri

Anovulasyon

Menarştan sonraki ilk bir kaç yıl içerisinde hipotalamus-hipofiz-over aksının disfonksiyonuna ya da gecikmiş maturasyona bağlı olan kanamalar dışında diğer anovulasyon ve anormal kanama nedenleri şunlardır:

- Yeme bozuklukları (Anoreksiya nevroza ve Bulimia nevroza)
- Aşırı fiziksel egzersiz
- Stres
- Hiperprolaktinemi
- Tiroid hastalıkları (Hipotiroidizm – Hipertiroidizm)
- Androjen fazlalığına neden olan hastalıklar (PCOS, adrenal tümörler, konjenital adrenal hiperplazi)
- Diabetes mellitus
- Hiperkötizolizm (Cushing Sendromu)
- Primer ovaryen yetmezlik

- İlaç kullanımı (hormonal kontrasepsiyon, androjenler, spironolakton, antipsikotikler ve antidepresanlar, kortikosteroidler ve kemoterapötik ajanlar)
- Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı (35, 43)

Enfeksiyonlar

Düzensiz veya postkoital kanamalar, klamidyal servisit ile ilişkili olabilir. Adölesanlar herhangi bir yaş grubunda en yüksek klamidyal enfeksiyon oranlarına sahiptir. Bu yüzden cinsel olarak aktif gençler klamidy için rutin taranmalıdır. Klamidyal enfeksiyon üst genital sisteme geçtiği zaman yine servisit bulguları olan postkoital kanama ve dispareni görülebilir. Cinsel olarak aktif adölesanlar pelvik inflamatuvar hastalık açısından en yüksek riske sahip gruptur(44)

Hematolojik Anormallikler

Adölesan yaş grubunda anormal kanama varlığında hematolojik bir neden olabileceği de akla gelmelidir. Kanama bozuklukları menarşta veya ileriki röproduktif dönemde ortaya çıkabilir. von Willebrand Hastalığı genel popülasyonda %1'lik bir orana sahip olmakla birlikte, kronik ağır uterin kanaması olan hastalarda prevalansı önemli ölçüde yüksek (yaklaşık %13) olarak saptanmıştır(45, 46). Ağır uterin kanama ile ilişkili diğer kanama bozuklukları arasında; immün trombositopeni (ITP), trombosit fonksiyon bozuklukları veya edinilmiş bir kanama diyatezi (örneğin; hematolojik malignite. Karaciğer veya böbrek hastalıkları ya antikoalülün ilaç kullanımı bulunmaktadır(45, 46)

Bir klinisyen şu durumların varlığında bir koagülopatiden şüphelenmelidir:(47)

- Menarştan beri olan ağır adet kanaması varlığı
- Aşağıdaki durumlardan en az bir tanesinin varlığı:
 - Postpartum kanama öyküsü
 - Geçirilmiş herhangi bir ameliyatla ilgili fazla kanama öyküsü
 - Diş tedavileriyle ilgili kanama öyküsü
- Aşağıdaki durumlardan en az iki tanesinin varlığı:
 - Ayda bir-iki kez herhangi bir yerinde morarma olması
 - Ayda bir-iki kez epistaksis geçirme hikayesi
 - Sık diş eti kanamaları
 - Ailede kanama semptomları. öyküsü

Bu durumlar varlığı klinisyende bir kanama bozukluğu şüphesi oluşturuyorsa; hasta hematoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Gebeliğe Bağlı Kanama

Adölesanlarda anormal kanama varlığında gebelik ihtimali de akılda tutulmalıdır. Bu dönemde **spontan abortuslar** ve **ektopik gebelik** gibi durumlar anormal kanama sebebi olarak karşımıza çıkabilmektedirler (34)

Hormonal Kontraseptiflerin Kullanımı

Hormonal kontrasepsiyon ürünlerinin kullanımlarında planda olmayan düzensiz kanamalar görülebilmektedir. Hormonal kontraseptif ürünler şunlardır:

- **Östrojen ve progestin içeren kontraseptif haplar:** Oral kontraseptif kullanmaya başlayan hastaların yaklaşık %50'sinde kanamalar izlenebilmekte; ancak kullanımın üçüncü ayından itibaren bu oran %10'un altına düşmektedir (48)
- **Östojen ve progestin içeren yama ve halka:** Kanama sıklığı oral kontraseptiflere benzemekle birlikte bu iki ürünün de sürekli veya uzun süreli kullanım onayları bulunmamaktadır.
- **Sadece progestin içeren ilaçlar – Depo medroksiprogesteron asetat:** Deri altı ve kas içi formülasyonları mevcut olup kullanımın ilk üç ayında hastaların %12'sinde, bir yıl içerisinde ise yaklaşık %46'sı amenoreik olabilmektedirler (49, 50)
- **Progestin salan implantlar:** Tüm progestin içeren implantlar hafif kanamadan amenoreye kadar değişen paternde anormal kanamalara sebep olabilmektedirler (51)
- **Sadece progestin içeren haplar:** Her gün kesintisiz olarak alınırlar. Bu hastaların yaklaşık %40-50'sinde siklik çekilme kanamaları, yaklaşık %40'ında düzensiz menstruel kanamalar ya da lekelenme , yaklaşık %10'unda ise amenore izlenebilmektedir (52)

Rahim İçi Araç Kullanımı

Bakırlı rahim içi araçların ağır menstruel kanama ve ara kanamalara sebep olduğu bilinmektedir. Levonorgestrelli rahim içi araçlar ise; düzensiz menstruel kanamalara sebep olmakla birlikte, kullanım süresi ilerledikçe kanama miktarınız azaldığı ve iki yıllık kullanım süresi sonunda hastaların bir kısmında oligomenore ve amenore izlenmektedir (53, 54)

Anatomik Nedenler

Obstrüktif ya da kısmen obstrüktif genital anomaliler tipik olarak adölesan çağda ortaya çıkarlar. Menstruel kan akımının engelleyebilen unikornuat ute-

rus ya da hematokolpos veya hematometraya sebep olabilen didelfis uterus ve longitudinal vajinal septum gibi kompleks müllerian anomaliler de anormal kanama sebepleri arasında değerlendirilirler (55)

Diğer Nedenler

Uterusa ait yapısal nedenler (Polipler, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi vs. Bu sebepler reproduktif çağıdaki anormal kanama sebepleri içerisinde anlatılacaktır.) (40), overlere ait nedenler (kist, tümör vs.) (56) serviksine ait nedenler (karsinom, servisit, ektropion, hemanjiom, polipler.), vajene ait nedenler (karsinom / sarkom, tampon gibi yabancı cisimler, travma vajinit vs.) (57) ve vulvaya ait nedenler (travma, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, dermatolojik hastalıklar vs.) nedenler de spesifik olmayan ; diğer yaş gruplarında da görülebilen nedenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Adölesanlarda Anormal Kanamaya Yaklaşım

İlk Değerlendirme

Anormal kanamayla gelen bir hasta ilk olarak hemodinamik olarak stabil olup olmadığı yönünde değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar (örneğin; taşikardi ve hipotansiyon gibi semptomları olanlar); diğer sorgulamalar yapılmadan önce olası kan transfüzyonu ya da ileri müdahale nedeniyle hospitalize edilmelidirler. Hemodinamik olarak stabil olan hastalar ise; ayaktan değerlendirilebilirler.

Adölesanlarda açıklanamayan anormal kanama varlığında , cinsel öyküden bağımsız olarak ilk istenmesi gereken gebelik tayinine yönelik testlerdir. Eğer gebelik tespit edilirse, kanama nedeni olarak; spontan abortus, ektopik gebelik ya da molar gebelik açısından değerlendirilmektedir (34)

Anamnez

Hastanın anamnezi alınırken hasta gizliliği de gözetilerek, hastanın kendisini rahatsız hissedeceği konularda anamneze ebeveynler olmadan devam edilmelidir.

Hastanın anamnezi alınırken şu konular sorgulanmaktadır:

- **Menstruel Öykü:** Hastanın menarş yaşı ve adet düzeni sorgulanır. Ardından hastada ağır adet kanaması (klinik olarak fiziksel, sosyal, duygusal aktiviteleri etkileyen ve yaşam kalitesini bozan kanamalar olarak tanımlanır (40)) varlığı sorgulanır. Kan kaybı miktarını ölçmek genellikle zor-

dur ancak **PBAC Skoru** gibi kullanılan tampon veya pedlerin kanla dolma dercesine göre yarı nicel de olsa değerlendirme sağlayan skorlamalar kullanılabilir (58).

- **Cinsel Öykü:** Cinsel öykü alınırken adölesanın rahatsızlık duyabileceği ve doğru bilgiler vermeyeceği gözetilerek, yanında eşlik eden ebeveynleri odadan çıkartılmalı ve öykü yalnız alınmalıdır. Öykü; cinsel aktivite varlığının olup olmadığını, kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmadığını, partner sayısını, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve olası semptomları (vajinal akıntı, pelvik ağrı, cinsel ilişki sırasında kanama vb.) , daha önce gebelik ve küretaj öyküsünün olup olmadığını kapsayacak ve sorgulayacak şekilde olmalıdır. Ayrıca cinsel aktivitenin rızayla mı yoksa zorla mı olduğu sorulup cinsel istismar şüphesi de değerlendirilmelidir (34, 39, 59).
- **Hastalık ve İlaç Kullanımı:** Öncelikle hastanın hematolojik, üriner ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere sistemik hastalıkları sorgulanmalıdır. Ardından mevcut ya da yeni kullanılmaya başlanan şu ilaçlar anormal kanamaya neden olabileceklerinden sorgulanmalıdır: Kontrasepsiyon için kullanılan ilaçlar, aspirin dahil olmak üzere non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, anti-platelet ilaçlar, valproik asit, antidepresan ve antipsikotik ilaçlar (34, 38).
- **Sistem Sorgulaması:** Sistem sorgulaması; kilo değişimlerini, beslenme bozuklukları (anoreksiya nervroza ve bulimnia nervroza), düzensizyeme alışkanlıkları, yorgunluk durumu, vücutta kılınma ve akne artışı olup olmadığı, vizüel değişiklikler olup olmadığı baş ağrısı, yapılmalıdır (60) Açıklanamayan kilo değişiklikleri, çarpıntı, saç, cilt veya tırnaklardaki değişiklikler, sıcağa ve soğuğa tahammülsüzlük gibi semptomların varlığı tiroid fonksiyon bozukluğu veya beslenme bozukluğunu işaret ediyor olabilir (34) Sadece idrar yaparken veya sadece dışkılama sırasında görülen kanamalar ise; üriner veya gastrointestinal sistem kaynaklı kanama olabileceğini akla getirir. Ayrıca kanama nedenleri içerisinde bahsedilen şekilde ağır menstruel kanaması olan hastalar kanama bozuklukları açısından değerlendirilmelidirler.
- **Sosyal Öykü:** Hasta ağır egzersiz yapıp yapmadığı, madde kullanımı ve sosyal hayattaki stressör varlığı açısından sorgulanmalıdır.
- **Aile Öyküsü:** Ailede var olan kanama bozuklukları, infertilite, menstruel bozukluklar, tiroid hastalığı ve maligniteler sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene:

Fizik muayene bulguları tanıya yaklaşmaya yardımcı olmaktadır.

