

خونریزی های نامرتب رحمی

- دکتر زهرا نادری

جراح متخصص زنان ،فلوشیب ناباروری و IVF

عضو هیئت علمی دانشگاه

Pre Test

- (1) شایعترین علت AUB در گروه سنی نوجوان و گروه پره منوپوز را به ترتیب نام ببرید؟
- (2) اولین اقدام و ضروری ترین اقدام در AUB پس از یائسگی چیست؟
- (3) شایعترین عفونتی که منجر به AUB در نوجوانان میشود کدام است؟
- (4) خانم 38 ساله 6 روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی از لکه بینی شکایت دارد ، روش تشخیصی و درمان شما چیست؟(درضمن باردار نیست و تستهای آزمایشگاهی درخواستی نیز طبیعی است)
- (5) خانمی 54 ساله که از دو سال قبل منوپوز شده، با خونریزی واژینال مراجعه کرده است. در سونوگرافی واژینال ضخامت آندومتر 8 میلیمتر است. اولین اقدام کدام است؟
- (6) خانم 40 ساله 8 روز پس از اتمام خونریزی قاعدگی دچار لکه بینی شده است، تشخیص و درمان شما چیست؟

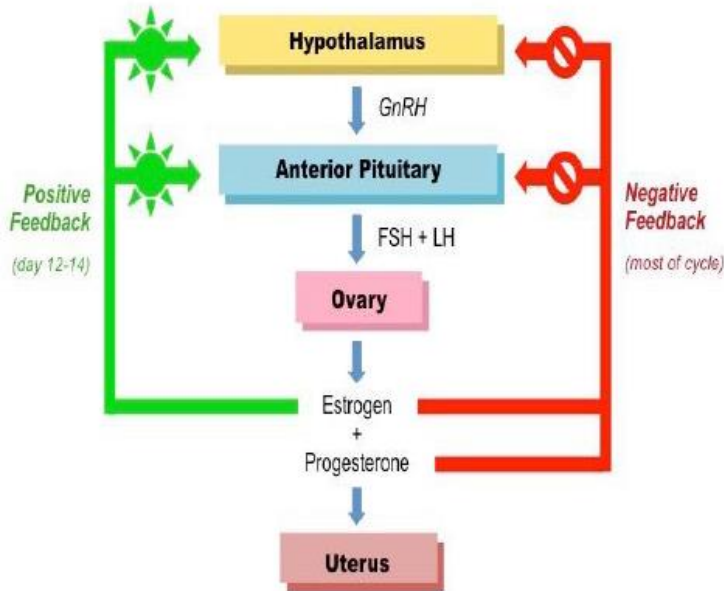


رئوس مطالب

- سیکل طبیعی قاعدگی
- الگوهای خونریزی در AUB
- علل AUB
- طبقه بندی AUB بر اساس سن
- تشخیص AUB
- درمان AUB

سیکل طبیعی قاعدگی

سیکل طبیعی قاعدگی



- از شروع خونریزی قاعدگی تا شروع خونریزی بعدی را یک سیکل قاعدگی می گویند.
- GnRH: به صورت ضربانی هر $1/5$ تا 3 ساعت یک بار در فاز فولیکولر و هر 2 تا 4 ساعت در فاز لوتئال ترشح می شود.
- نیمه عمر GnRH، 2 تا 4 دقیقه می باشد.
- نقائص جزئی در ترشحات GnRH، باعث عدم تخمگذاری
- مزمن، و نقص فاز لوتئال می شود. نقائص شدید آمنوره می دهد.
- FSH: از اواخر سیکل قبل یا اوائل سیکل جدید شروع به افزایش می کند.
- LH: 34 تا 36 ساعت قبل از تخمک گذاری شروع به افزایش می کند و 10-12 ساعت قبل از تخمک گذاری به اوج می رسد

سیکل طبیعی قاعدگی

✓ شروع سیکل: چند فولیکول باهم شروع به رشد می کنند که تحت تأثیر GDF-9 (فاکتور تمایز دهنده رشد) و BMP-15، پروتئین مورفوژنیک استخوان- (۱۵ که از داخل اووسیت ها ترشح می شوند قرار دارند این مرحله مستقل از گنادوتروپین هاست.

✓ پدیده انتخاب: فولیکولی که دارای جریان خون بیشتری است و گیرنده FSH بالاتری دارد، انتخاب می شود (فولیکول گراف)