Genel olarak fizik muayene şunları içermelidir:

- Boy, kilo ve kol açıklığı mesafesinin ölçülmesi
- Vücut yağ dağılımının değerlendirilmesi (Cushing ve Turner sendromları açısından)
- Hırşutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi gibi androjen fazlalığı durumlarının değerlendirilmesi (PCOS açısından)
- Tiroid bezi palpasyonu (büyüme ve diğer anormallikler açısından)
- Ciltte morarma ve diş etlerinde kanamanın değerlendirilmesi (kanama bozuklukları açısından)
- Lenf nodlarının değerlendirilmesi (Lenfadenopati malignite belirtisi olabilir)
- Memelerin seksüel olgunluk derecesinin ve galaktore varlığının değerlendirilmesi (Meme gelişiminin olması östrojenizasyonun kanıtıdır.)
- Karın palpasyonu yapılması (adneksiyel kitle ya da gebelik durumları açısından)
- Özellikle ağır menstruel kanaması olan hastalarda; saçlı derinin saçların incilmesi durumu, cilt kuruluğu, aşırı terleme, akantozis nigrikans varlığı ve anormal kanama belirtileri açısından (morarma,peteşiler vs.) muayenelerinin yapılması gerekir (34, 38, 61)

Genel fizik muayeneden sonra dış genital organların muayenesi yapılır. Dış genital muayene; seksüel maturasyonun belirlenmesi için kasık kıllarının gelişimi, klitoral boyut ve hymenin değerlendirilmesini içermektedir. Ayrıca perineal travma, vulvar lezyonlar ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da değerlendirmek önemlidir. Perineal travma varlığında adölesan çağdaki kızlar cinsel saldırı ve istismar açısından özellikle sorgulanmalıdırlar. İstismar şüphesi varlığında; muayene ağız, memeler, genital organlar, uyluk içleri,perinesel bölge, kalça ve anüsü de içerecek şekilde yapılmalıdır (62).

Pelvik muayene; özellikle cinsel aktif olmayan adölesanlardasıkıntılı olabilmektedir. Kanama şiddetli değılse ve medikal tedavi gereksinimi varsa; pelvik ve rektal muayene ertelenebilir. Dijital muayene rahatsız edici ya da mümkün değılse; rektoabdominal muayene yardımcı olabilir.

Dijital ve/veya spekulum muayenesinin mümkün olmadığı durumlarda; abdominal yolla yapılan pelvik ultrasonografi klinisyene fayda sağlar.Abdomi-

nal pelvik ultrasonografi ile adölesanlarda pelvik anatomi, yapısal anomaliler, leiomyomlar, polipler, ovaryan kitleler ve overlerde periferik dizilimli çok sayıda folikül kisti varlığı (PCOS açısından) değerlendirilebilmektedir.

Vajinal septum, uterin septum, uterin duplikasyon ve vajinal ageneziden şüphelenildiği durumlardapelvik ultrasonografik inceleme anatomisinin netleşmesine yardımcı olamıyorsa; anatomik anormallikleri tanımlamada manyetik rezonans görüntüleme fayda sağlayabilir (55).

Laboratuvar Testleri

Anormal kanamayla gelen adölesanlarda öncelikle cinsel öyküden bağımsız olarak gebeliği dışlamak için gebelik testi istenmelidir. Gebelik durumunun olmadığı tespit edildikten sonra hasta değerlendirmeye alınır.

Ağır menstrüel kanaması olan hastalarda; bir kanama bozukluğu olabileceği şüphesi akla gelmelidir ve laboratuvar değerlendirmesi için; tam kan sayımı, periferik kan yayması, ferritin düzeyi, protrombin zamanı(PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT), fibrinojen düzeyi, plazma von Willebrand faktör (vWF) antijeni, plazma vWF aktivitesi(ristosetin kofaktör aktivitesi), faktör 8 aktivitesi parametreleri istenmelidir. Faktör 8 ve VWF seviyelerinin ekzojen östrojen ile indüklenebileceği düşünülerek,eğer oral kontraseptif tedavi planı varsa; tedaviye başlamadan önce laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır (63-65)

Bu testlerin dışında tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için TSH düzeyi de bakılmalıdır (66).

Tedavi Yaklaşımları

Anormal kanamalar; normal menstruel siklusun dışında gelişen ya da aşırı olan kanamaları ifade eder. Anovulatuvar kanamalar, adölesanlarda anormal uterin kanamaların birincil nedenidir. Anovulatuvar kanamaların en sık nedeni; hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın immatüritesidir ve menarştan sonraki ilk 1-2 yıl içerisinde olması beklenir.Bu aksın olgunlaşmasıyla birlikte kanamalar da düzelmektedir (35).

Bu bölümde anovulatuvar kanamalara tedavi yaklaşımı anlatılacaktır. Anovulasyon nedenli kanamalar dışındaki kanamalara yaklaşım reproduktif çağdaki anormal kanamalar bölümünde anlatılacaktır.

Anovulatuvar kanamaların şiddeti hafif-orta-şiddetli olmak üzere sınıflandırılır ve tedavi yaklaşımları bu sınıflandırmalara göre farklılıklar göstermektedir.

- **Hafif:** Normal adetlerden daha uzun süren (>7 gün) veya en az iki ay boyunca daha sık (<24 gün) görülen siklusları ve menstruel kanamada hafif veya orta derecede artışı ifade eder. Hemoglobinin genellikle normaldir (≥ 12 g/dL) ya da hafif azalmış olabilir (10-12 g/dL).
- **Orta:** Orta derecede uzun süren (>7 gün) veya 1-3 haftada bir sık görülen siklusları ve menstruel kanamada orta veya ağır derecede artışı ifade eder. Hemoglobinin genellikle ≥ 10 g/dL seviyesindedir.
- **Şiddetli:** Hemoglobinin seviyesinde azalmaya (<10 g/dL) ve hemodinamik instabiliteye neden olabilen ya da olmayabilen ağır kanamaları ifade eder (39).

Anovulatuvar kanama yönetiminin amaçları; hemodinamik instabilitenin sağlanması, aneminin düzeltilmesi (akut veya kronik), normal menstruel siklus döngüsüne dönüş, kanamanın tekrarlanmasının önlenmesi ve anovulasyonun anemi, infertilite ve endometrial kanser gibi uzun dönem sonuçlarının önlenmesidir (67)

Anormal kanaması olan hastalar demir eksikliği anemisi riski altındadır ve bu hastalarda demir eksikliği tedavisi yaklaşımı önemli bir husustur. Hafif veya orta derecede anovulatuvar kanaması ve asemptomatik anemisi olan hastalarda (Hemoglobin 10-12 g/dl arası) günlük 60 mg elementer demir takviyesi önerilmektedir. Şiddetli anovulatuvar kanaması olan hastalarda ise; hasta stabil hale getirilip oral tedavi alabilecek duruma gelir gelmez, demir eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak günde bir veya iki kez 60 mg elementer demir takviyesi önerilmektedir (63)

Hafif Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Hafif anovulatuvar kanaması olan, hemoglobini normal olan, kontrasepsiyon isteği olmayan ve kanamadan dolayı yaşam kalitesinin etkilenmediğini belirten hastalara gözlem önerilmektedir.

Hafif anovulatuvar kanaması olup hemoglobini 10-12 g/dl olan hastalarda ise; gözlem veya endometriyum stabilizasyonu için hormonal tedavi önerilmektedir. Bu hormonal tedavi rejimleri; orta derece anovulatuvar kanaması olan hastalarda uygulananla aynıdır.

Ayrıca hemoglobinin seviyesi 10-12 g/dl olan hastalarda demir takviyesi de önerilmektedir (68)

Kanama daha şiddetli hale gelmezse ya da uzamazsa 3-6 ay arası hasta izlenmelidir (69).

Orta Seviyede Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Orta seviyede anovulatuvar kanaması olan hastalar genellikle ayaktan tedavi edilmektedirler. Tedavi genel olarak endometrial stabilizasyonu sağlamak için hormonal tedaviyi içermektedir. Hormonal tedavi rejimi şu an aktif kanama olup olmamasına göre değişkenlik göstermektedir (61).

Anovulatuvar kanaması olan adölesanların çoğu hormonal tedaviye yanıt vermektedirler. Tedaviye yanıtız hastalarda diğer olası tanılar (kanama bozuklukları, PCOS, enfeksiyonlar ve uterin patolojiler gibi) düşünülmelidir (70).

Orta seviyede anovulatuvar kanaması olan hastalarda genellikle hafif anemi vardır (Hemoglobin 10-12 g/dl arası) ve hastalara demir takviyesi yapılmalıdır (39).

- **Aktif kanaması olmayan hastalarda;** yalnızca oral progestin rejimleri (Noretindron asetat her adetın ilk 5-10 günü boyunca her gece oral 2,5-5 mg olarak ya da mikronize progesteron her adetın ilk 12 günü boyunca her gece oral 200 mg olar)) kullanılabilir. Noretindron asetat; endometriyumu stabilize etmeye yardımcı olup genellikle hızlı bir şekilde etki etmektedir. Oral mikronize progesteron ise endojen progesteron ile kimyasal olarak aynı olan bir biyoözdeştir (71). Hastalar tedavi başlangıcında düzensiz lekelenme şeklinde kanama olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Kombine östrojen-progestin rejimleri ise; monofazik ve progestine ilave olarak oluşabilecek ani kanamayı önleyebilme açısından etinil estradiol de içermektedirler.
- **Aktif kanaması olan hastalarda;** östrojenin hemostaza da olan katkısı nedeniyle sadece progestin içeren tedavi yerine kombine östrojen-progestin oral kontraseptifler tercih edilmektedir. Sadece progestin içeren preparat önerilecekse; hastalara kanama durana kadar günlük 5-10 mg noretindron kullanımını önerilmektedir. Östrojen tedavisine kontrendike bir durum varlığında sadece progestin içeren preparatlar gündeme gelebilir (72). Aktif kanaması olan hastalarda bir çok farklı kombine oral kontraseptif tedavi rejimi önerilmektedir. Genel kullanım olarak; ilk 2-7 gün boyunca 8 saatte bir, sonrasında 2-7 gün boyunca 12 saatte bir ve sonrasında yine doz azaltılarak 21 günde en az günlük bir oral tablet alacak şekilde tedavi düzenlenir. Kanamalar genel olarak 24-48 saat içerisinde azalmaktadır. Bu tedavi rejimleri esnek ve farklı kliniklerde farklı kullanımları da mevcuttur (73-76). Bu tedavilere ek olarak traneksamik asit de orta seviyede

anovulatuvar kanaması olan ve aktif kanaması olan hastalarda bir diğer tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Güncel yaklaşımda; 8 saatte bir, 1000-1500 mg oral tedavi önerilmektedir (71)

Ciddi Anovulatuvar Kanamaların Akut Yönetimi

Bu hastalar öncelikle hemodinamik açıdan değerlendirilirler. Hemodinamik instabilite bulguları varsa (taşikardi, hipotansiyon gibi), aktif ağır menstruel kanama ve kan transfüzyon ihtiyacı varsa (hemoglobin < 7 g/dl), yorgunluk gibi semptomatik anemi bulguları varsa, 24 saatlik kombine oral kontraseptif tedaviye rağmen devam eden ağır menstruel kanama varsa ya da cerrahi müdahale gereksinimi tespit edilirse bu hastalar hospitalize edilerek değerlendirilirler. Ayrıca bu hastalar pelvik patolojileri dışlama açısından pelvik ultrasonografi ile değerlendirilip, kanama bozuklukları açısından da laboratuvar testlerle araştırılmalıdır. Eğer hormonal bir tedavi planlanacaksa kanama bozukluğu olmadığı tespit edildikten sonra başlanmalıdır (63, 77)

Şiddetli anovulatuvar kanaması olan hastalar hastaneye de yatırılırsa, ayakta tedavi de planlansa ilk müdahale olarak hormonal tedavi planlanmalıdır. Eğer hormonal tedavi başlangıcından sonraki ilk 24-48 saatte kanama kontrol alınamazsa hemostatik ajanların da eklenmesi gündeme gelir. Yine kanama kontrol altına alınamazsa, son çare olarak cerrahi müdahaleler (dilatasyon ve küretaj, vakum aspirasyon vb.) gündeme gelir.

Kombine oral kontraseptif haplar, şiddetli anovulatuvar kanamaların tedavisinde birinci basamak tedavilerdir. Burada tedavi rejimi genel olarak, orta seviyede olan kanamalarda kullanılan dozları artırarak yapılmaktadır. Burada kanama azalana kadar (genelde ilk 24-48 saat) 4-6 saatte bir, daha sonra 3 gün boyunca 8 saatte bir, ardından da iki hafta kadar günde 1 sefer olarak uygulanabilir. Bu dozlar klinisyenlerin tercihlerine göre farklılıklar gösterebilmektedirler (73-76). Hastanın kanaması kontrol altına alınıp, anemisi düzeldikten sonra 3 gün hormonal tedavi kesilerek çekilme kanaması olmasına olanak sağlanmalıdır.

Oral kontraseptif kullanamayan hastalarda ise; sadece progestin tedavisi ve intravenöz konjuge östrojen tedavisi kullanılabilir. Oral progestin tedavisi için sık kullanılan iki azaltma rejimi göze çarpmaktadır: Bunlardan ilki; 7 gün, günde iki kez 5-10 mg noretindron, ardından idame tedavisi başlatılana kadar günde bir kez 5-10 mg noretindron verilmesi şeklindedir. Diğer bir rejimde ise noretindron; 3 gün, günde üç kez 5-10 mg, ardından 7 gün, günde iki kez

5-10 mg, ardından da idame tedavisi başlayana kadar günde bir kez verilmesi şeklindedir (78)

İntravenöz(iv) konjuge östrojen tedavisi ise; şiddetli anovulatuvar kanaması olan, stabil olmayan, oral ilaç alamayan ve 24 saatte kontrol altına alınamayan kanaması olan hastalarda kullanılabilir. İv konjuge östrojen tedavisi, 4-6 saatte bir 25 mg şeklinde uygulanır (77). Genel olarak kanama 4-24 saat içerisinde azalmaktadır. İv konjuge östrojen tedavisi potansiyel bir tromboembolizm komplikasyonuna sahiptir ve 6 dozdan fazla kullanılmamalıdır (79).

Şiddetli anovulatuvar kanama hormonal tedaviye rağmen 24 saatten fazla sürerse; hastada trombosit disfonksiyonu şüphesi ağır basar ve klasik olarak von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılan traneksamik asit, amino kaproik asit ve desmopressin gibi tedavi ajanları tedaviye eklenebilir. Hastada tromboemboli riskinde artış söz konusu olmadığı sürece traneksamik asit tedavisi yeterli olmaktadır. Traneksamik asitin 5 gün, günde üç kez 1000-1500 mg oral alımı uygundur (63, 80-82)

Dilatasyon ve küretaj (D&C); normal uterin kanaması olan adolesanlarda terapötik kullanımı daha nadirdir ve diğer tedavilere rağmen kanama devam ediyorsa son çare olarak yapılmaktadır (83).

Anovulatuvar Kanamaların Uzun Dönem Yönetimi

Akut kanama epizodunun kontrol altına alınmasından sonra idame tedavisinin yönetimi ; hastalara başlangıçta uygulanan hormonal rejime, hastaların kontrasepsiyon isteğine ve hastaların anemik kalıp kalmadıklarına bağlı olarak değişmektedir.

İdame tedavisi için oral rejimlerin dışında; 'Levonorgestrel salınımı yapan rahin içi araç(LNG-RİA)' ve 'depo medroksiprogesteron asetat', kontrasepsiyon isteyen ve oral ilaçları alamayan hastalar için ek seçeneklerdir (84, 85)

İdame tedavide oral rejim seçenekleri ise şu şekildedirler:

- **Kanama başlangıçta östrojen içeren bir rejimle (oral ya da iv) kontrol edilmişse;** idame tedavisinde hemoglobin seviyesine göre farklı öneriler bulunmaktadır. Akut kanama kontrol altına alındıktan sonra hemoglobin <10 g/dl olan hastalar için en az üç ay günde bir kez 30- 50 mcg etinil estradiol kullanımı önerilmektedir (Hemoglobin \geq 10 g/dl olana kadar.) (61). Hastanın hemoglobini \geq 10 g/dl olana kadar aylık, ardından >12 g/dl olana kadar her 3-6 ayda bir izlenmelidir. Hastalar tedavinin ilk aylarında düzensiz kanamalar ve ara kanamalar açısından bilgilendirilmelidirler.

Hemoglobin ≥ 10 g/dL hastalara da günde bir kez en az 30 mcg etinil est-radiol kullanımı önerilir ve hemoglobin >12 g/dL olana kadar 3-6 ayda bir izlenirler. İdame tedavisi alan hastaların normal menstruel dengesinin kurulup kurulmadığını kontrol etmek için 3-6 ay sonra tedavi kesilip hasta gözlenebilir (86)

- **Kanama başlangıçta oral progestin ile kontrol edilmişse;** bu hastalara kanama sonrası en az 6 ay süreyle siklik oral progestin rejimine devam etmesi önerilmektedir. Kontrasepsiyon isteği olmayan hastalarda progestin rejimleri içerisinde 'noretindron, mikronize progesteron ve medroksiprogesteron asetat (intramuskuler)' seçenekleri yer alırken, sadece siklik oral progestin rejimleri tercih edilecekse ; 'her siklusun ilk 5-10 günü boyunca her gece 5 mg noretindron' veya 'her siklusun ilk 12 günü boyunca her gece 200 mg mikronize progesteron' seçeneklerinden biri tercih edilebilir. Hasta idame progesteronu alırken kanama meydana gelirse; progesteron kesilmeli veadet görmesine izin verilmelidir (75). Kontrasepsiyon isteği olan hastalarda ise; sadece progestin içeren rejimler arasında; depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantlar ve LNG-RIA seçenekleri bulunmaktadır (87). Progestin içeren oral kontraseptifler de bir başka seçenek olabilir ancak adölesanlarda uyum kolaylığı açısından diğer seçenekler daha ön plana çıkmaktadırlar.

Uzun Dönem İzlem

Anovulatuvar kanama öyküsü olan hastalarda, oluşabilecek potansiyel sekel-ler(kronik anemi, infertilite, endometrial kanser vs.) açısından uzun dönemli takip esastır. Adölesanlarda en az üç ayda bir adet görülmesi beklenir. Hormonal tedavi sonra üç aydan daha uzun bir süre adet görülmediyse (gebelik durumu harici) hasta endokrin açıdan değerlendirilmeli ve çekilme kanamasını indüklemek amacıyla progesteron içeren tedavi verilmelidir (69).

Kronik anovulasyon 2-3 yıldan fazla sürmesi hastalarda endometrial hiperplazi ve artmış endometrial karsinom riski ile ilişkilidir. Bu hastalarda endometrial biyopsi alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (88).

REPRODÜKTİF DÖNEM KANAMALARI

Normal menstruel siklus dışında görülen her kanama, yani; 24 günden daha kısa veya 38 günden daha uzun aralıklarla ya da 8 günden uzun süren adet kanamaları anormal kanama olarak adlandırılmaktadır (71).

Hastanın fiziksel, duygusal ya da sosyal yaşam kalitesini bozan, siklus başına 80 ml'den fazla olan kanamalar ise; '**ağır menstruel kanamalar**' olarak adlandırılırlar (89).