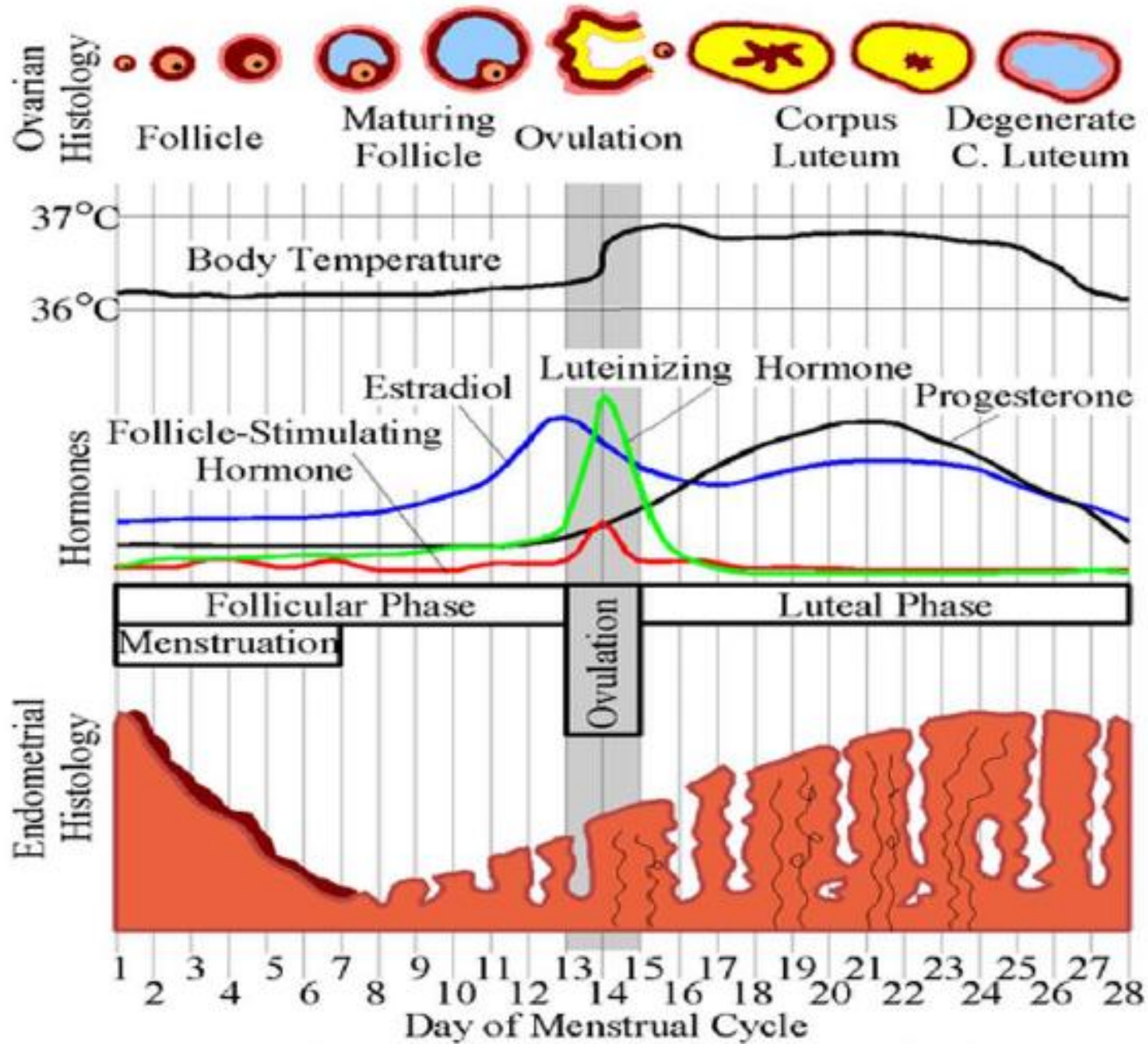
✓ مید سیکل:

۱. سوراخ شدن فولیکول

۲. آزاد شدن تخمک داخل لوله تحت تأثیر LH، سرکوب FSH با استروژن و اینهیبین

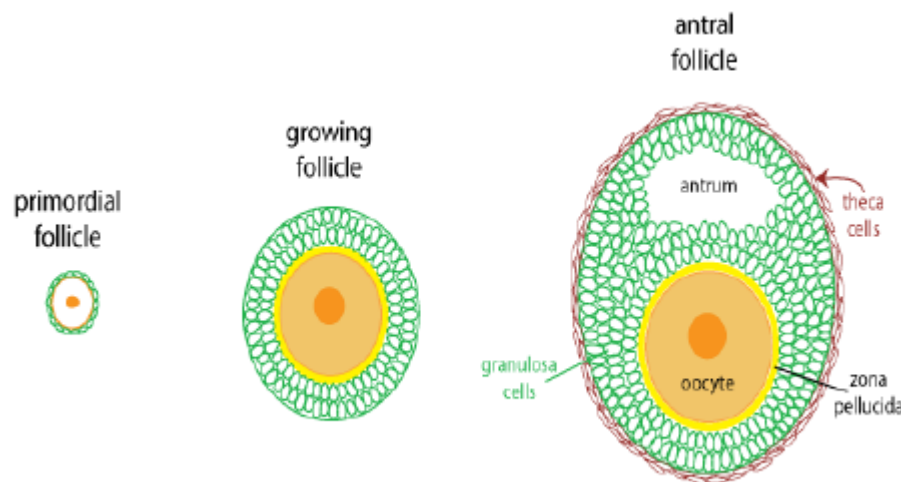
۳. باقی ماندن پوسته فولیکول، تحت تأثیر LH جسم زرد تشکیل می شود، (E, P اینهیبین)