2018 yılında anormal uterin kanama terminolojisine menstruel siklusla ilgili anormalliklerin dışında bir de '**intermenstruel kanamalar**' eklendi. Bunlar düzenli başlangıcı olan sikluslar arasında görülen kanamaları tarif etmek için kullanılırlar. Bu tip kanamaların '**siklik olanlar**' ve '**siklik olmayanlar(öngörülemeyen)**' olmak üzere iki tipi vardır (40). Siklik intermenstruel kanamalar daha çok hormonal nedenlerle olurken, siklik olmayan intermenstruel kanamalar ise daha çok servisit, endometrit ve servikal veya endometrial polipler gibi daha malign olmayan lezyonlarla ilişkilidirler ve en sık görülen semptomları postkoital kanamadır (90, 91).

Reproduktif Dönemde Anormal Kanama Nedenleri

Servikal Kanama Nedenleri

- **Servisit:** Spesifik olmayan inflamatuvar değişiklikler ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle servisit sık görülebilir ve postkoital kanamalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Servikse temasla kanama ve çilek görünümü (kolpitis makularis) **trichomonas vaginalis enfeksiyonu** için patognomiktir (92).
- **Servikal polipler:** Genellikle asemptomatik olmalarına rağmen nadiren postkoital lekelenmeye ve sporadik kanamalara neden olabilirler. Polipler semptomatikse, büyükse (≥ 3 cm) ve atipik görünüyorsa çıkarılmalıdırlar. Nadir de olsa malignite potansiyelleri vardır (93).
- **Ektropion:**Ekzoservikte servikal kolumnar epitelin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Bu doku daha frajildir ve örneğin cinsel ilişki sırasında veya spekulum muayenesi sırasında kanama izlenebilir (94)
- **Pelvik organ prolapsusu:** Serviksin tamamen dışarı prolabe olması sonucu; ülserasyon, travmalar ya da enfeksiyon gibi sekonder nedenlere bağlı olarak kanamalar meydana gelebilir.
- **Travma:**Hem rızayla olan hem de cinsel saldırıdan sonra servikal yırtılmanın sonucu olarak kanama meydana gelebilir (95)
- **Endometriozis:** Konizasyon gibi servikal bir prosedür öyküsü olan hastalarda servikte ektopik endometriozis olabilir.Bu duruma bağlı akut, postkoital veya intermenstruel kanama görülebilmektedir (96).

- **Servikal kanser:** Semptomatik olan hastalarda başvuru sırasında en yaygın olan semptomlar; irregüler veya ağır menstruel kanama ve postkoital kanamadır (97)
- Vajinal Kanama Nedenleri
- **Vajinal atrofi:** Postmenapozal ve postpartum hastalarda östrojen eksikliğinden kaynaklanıp cinsel ilişkiyle kanama veya lekelenme görülebilmektedir (98).
- **Vajinit ve vajinal ülserler:** Daha çok prepubertal çağda üzere; başta A grubu beta hemolitik streptokok ve Shigella'nın sebep olduğu vajinal enfeksiyonlar ve vajinal tutulumu olan ülseratif hastalıklar (Herpes, sifiliz ve şankroid gibi) kanamaya sebep olabilirler (9, 10, 99)
- **Benign kitleler:** Bunlar; gartner kanalı kistleri, vajinal polipler ve vajinal adenozisi içerir. Sürtünme ve travma olmazsa kanama çok nadir görülmektedir.
- **Vajinal travma:** Vajinal travma sonucu olan kanamaların çoğu penetran bir travma ile meydana gelmektedir. Zorla cinsel ilişki, yabancı bir cisimle penetrasyon, bisiklet kazaları, jetski ve su kaydıraklarındaki basınçlı su gibi hidrolik ve pnömotik kuvvet nedenli olabilmektedir (95)
- **Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu:** Özellikle antibiyotikler olmak üzere çeşitli ilaçların neden olduğu bu durumlar, vulvar ve vajinal dokularda destrüksiyone sebep olmaktadır (100)
- **Radyasyon tedavisi:** Radyasyon tedavinin geç dönemde görülen toksik etkilerine bağlı nadir görülen vajinal ülserasyon ve nekroz durumlarında kanama olabilmektedir (101).
- **Vajinal kanser:** Vajinal kanserlerin primeri nadir olup, çoğunlukla metastatiklerdir. Daha çok yaşlılarda ve postmenapozal kadınlarda görülen bu hastalıkta genellikle en sık klinik prezentasyon; ağrısız vajinal kanamadır (102).

Vulvar Kanama Nedenleri

- **Enfeksiyon:** Cinsel yola bulaşan hastalıklar vulvada kolayca kanayabilen frajil lezyonlara sebep olabilirler (Örneğin; sifilitik şankr, herpes simplex virüs, haemophilus ducreyi-şankroid, granüloma inguinale-donovanyozis, lenfogradanüloma venerum vb.).
- **Benign lezyonlar:** Epidermal sebace kistler, kondilomlar ve anjiyokeratom gibi benign lezyonlar; kaşıma ya da giysilerin sürtünmesine bağlı kanaya-

- bilirler. Ayrıca vulvar liken skleroz olgularında da muayene veya cinsel ilişki sırasında lezyonlardan kaynaklı yarılma ve kanama da görülebilir (103).
- **Ülseratif ve kabarcıklı lezyonlar:** Büllöz pemfigoid ve sktrisyel pemfigoid gibi vulvada gelişebilen otoimmün dermatolojik lezyonlarda; lezyonların fragilitesi ve sürtünmeden dolayı nadiren kanama görülebilir.
 - **Vulvar travma:** Şiddetli cinsel aktivite, cinsel saldırı veya kazalar nedeniyle olabilmektedirler (104).
 - **Vulvar kanser:** Diğer jinekolojik malignitelere göre çok nadir görülmektedir ve nadiren oluşabilecek vulvar lezyonun ülserleşmesiyle kanama görülebilir (105).

Uterin Kanama Nedenleri

Uterus, genital sistem kanamalarının en olası kaynağıdır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Derneği (FİGO) tarafından 2011 yılında gebe olmayan reproduktif çağıdaki hastalarda görülen anormal uterin kanamalar (AUK) için revize edilmiş bir terminoloji sistemi ortaya koyulmuştur. **PALM COEİN Sistemi** olarak tanıtılan bu sisteme göre anormal uterin kanamanın olası nedenleri; **yapısal nedenler** (Polip Adenomyozis, Leiomyom, Malignite ve hiperplazi) ve **yapısal olmayan nedenler** (Koagülopati, Ovulatuvar disfonksiyon, Endometriyal, İyatrojenik, Henüz sınıflandırılmamış nedenler) olmak üzere dokuz temel kategoride sınıflandırılmışlardır (42).

- **Polipler (AUK-P):** Endometrial polipler anormal uterin kanamanın yaygın bir nedenidir. Polip varlığında yaklaşık %68 oranında anormal uterin kanama izlenmektedir.Çoğu benigndir. En sık semptom; intermenstruel kanama ve ıkınma veya ağır kaldırmayla görülebilen ağrıdır.Daha nadir olarak da ağır menstruel kanama, postkoital kanama veya postmenapozal kanama da görülebilmektedir. Prevalans yaşla birlikte artar (90).
- **Adenomyozis (AUK-A):** Adenomyozis; endometriyal bez ve stromanın myometriyumun içinde bulunduğu bir bozukluktur.Adenomyozisin başlıca semptomları ağır menstruel kanama ve dismenoredir. AUK'lardaki rolü tam anlaşılamamıştır. Genel olarak adenomyozis; global olarak büyümüş bir uterusla karşımıza çıkmakta ve genellikle uterin leiomyom ve endometriozisi olan hastalarda görülmektedir (106).
- **Leiomyomlar (AUK-L):** Leiomyomlar kadınlarda en sık görülen pelvik neoplazmlardır. Kadınların hayatları boyunca yaklaşık %70'inde tespit edilebilirler. %70' asemptomatik olmasına rağmen, semptomatik olanlarda

ise ; en sık ağır ve/veya uzun süren uterin kanamayla karşımıza çıkmaktadırlar. Kanamalar en sık submukozal miyomlarda görülmektedir (107). İntramural miyomlar da ağır veya uzun süreli adet kanamaları ile ilişkilidirler; ancak subserozal miyomlar ağır adet kanaması için bir risk teşkil etmezler.

- **Malignite ve hiperplazi (AUB-M) :** Endometriyal hiperplaziler, özellikle de atipili olanlar endometriyal kansere ilerleme riski fazlalığı nedeniyle klinik öneme sahiptirler. Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometriyum kanseri daha çok ileri yaşta görülmesine rağmen 50 yaşın altında %7, 40 yaşın altında ise %2-5 görülmektedir. Endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri tipik olarak kendilerinin anormal uterin kanama ile gösterirler. 45 yaş üzeri her türlü anormal kanamada endometriyal hiperplazi (atipili) ve kanseri dışlamak için endometriyal örnekleme almak gerekmektedir (108). Vajinal kanama şikayeti, postmenapozal kadınlarda endometriyal kanserin en yaygın klinik prezentasyonudur. Özellikle endometriyal hiperplazi veya kanser için risk faktörleri mevcutsa; tüm postmenapozal kadınlar araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki endometriyal kanserin %20'lik kısmı premenapozal kadınlarda görülmekte ve anormal uterin kanaması olan premenapozal kadınlarda bu olasılık da akla getirilerek değerlendirme yapılmalıdır (109).
- **Koagülopati (AUB-C):** Koagülopatiler genellikle ağır menstruel kanamaya sebep olurlar. Reprodüktif çağıdaki ağır menstruel kanaması olanların yaklaşık %10-17'sinde kanama bozukluklarına rastlanmaktadır ve bu hastalarında yaklaşık %12'sinde ağır kanamaya sekonder gelişen anemi nedeniyle hospitalizasyon gereksinimi olmaktadır. **Von Willebrand hastalığı** en yaygın görülen kanama bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Ağır menstruel kanaması olan kanama bozukluklarının yaklaşık %36'sında von Willebrand hastalığına rastlanmaktadır (38).
- **Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O):** Bu hastalardaki kanamanın patofizyolojisi; seks steroidlerinin üretiminin sıklık olmamasıdır. Bu bağlamda anovulatuvar hastalarda ; üretilen östrojeni karşılayan yeterli progesteron üretiminin olmaması , karşılanmayan östrojenin sürekli olarak endometriyum proliferasyonunu uyarmasına neden olur. Sonuç olarak mevcut doku kanlanması kalınlaşmış endometriyumun beslenmesine yetmez ve fokal nekroz ve dökülmeler olur. Bu kanamalar genelde düzensizdirler. Genel olarak ovulatuvar disfonksiyona neden olan etiyojiler şunlardır: Daha

sık olarak; üreme çağıının uç noktaları (menarş sonrası ve menapoz geçişi) ve polikistik over sendromu, daha nadir olarak ise; tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, over ve adrenal bez tümörleri, karaciğer ve böbrek hastalıkları, ilaç kullanımı, stres ve yetersiz beslenmedir (110).

- **Endometriyal (AUK-E):** Endometriyal nedenli anormal uterin kanamaların aslında bir ekartasyon tanısıdır. Yani ovulasyonun normal olduğunu düşündüren, önceden tahmin edilebilir sıklık adetler ve ağır menstruel kanama veya intermenstruel kanama görülür; ancak ortada anormal uterin kanama içi açıklanabilir bir neden yoktur (91). AUK-E esas olarak menstruasyonda kanamanın durdurulmasındaki lokal endometriyal hemostaz bozukluklarından (tromboliz ve prostoglandinler kaynaklı) kaynaklanmaktadır (111). Endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi endometriyumun inflamatuvar hastalıkları da AUK-E'ye sebep olmaktadır (112, 113).
- **İyatrojenik (AUK-I):** Kontrasepsiyon amacıyla kullanılan kombine oral kontraseptifler, sadece progestin içeren kontraseptifler ve rahim içi araçlar ile menapoz sonrası hormon replasman tedavileri, antikoagülanlar ve antidepresanlar AUK-I'ya sebep olabilmektedirler (42).
- **Henüz sınıflandırılmamış (AUK-N): Sezaryen skar yeri defektleri (ist-mosel);** postmenstruel lekelenme olarak karşımıza çıkar (114). AUK'nın nadir bir nedeni olan **uterusun arteriyo-venöz malformasyonu** ise; artmış myometrial vaskülarite ile karakterizedir (115). Ayrıca "**sarkoidoz**" kadın genital sistemde en sık uterusu etkiler ve bu hastalar da AUK ile başvuruabilirler (116).

Fallopian Tüp Kaynaklı Kanama Nedenleri

PID ile ilişkili salpenjit ve fallop tüpü kanserleri çok nadir vaginal kanama kliniğiyle karşımıza çıkabilirler.

Ovaryan Kaynaklı Kanama Nedenleri

Over kanserleri nedeni çok nadir vaginal kanama izlenebilir.

Hastaların Değerlendirilmesi

Reprodüktif çağıdaki hastaların değerlendirilmesi; adolesan çağıdaki hastaların değerlendirilmesiyle benzer yaklaşımlar içerirler. Yine ilk olarak hastaların hemodinamik açıdan stabil olup olmadığı değerlendirilir. Hastanın durumuna

göre hospitalize edilerek ya da ayaktan takip planlaması yapılır. Ardından tüm hastalarda öncelikle gebelik varlığı için test istenir.

İlk Değerlendirme

Anamnez: Hastadan kapsamlı bir anamnez alınır. Yine benzer şekilde; hastanın menstruel siklus düzeni, geçmişte sezaryen veya myomektomi gibi geçirilmiş ameliyatlarının olup olmadığı, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanıp kullanılmadığı, endometriyal kanser için risk faktörü olup olmadığı, kanama bozukluğu varlığı, endokrin hastalık varlığı ve kullanılan ilaçlar sorgulanır.

Fizik muayene: Genel fizik muayenenin amacı; ateş, ekimoz ve büyümüş tiroid bezi gibi sistemik hastalık bulgularını incelemenin yanı sıra hirsütizm, akne ve kliteromegali gibi hiperandrojenizm bulgularını değerlendirmektir. Örneğin; reproduktif çağda en sık görülen iki endokrin hastalıktan biri olan PCOS'lu hastalarda akantozis nigrikans görülebilmekte iken, bir diğer hastalık olan hiperprolaktinemi ise galaktore görülebilmektedir (117, 118). Genel muayenenin ardından tam bir pelvik muayene yapılmalıdır. Bu muayenede; vulva, vajina, serviks, üretra, anüs veya perineden olası kanama bölgeleri dikkatle değerlendirilir. Uterusun boyutu ve konturları değerlendirilir. Örneğin normalden büyük bir uterus; gebelik, leiomyom, adenomyozis ya da uterin maligniteler için ön fikir verebilmektedir. Son olarak da adneksiyel kitle ve hassasiyet varlığı da araştırılmalıdır.

İkincil Değerlendirme

İkincil değerlendirme; alınmış olan anamnez ve fizik muayeneden elde edilen bilgiler doğrultusunda şekillenir. Burada hastalar değerlendirilirken; "**kanama paterni**" ve "**endometriyal kanser için risk faktörlerine yatkınlık**" açısından değerlendirilmektedirler.

Kanama Paternine Göre Değerlendirme

Ağır Menstruel Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Ağır menstruel kanama izlenen hastada öncelikle olası nedenlere yönelik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Pelvik ultrasonografi anormal uterin kanaması olan hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Vajinal muayene yapılmaması için herhangi bir neden olmadıkça öncelikle vajinal ultrasonografi yapılır. Transvajinal de-

ğerlendirme uterusun veya adnekslerin değerlendirilmesine yeterince izin vermiyorsa ya da büyük bir pelvik kitle mevcutsa abdominal ultrasonografi yapılır. Ultrasonografi anatomik ve vasküler uterin patolojiler ile adneksiyel lezyonları karakterize etmede etkilidir (119). Uterin leiomyomlar, adenomyozis ve endometrial polipler gibi daha yaygın görülen nedenler ve uterin arteriyovenöz malformasyon gibi daha nadir nedenlerin saptanmasında ultrasonografi oldukça etkilidir (120). Yapılan ultrasonografiye dayanarak intrakaviter patolojiden (endometriyal polipler, submukozal miyomlar ve intrakaviter komponenti olan intramural miyomlar gibi) şüphelenilen durumlarda; hasta salin infüzyon sonohisterografi (SİS) veya histeroskopi ile değerlendirilir (121, 122). Manyetik rezonans görüntüleme ise; yalnızca ultrasonografide net değerlendirilemeyen lezyonlar ve olan lezyonları daha da karakterize edebilmek için kullanılabilir. Ancak anormal uterin kanamaların pelvik değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin yeri yoktur.

- **Laboratuvar Testleri:** Ağır menstruel kanaması olan hastalarda öncelikle aneminin değerlendirilmesi adına tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi ölçümleri değerlendirilmelidir. Ardından bir kanama bozukluğu olabileceği akla gelmeli ve hastadan ilave olarak periferik kan yayması, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen düzeyi, plazma von Willebrand faktör (vWF) antijeni, plazma vWF aktivitesi (ristosetin kofaktör aktivitesi), faktör 8 aktivitesi parametreleri istenmelidir (63-65). Bu testlerin dışında herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğunun olup olmadığını değerlendirmek için TSH seviyesine de bakılmalıdır (66).
- **Endometriyal Örneklem:** Uterin malignite şüphesi veya risk faktörü olan ağır menstruel kanamalı hastalarda endometriyal örneklem yapılmalıdır (123).

İntermenstrüel Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Olası intermenstrüel kanama nedenleri olan servikal anormallikleri (servikal polipler, servisit, ektropion, servikal kanser vb.), uterin anormallikleri (kronik endometrit ve endometriyal polip vb.) ve istmoseli değerlendirmek için kullanılacak görüntüleme yöntemleri yine ağır uterin kanamaların değerlendirilmesindeki gibidir.
- **Laboratuvar Testleri:** İntermenstrüel kanaması olan hastalarda genellikle herhangi bir laboratuvar testine gereksinim yoktur.

- **Endometriyal Örneklem:** Yine uterin malignite riski veya şüphesi olan ve kronik endometrit şüphesi olan intermenstrüel kanamalı hastalarda endometriyal biyopsi endikasyonu vardır (123).

İrregüler Kanama

- **Görüntüleme Yöntemleri:** Düzensiz kanamaların en sık sebebi olan ovulatuvar disfonksiyon nedenli kanamalardan sadece polikistik over sendromu nedenli olanlar ultrasonografiyle değerlendirilebilirken, diğer sebepler için herhangi bir görüntüleme yöntemi gereksinimi yoktur.
- **Laboratuvar Testleri:** Anovulatuvar kanamaya neden olabilecek durumlar için ayrı ayrı parametreler istenir.
 - Tiroid hastalığını dışlamak için; TSH düzeyi ölçülmelidir.
 - Anovulatuvar kanama, amenore veya galaktore şikayeti olan hastalarda hiperprolaktinemiye değerlendirmek için; prolaktin düzeyi ölçülmelidir.
 - Düzensiz kanaması ile hirsütizm ve akne gibi androjen fazlalığı olan hastalarda; androjen düzeyleri ölçülmelidir.
 - Prematür ovaryan yetmezlikten şüpheleniliyorsa; FSH düzeyi ölçülmelidir. Eğer hipotalamik disfonksiyondan şüpheleniliyorsa; FSH, LH ve östradiol düzeyleri ölçülmelidir.
 - Nadir bir anormal uterin kanama nedeni olarak östrojen salgılayan over tümörlerini dışlamak için de östradiol düzeyleri ölçülebilir.
- **Endometriyal Örneklem:** Tipik olarak altı ay veya daha uzun süredir olan düzensiz adet kanamaları varlığında artmış olan endometriyal hiperplazi/neoplazi riski nedeniyle endometriyal örneklem yapılmaktadır (123).

Tedavi Seçimi

Bilinen Bir Primer Etiyolojisi Olan Hastalar

Bu hasta grubuna bilinen yapısal lezyonları, endokrin patolojileri, enfeksiyonları veya kanama bozuklukları olan hastalar dahildir. Burdaki temel tedavi prensibi; altta yatan etkenin tedavi edilmesidir.

Yapısal Lezyonlar

- **Submukozal fibroidler;** Uterus leiomyomlarının çoğu asemptomatik seyreder ve tedavi gerektirmezler. Yaklaşık olarak %20-50'si semptomatik olup; normal uterin kanama, demir eksikliği anemisi ve infertilite gibi problem-

lere neden olur ve tedavi gerektirebilir. Semptomatik uterin myomlar; medikal, cerrahi veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde tedavi edilebilirler. Medikal tedavide amaç; östrojen ve progesteronun, yani gonadal steroidleri düzenlemektir. **Fertilite isteği olmayanlarda;** medikal tedavide; hormonal olan östrojen-progestin kontraseptifleri, progestin salan rahim içi araçlar (LNG-RİA), GnRH analogları (agonist ve antagonistler) kullanılabilir (124) GnRH analoglarının 3-6 aylık preoperatif kullanımları miyom boyutunu küçülmesini sağlar ve anemik hastalarda hastanın anemisinin düzeltilmesi için zaman sağlamış olur (125) Cerrahi olarak ise; histeroskopik myomektomi (submukozal miyomlarda) , laparotomi ve laparoskopi ile myomektomi ve histerektomi yapılabilir. Alternatif olarak ise; daha az invaziv bir işlem olan uterin arter embolizasyonu yapılabilir (126). Bir başka alternatif olarak endometriyal ablasyon uygulanabilir; fakat hem bu uygulamayla ilgili sınırlı sayıda çalışma olması hem de altta yatan koagülopatisi olan hastalarda etkinliğine dair çelişkili sonuçları olan çalışmaların olması, bu uygulamayı bir adım geriye düşürmektedir (127). **Fertilite isteği olanlarda ise;** sadece submukozal myomu olan hastalarda minimal invaziv olması nedeniyle histeroskopik myomektomi önerilmektedir. Submukozal dışındaki tüm myomlarda ise; laparatomik ve laparoskopik myomektomi önerilmektedir (124).

- **Endometriyal polipler;** histeroskopik polipektomi ile kolayca çıkarılabilirler.
- **Adenomyozis:** Adenomyozis için kesin tedavi histerektomidir ve diffüz adenomyozisi ortadan kaldırmanın tek yolu budur. Histerektomi dışındaki bütün tedaviler alternatif tedaviler olarak değerlendirilmektedirler. Doğurganlığını tamamlamış hastalarda uygulanabilecek bir diğer yöntem olan uterin arter embolizasyonu; adenomyozis semptomlarının azaltılmasında etkilidir. Doğurganlığını tamamlamamış hastalarda ise; hormonal tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Pratikte en çok kullanılan LNG-RİA olup, diğer alternatif seçenekler ise; oral dienogest, depo GnRH analogları, aromataz inhibitörleri ve aynı zamanda birlikte bulunan uterin fibroidlerin tedavisi için de kullanılan GnRH antagonistlerdir. Gebe kalmayı planlayan hastada hormonal tedavi kesildiğinde; uterusun büyümesi ve semptomların tekrarlaması genellikle ilk altı ay içerisinde olmaktadır (128).

- **Sezaryen yeri skar defektleri;** operatif histeroskopi,vajinal cerrahi, laparotomik/laparoskopik veya kombine bir yaklaşımla cerrahi olarak rezeke edilir (129).
- **Arteriovenöz malformasyonlar;** anormal uterin kanamanın nadir bir sebebi olup, akut kanamanın arteriovenöz malformasyon nedeniyle olduğu şüphesi varsa; uterin küretaj yerine uterin arter embolizasyonu birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir(130).

Enfeksiyon

Şüpheli veya kesinleşmiş kronik endometriti olan hastalarda uygun antibiyoterapi sonrası genellikle anormal uterin kanama düzelmektedir.

Endokrin Anomaliler

Hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi gibi anovulatuvar kanamaya neden olabilen endokrin anormalliklerin tedavisi sonrası genellikle ovulasyon döngüleri eski düzenli haline gelir ve kanama açısından tedavi sağlanmış olur (110).

Kanama Bozuklukları

Daha çok ağır menstruel kanama olarak karşımıza çıkmakta ve en sık görülen hastalık olan von Willebrand Hastalığı'nda ; östrojenin vWF seviyesi artışını sağlayıcı etkisinden yola çıkarak östrojen-progestin kombine kontraseptiflerin kullanımıyla hafif von Willebrand Hastalığı olan hastalarda vWF seviyesi normal aralığa gelebilmektedir. Ayrıca kanama bozuklukları; böbrek yetmezliği (trombosit disfonksiyonu), karaciğer hastalıkları (pıhtılaşma faktör eksikliği), hematolojik malignite, antikoagülan ve kemoterapötik kullanımı gibi sebeplere de bağlı olarak gelişebileceği için, bu altta yatan hastalıkların tedavisiyle de kanama tedavisi sağlanmış olur (45, 46).

Bilinen Bir Etiyolojisi Olmayan Hastalar

Çoğu hastalarda ilk yaklaşım östrojen progestin kombine kontraseptifleri veya LNG-RİA'dır. Eğer hastada östrojen kullanımını engelleyecek bir kontrendikasyon yoksa seçim hastaya bırakılır. Eğer östrojen kullanımına engel herhangi bir durum varsa LNG-RİA tercih edilmektedir (80, 131). Bu tedavileri kullanamayan hastalar için alternatif hormonal tedavi olarak sadece progestin içeren tedaviler de verilebilir. Hormonal olmayan tedavi olarak kanamayı azaltması amacıyla traneksamik asit ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar da verilebilmektedir (132, 133). Doğurganlığını tamamlamış, medikal tedaviye

rağmen ağır ve uzun süreli kanamaları devam eden hastalarda cerrahi seçenekler ön plana çıkmaktadırlar. Uterin kanamaların kesin tedavisi; histerektomidir. Bir diğer seçenek olarak da endometriyal ablasyon da karşımıza çıkmaktadır (134).

POSTMENAPOZAL DÖNEM KANAMALAR

Postmenapozal dönemde görülen herhangi bir kanama anormaldir. Postmenapozal kanamalar, endometriyal karsinomun ana belirtisi olduğundan, bu dönemde görülen beklenmedik bir kanama varlığı endometriyal hiperplazi/karsinom açısından düşündürücü olup değerlendirilmelidir. Bununla birlikte bu tür hastalarda kanamanın daha yaygın nedeni; endometriyal polipler ve atrofi gibi benign durumlardır (135)

Postmenapozal hastaların yaklaşık %4-11’inde görülen postmenapozal kanama görülebilmektedir. İnsidans menapozdan sonra geçen süreyle ters orantılıdır; yani menapoz sonrası süre arttıkça, kanama olasılığı zamanla azalmaktadır (136).

Postmenapozal Kanama Nedenleri

Postmenapozal hastalarda görülen anormal kanamalar anovulasyonla ilgili olmadığından, postmenapozal kanama nedenleri, premenapozal dönemde görülen anormal kanama nedenlerine göre daha az kapsamlıdır.

Yapısal Anormallikler

- **Polipler:** Perimenapozal ve postmenapozal kanamaların yaygın bir nedeni olarak karşımıza çıkan polipler; endometriyal bezlerin ve stromanın hiperplastik aşırı büyümesiyle karakterize karakterizedirler. Poliplerin büyümesi östrojen tedavisi veya tamoksifen kullanımıyla da uyarılabilir. Poliplerin çoğunluğu benign olmasına rağmen postmenapozal dönemde; premenapozal hastalara göre malign görülme sıklığı daha fazladır. Endometriyal polipler tamoksifen kullanımıyla en ilişkili olan endometriyal patolojilerdir (137)
- **Atrofi:** Menapozda meydana gelen hipoöstrojenik değişiklikler, endometriyum ve vajinanın atrofisine neden olur. Endometriumun çökmüş ve atrofik yüzeyleri, kavite içindeki sürtünmeyi önlemek için çok az sıvı içerir veya hiç içermez.. Bu durum, epitel yüzeyinde mikro erozyonların gelişmesine ve ardından kronik inflamasyona (kronik endometrit gibi) yol açar. Bu kronik endometrit lekelenmeye veya hafif kanamaya eğilimlidir (138)

- **Leiomyoma uteri:** Bu benign lezyonlar, kadınlarda en sık görülen pelvik tümörler olup postmenapozal hastalardaki sıklığı premenapozal hastaların 1/10'u kadardır. Miyomlar reproduktif çağda ağır kanamalara sebep olabilirken, menapozdan sonra çoğu miyom küçülmektedir. (İstisna olarak hormon replasman tedavisi alan hastalarda myomlarda büyüme izlenebilir.) (139, 140)
- **Adenomyozis:** Reproduktif çağda anormal uterin kanamalara sebep olsa da menapoz sonrası hormon replasman tedavisi almadığı takdirde genelde semptomatik değildir.

Hiperplazi ve Karsinom

Endometriyal hiperplazi; endometriyal karsinoma ilerleyebilir veya endometriyal karsinomla birlikte bulunabilir ve sıklıkla karşımıza postmenapozal kanama kliniğiyle çıkmaktadır.

Endometriyal karsinom, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir ve dünya çapında tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Postmenapozal kanama, endometriyal kanserin yaygın bir semptomudur ve postmenapozal kadınların jinekolojik şikayetle hastane başvurularının yaklaşık 2/3'ünü oluşturmaktadır (135).

İlaçlar

Siklik olarak postmenapozal kombine (östrojen+progestin) hormon replasman tedavisi alan hemen hemen tüm hastalarda uterin kanama meydana gelmektedir. Uterin kanama replasman tedavisinin ilk aylarında görülmekte iken uzun süre devam eden hastalarda malignite açısından ileri değerlendirme yapmak gerekmektedir (141). Ayrıca antikoagülan ve antiplatelet tedavileri de bu dönemde kanamalara sebep olabilmektedirler.

Radyasyon Tedavisi Sonrası

Radyasyonun geç bir etkisi olarak postmenapozal dönemde kanama görülebilmektedir.

Enfeksiyon

Endometrit postmenapozal kanamanın nadir bir sebebidir. Ayrıca bir başka enfektif hastalık olan genital tüberküloz nadiren de olsa kendisini postmenapozal kanama ile karşımıza çıkabilmektedir (142).

Hastaların Değerlendirilmesi

Uterin kanaması olan hastaların tanısıl değerlendirilmesinde primer hedefimiz; artan yaşla da riskin arttığı endometriyal karsinomu dışlamaktır. İlk olarak alınan anamnezle spesifik bir tanıya yönlendirme şansı doğmaktadır. Anamnezin ardından hastanın beden kitle indeksinin hesaplanmasını, ekimoz veya travma nedenli cilt lezyonlarının araştırılmasıyla başlayan fizik muayeneye geçilir. Kanama bölgesinin belirlenmesine yardımcı olmak için pelvik muayene yapılır. Uterusun boyutu, konturu, varsa hassasiyet, ve şüpheli lezyonlar değerlendirilir. Fizik muayene ile alt genital sisteme (vulva, vajina, ektoserviks gibi) kanama nedenleri ve yabancı cisim varlığı ekarte edilebilmektedir.

Tekrarlayan kanaması olan hastalar için ise; histeroskopi, salin infüzyon sonografi ve dilatasyon ve küretaj gibi daha ileri bir değerlendirme endikedir.

- **Endometriyumun Değerlendirilmesi:** Endometriyumu değerlendirmek için ilk test olarak transvajinal ultrason ya da endometriyal örnekleme kullanılabilir. Ancak; endometriyal biyopsinin doku tanısı ile sonuçlanması ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle daha sık tercih edildiği görülmektedir.
- **Serviksin Değerlendirilmesi:** Postmenapozal kanamalı hastalarda endoservikal kanamayla servikal kanamayı ayırt etmek zor olacağı için , serviks kanseri için daha ileri bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Servikal sitoloji normal olsa bile görünür lezyonlardan biyopsi alınması gereklidir.

Postmenapozal Hastalarda Tedavi Yaklaşımları

Kadın genital sistem kanamalarına genel olarak tedavi yaklaşımları daha önceki dönemler içerisinde anlatılmış olup, ilk değerlendirmede polip, hiperplazi, malignite gibi bir patoloji saptanması durumunda; hastalar standart kalvuzlara göre yönetilirler. Malignite şüphesi olan hastalar jinekolojik onkoloğa yönlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Howell, J.O. and D. Flowers, *Prepubertal Vaginal Bleeding: Etiology, Diagnostic Approach, and Management*. *Obstet Gynecol Surv*, 2016. **71**(4): p. 231-42.
2. DeLago, C., et al., *Girls who disclose sexual abuse: urogenital symptoms and signs after genital contact*. *Pediatrics*, 2008. **122**(2): p. e281-6.
3. Sugar, N.F. and K.W. Feldman, *Perineal impalements in children: distinguishing accident from abuse*. *Pediatr Emerg Care*, 2007. **23**(9): p. 605-16.
4. Perlman, S.E., S.P. Hertweck, and W.M. Wolfe, *Water-ski douche injury in a premenarcheal female*. *Pediatrics*, 1995. **96**(4 Pt 1): p. 782-3.

5. Goldberg, J., C. Horan, and L.M. O'Brien, *Severe anorectal and vaginal injuries in a jet ski passenger*. J Trauma, 2004. **56**(2): p. 440-1.
6. Santos, M.C., S. Limao, and P. Ferreira, *Exacerbated mini-puberty of infancy in an ex-extreme preterm girl*. BMJ Case Rep, 2020. **13**(9).
7. Paradise, J.E. and E.D. Willis, *Probability of vaginal foreign body in girls with genital complaints*. Am J Dis Child, 1985. **139**(5): p. 472-6.
8. Stricker, T., F. Navratil, and F.H. Sennhauser, *Vaginal foreign bodies*. J Paediatr Child Health, 2004. **40**(4): p. 205-7.
9. Straumanis, J.P. and J.A. Bocchini, Jr., *Group A beta-hemolytic streptococcal vulvovaginitis in prepubertal girls: a case report and review of the past twenty years*. Pediatr Infect Dis J, 1990. **9**(11): p. 845-8.
10. Murphy, T.V. and J.D. Nelson, *Shigella vaginitis: report of 38 patients and review of the literature*. Pediatrics, 1979. **63**(4): p. 511-6.
11. Verstraelen, H., et al., *Group A streptococcal vaginitis: an unrecognized cause of vaginal symptoms in adult women*. Arch Gynecol Obstet, 2011. **284**(1): p. 95-8.
12. Bercaw-Pratt, J.L., et al., *Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosus*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014. **27**(2): p. 111-6.
13. Maronn, M.L. and N.B. Esterly, *Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosus in children*. Pediatrics, 2005. **115**(2): p. e230-2.
14. Poindexter, G. and D.S. Morrell, *Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children*. Pediatr Ann, 2007. **36**(12): p. 785-91.
15. Gonzalez Mieres, C., et al., *[Urethral prolapse in a girl with urogenital bleeding]*. Arch Argent Pediatr, 2020. **118**(1): p. e26-e29.
16. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2005*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(1): p. 10-30.
17. Fernandez-Pineda, I., et al., *Vaginal tumors in childhood: the experience of St. Jude Children's Research Hospital*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(11): p. 2071-5.
18. Cordoba Rovira, S.M. and E.J. Inarejos Clemente, *Childhood rhabdomyosarcoma*. Radiologia, 2016. **58**(6): p. 481-490.
19. Jackson, M.G., et al., *Vaginal bleeding due to an infantile hemangioma in a 3-year-old girl*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2009. **22**(4): p. e53-5.
20. Yalamanchili, V., et al., *Consider benign Mullerian papilloma: a rare cause of vaginal bleeding in children*. Pediatr Surg Int, 2014. **30**(12): p. 1285-7.
21. Mierau, G.W., et al., *Benign mullerian papilloma of childhood*. Ultrastruct Pathol, 2005. **29**(3-4): p. 209-16.
22. Goodpasture, M., *A 4-year-old girl who presents with repeated episodes of vaginal bleeding found to have anogenital warts*. J Emerg Med, 2013. **45**(5): p. e177-8.
23. Sinclair, K.A., et al., *Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse*. Pediatrics, 2005. **116**(4): p. 815-25.
24. Sinclair, K.A., C.R. Woods, and S.H. Sinal, *Venereal warts in children*. Pediatr Rev, 2011. **32**(3): p. 115-21; quiz 121.
25. Berg, R.C. and E. Denison, *A tradition in transition: factors perpetuating and hindering the continuance of female genital mutilation/cutting (FGM/C) summarized in a systematic review*. Health Care Women Int, 2013. **34**(10): p. 837-59.
26. Holbrook, L. and R. Brady, *McCune Albright Syndrome*, in StatPearls. 2022: Treasure Island (FL).
27. de Sanctis, C., et al., *McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1999. **12**(6): p. 817-26.

28. Smith, T., et al., *The medical evaluation of prepubertal children with suspected sexual abuse*. Paediatr Child Health, 2020. **25**(3): p. 180-194.
29. Paradise, J.E., et al., *Vulvovaginitis in premenarcheal girls: clinical features and diagnostic evaluation*. Pediatrics, 1982. **70**(2): p. 193-8.
30. Hadley, J., J. Moore, and A. Goldberg, *Sexual Abuse as a Cause of Prepubertal Genital Bleeding: Understanding the Role of Routine Physical Examination*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021. **34**(3): p. 288-290.
31. Smorgick, N., et al., *Diagnosis and treatment of pediatric vaginal and genital tract abnormalities by small diameter hysteroscope*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(8): p. 1506-8.
32. Striegel, A.M., et al., *Vaginal discharge and bleeding in girls younger than 6 years*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2632-5.
33. Patrizi, A., et al., *Childhood lichen sclerosus: a long-term follow-up*. Pediatr Dermatol, 2010. **27**(1): p. 101-3.
34. Hernandez, A. and J.E. Dietrich, *Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent*. Obstet Gynecol, 2020. **135**(3): p. 615-621.
35. ACOG Committee Opinion No. 651: *Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign*. Obstet Gynecol, 2015. **126**(6): p. e143-e146.
36. Gunn, H.M., et al., *Menstrual Patterns in the First Gynecological Year: A Systematic Review*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2018. **31**(6): p. 557-565 e6.
37. Vihko, R. and D. Apter, *Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche*. J Steroid Biochem, 1984. **20**(1): p. 231-6.
38. Borzutzky, C. and J. Jaffray, *Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents*. JAMA Pediatr, 2020. **174**(2): p. 186-194.
39. Mitan, L.A. and G.B. Slap, *Adolescent menstrual disorders. Update*. Med Clin North Am, 2000. **84**(4): p. 851-68.
40. Munro, M.G., 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 Gynaecol Obstet, 2018. **143**(3): p. 393-408.
41. ACOG committee opinion no. 557: *Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(4): p. 891-896.
42. Munro, M.G., et al., *FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **113**(1): p. 3-13.
43. Carson, S.A. and A.N. Kallen, *Diagnosis and Management of Infertility: A Review*. JAMA, 2021. **326**(1): p. 65-76.
44. Mohseni, M., S. Sung, and V. Takov, *Chlamydia*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
45. Committee on Adolescent Health, C. and P. Committee on Gynecologic, *Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(6): p. 1368-73.
46. Lukes, A.S., et al., *Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact*. Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1338-44.
47. Kouides, P.A., et al., *Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding*. Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1345-51.
48. Thorneycroft, I.H., *Cycle control with oral contraceptives: A review of the literature*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 2): p. 280-7.
49. Jain, J., et al., *Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC*. Contraception, 2004. **70**(4): p. 269-75.
50. Hubacher, D., et al., *Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons*. Contraception, 2009. **80**(2): p. 113-8.

51. Abdel-Aleem, H., et al., *Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. CD003449.
52. Zigler, R.E. and C. McNicholas, *Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(5): p. 443-450.
53. Stephen Searle, E., *The intrauterine device and the intrauterine system*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. **28**(6): p. 807-24.
54. ACOG Practice Bulletin No. 121: *Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 184-196.
55. Passos, I. and R.L. Britto, *Diagnosis and treatment of mullerian malformations*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020. **59**(2): p. 183-188.
56. Sahin, N.M., et al., *Vaginal bleeding and a giant ovarian cyst in an infant with 21-hydroxylase deficiency*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018. **31**(2): p. 229-233.
57. Shrivastava, S.B., et al., *Management of Vaginal Cancer*. Rev Recent Clin Trials, 2015. **10**(4): p. 289-97.
58. Higham, J.M., P.M. O'Brien, and R.W. Shaw, *Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart*. Br J Obstet Gynaecol, 1990. **97**(8): p. 734-9.
59. Workowski, K.A., et al., *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021*. MMWR Recomm Rep, 2021. **70**(4): p. 1-187.
60. Gray, S.H., *Menstrual disorders*. Pediatr Rev, 2013. **34**(1): p. 6-17; quiz 17-8.
61. Rimsza, M.E., *Dysfunctional uterine bleeding*. Pediatr Rev, 2002. **23**(7): p. 227-33.
62. Kellogg, N., A. American Academy of Pediatrics Committee on Child, and Neglect, *The evaluation of sexual abuse in children*. Pediatrics, 2005. **116**(2): p. 506-12.
63. *Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785*. Obstet Gynecol, 2019. **134**(3): p. e71-e83.
64. Demers, C., et al., *Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. **95**(1): p. 75-87.
65. Sokkary, N.A., et al., *Platelet function disorders and menorrhagia in adolescents: a review of laboratory diagnosis*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2012. **25**(4): p. 233-7.
66. Saei Ghare Naz, M., M. Rostami Dovom, and F. Ramezani Tehrani, *The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review*. Int J Endocrinol Metab, 2020. **18**(4): p. e106694.
67. Bennett, A.R. and S.H. Gray, *What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents*. Curr Opin Pediatr, 2014. **26**(4): p. 413-9.
68. Slap, G.B., *Menstrual disorders in adolescence*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003. **17**(1): p. 75-92.
69. Bravender, T. and S.J. Emans, *Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding*. Pediatr Clin North Am, 1999. **46**(3): p. 545-53, viii.
70. Frishman, G.N., *Evaluation and treatment of menorrhagia in an adolescent population*. J Minim Invasive Gynecol, 2008. **15**(6): p. 682-8.
71. Wouk, N. and M. Helton, *Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women*. Am Fam Physician, 2019. **99**(7): p. 435-443.
72. Curtis, K.M., et al., *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016*. MMWR Recomm Rep, 2016. **65**(3): p. 1-103.
73. Moon, L.M., G. Perez-Milicua, and J.E. Dietrich, *Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. **29**(5): p. 328-336.
74. James, A.H., et al., *Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **158**(2): p. 124-34.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV

75. Bradley, L.D. and N.A. Gueye, *The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(1): p. 31-44.
76. Haamid, F., A.E. Sass, and J.E. Dietrich, *Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017. **30**(3): p. 335-340.
77. Cowan, B.D. and J.C. Morrison, *Management of abnormal genital bleeding in girls and women*. N Engl J Med, 1991. **324**(24): p. 1710-5.
78. Santos, M., et al., *Retrospective review of norethindrone use in adolescents*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014. **27**(1): p. 41-4.
79. Zreik, T.G., et al., *A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy*. Fertil Steril, 1999. **71**(2): p. 373-5.
80. Matteson, K.A., et al., *Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(3): p. 632-643.
81. Mannucci, P.M., *Treatment of von Willebrand's Disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(7): p. 683-94.
82. McCormack, P.L., *Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis*. Drugs, 2012. **72**(5): p. 585-617.
83. Deligeorgiou, E. and V. Karountzos, *Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **48**: p. 51-61.
84. Bofill Rodriguez, M., A. Lethaby, and V. Jordan, *Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **6**: p. CD002126.
85. Cullins, V.E., *Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate*. J Reprod Med, 1996. **41**(5 Suppl): p. 428-33.
86. Strickland, J., E.J. Gibson, and S.B. Levine, *Dysfunctional uterine bleeding in adolescents*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2006. **19**(1): p. 49-51.
87. Yasa, C. and F. Gungor Ugurlucan, *Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020. **12**(Suppl 1): p. 1-6.
88. Coulam, C.B., J.F. Annegers, and J.S. Kranz, *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia*. Obstet Gynecol, 1983. **61**(4): p. 403-7.
89. Perello, J., J. Rius Tarruella, and J. Calaf, *Heavy menstrual bleeding and its detection in clinical practice*. Med Clin (Barc), 2021. **157**(7): p. 332-338.
90. Salim, S., et al., *Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature*. J Minim Invasive Gynecol, 2011. **18**(5): p. 569-81.
91. Singh, P., et al., *Expression of ERalpha and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(8): p. EC06-9.
92. Fouts, A.C. and S.J. Kraus, *Trichomonas vaginalis: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis*. J Infect Dis, 1980. **141**(2): p. 137-143.
93. Kerner, H. and C. Lichtig, *Mullerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(5 (Pt 1)): p. 655-9.
94. Yildiz, S., et al., *The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life*. J Obstet Gynaecol, 2021. **41**(5): p. 815-820.
95. Lopez, H.N., M.A. Focseneanu, and D.F. Merritt, *Genital injuries acute evaluation and management*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **48**: p. 28-39.
96. Seval, M.M., et al., *Postcoital bleeding due to cervical endometriosis*. BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
97. Tarney, C.M. and J. Han, *Postcoital bleeding: a review on etiology, diagnosis, and management*. Obstet Gynecol Int, 2014. **2014**: p. 192087.
98. Carugno, J., *Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women*. Climacteric, 2020. **23**(4): p. 343-349.

99. Rosen, T. and T.J. Brown, *Genital ulcers. Evaluation and treatment*. Dermatol Clin, 1998. **16**(4): p. 673-85, x.
100. Meneux, E., et al., *Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(2): p. 283-7.
101. Eifel, P.J., et al., *Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(5): p. 1289-300.
102. Hacker, N.F., P.J. Eifel, and J. van der Velden, *Cancer of the vagina*. Int J Gynaecol Obstet, 2015. **131 Suppl 2**: p. S84-7.
103. Fistarol, S.K. and P.H. Itin, *Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update*. Am J Clin Dermatol, 2013. **14**(1): p. 27-47.
104. Merritt, D.F., *Vulvar and genital trauma in pediatric and adolescent gynecology*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004. **16**(5): p. 371-81.
105. Alkatout, I., et al., *Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options*. Int J Womens Health, 2015. **7**: p. 305-13.
106. Abbott, J.A., *Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. **40**: p. 68-81.
107. Giuliani, E., S. As-Sanie, and E.E. Marsh, *Epidemiology and management of uterine fibroids*. Int J Gynaecol Obstet, 2020. **149**(1): p. 3-9.
108. Dickson, J.M., B. Delaney, and M.E. Connor, *Primary care endometrial sampling for abnormal uterine bleeding: a pilot study*. J Fam Plann Reprod Health Care, 2017. **43**(4): p. 296-301.
109. Braun, M.M., E.A. Overbeek-Wager, and R.J. Grumbo, *Diagnosis and Management of Endometrial Cancer*. Am Fam Physician, 2016. **93**(6): p. 468-74.
110. Jones, K. and S. Sung, *Anovulatory Bleeding*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
111. Critchley, H.O. and J.A. Maybin, *Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin*. Semin Reprod Med, 2011. **29**(5): p. 400-9.
112. Deneris, A., *PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding*. J Midwifery Womens Health, 2016. **61**(3): p. 376-9.
113. Toth, M., et al., *Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding*. Am J Reprod Immunol, 2007. **57**(5): p. 361-6.
114. Kulshrestha, V., N. Agarwal, and G. Kachhawa, *Post-caesarean Niche (Isthmocele) in Uterine Scar: An Update*. J Obstet Gynaecol India, 2020. **70**(6): p. 440-446.
115. Fleming, H., et al., *Arteriovenous malformations of the uterus*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(2): p. 209-14.
116. Marak, C.P., et al., *Uterine sarcoidosis: a rare extrapulmonary site of sarcoidosis*. Case Rep Rheumatol, 2013. **2013**: p. 706738.
117. Madnani, N., et al., *Polycystic ovarian syndrome*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79**(3): p. 310-21.
118. Thapa, S. and K. Bhusal, *Hyperprolactinemia*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
119. Timor-Tritsch, I.E., et al., *Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(6): p. 731 e1-731 e10.
120. Nougaret, S., M. Sbarra, and J. Robbins, *Imaging Spectrum of Benign Uterine Disease and Treatment Options*. Radiol Clin North Am, 2020. **58**(2): p. 239-256.
121. Moradan, S., S.N. Darzi, and R. Ghorbani, *Diagnostic value of saline infusion sonohysterography for detecting endometrial focal lesion*. Pan Afr Med J, 2019. **33**: p. 211.
122. Valentine, L.N. and L.D. Bradley, *Hysteroscopy for Abnormal Uterine Bleeding and Fibroids*. Clin Obstet Gynecol, 2017. **60**(2): p. 231-244.

123. Papakonstantinou, E. and G. Adonakis, *Management of pre-, peri-, and post-menopausal abnormal uterine bleeding: When to perform endometrial sampling?* Int J Gynaecol Obstet, 2022. **158**(2): p. 252-259.
124. Vilos, G.A., et al., *The management of uterine leiomyomas.* J Obstet Gynaecol Can, 2015. **37**(2): p. 157-178.
125. Lethaby, A., L. Puscasiu, and B. Vollenhoven, *Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**: p. CD000547.
126. Gupta, J.K., et al., *Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(12): p. CD005073.
127. El-Nashar, S.A., et al., *Global endometrial ablation for menorrhagia in women with bleeding disorders.* Obstet Gynecol, 2007. **109**(6): p. 1381-7.
128. Soave, I., et al., *Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility.* Curr Med Res Opin, 2018. **34**(5): p. 839-849.
129. Mashiach, R. and Y.Z. Burke, *Optimal Isthmocele Management: Hysteroscopic, Laparoscopic, or Combination.* J Minim Invasive Gynecol, 2021. **28**(3): p. 565-574.
130. Badawy, S.Z., et al., *Uterine artery embolization: the role in obstetrics and gynecology.* Clin Imaging, 2001. **25**(4): p. 288-95.
131. Kaunitz, A.M. and P. Inki, *The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review.* Drugs, 2012. **72**(2): p. 193-215.
132. Smith, S.K., et al., *Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding.* Br J Obstet Gynaecol, 1981. **88**(4): p. 434-42.
133. Lukes, A.S., et al., *Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol, 2010. **116**(4): p. 865-875.
134. Lethaby, A., et al., *Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. CD001501.
135. Clarke, M.A., et al., *Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Intern Med, 2018. **178**(9): p. 1210-1222.
136. Astrup, K. and F. Olivarius Nde, *Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(2): p. 203-7.
137. Cohen, I., *Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment.* Gynecol Oncol, 2004. **94**(2): p. 256-66.
138. Sung, S. and A. Abramovitz, *Postmenopausal Bleeding,* in *StatPearls.* 2022: Treasure Island (FL).
139. Ulin, M., et al., *Uterine fibroids in menopause and perimenopause.* Menopause, 2020. **27**(2): p. 238-242.
140. Moro, E., et al., *The Impact of Hormonal Replacement Treatment in Postmenopausal Women with Uterine Fibroids: A State-of-the-Art Review of the Literature.* Medicina (Kaunas), 2019. **55**(9).
141. Paciuc, J., *Hormone Therapy in Menopause.* Adv Exp Med Biol, 2020. **1242**: p. 89-120.
142. Mengistu, Z., et al., *Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. **86**(5): p. 631-2.