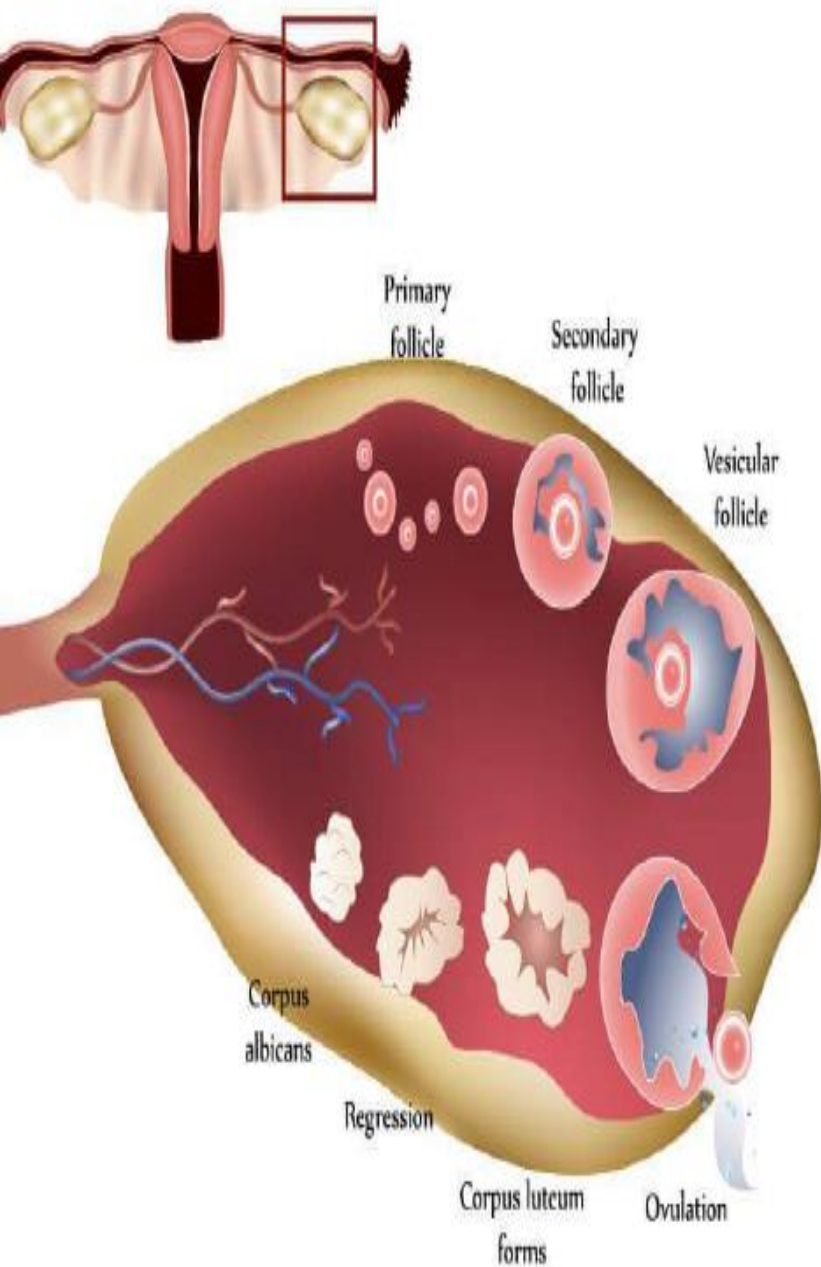
۴. اگر بارداری صورت گیرد جسم زرد حاملگی و در فرد غیر باردار جسم سفید تشکیل می شود



(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)

- از جنبه تولید هورمون، فولیکول دو دسته سلول دارد: گرانولوزا سل و تکا سل
- . تکا سل تحت تأثیر LH اندروژن تولید می کند سپس آندروژن وارد سلول های گرانولوزا می شود که دارای گیرنده های FSH است. FSH، آروماتاز را تولید می کند یعنی آندروژن به استروژن تبدیل می کند. بنابراین در اوایل سیکل قاعدگی، استروژن هورمون اصلی است. اوج استروژن قبل از تخمک گذاری است که به همراه اینهیبین B روی FSH، فیدبک منفی می گذارد و آن را سرکوب می کند. (چون FSH کارش را انجام داده و فولیکول به حد گراف رسیده)
- برعکس استروژن و اینهیبین B روی LH فیدبک مثبت دارد. (چون می خواهد اووسیت را بیرون بدهد).





- از زمان تشکیل جسم زرد، به گرانولوزا سل ، گرانولوزا لوتئین سل و به تکا سل ، تکا لوتئین سل می گویند. در این حالت، تکا لوتئین سل تحت تأثیر LH، آندروژن تولید می کند و گرانولوزا لوتئین سل تحت تأثیر LH ، استروژن ، پروژسترون و اینهیبین A تولید می کند.
- در نیمه دوم سیکل پروژسترون غالب است. این روند تا نیمه لوتئال سیکل ادامه می یابد. در اثر عدم بارداری و تبدیل جسم زرد به جسم سفید، به دلیل کاهش هورمونهای تولید شده (استروژن ، پروژسترون و اینهیبین A)، از روی FSH برداشته می شود.
- تأثیر استروژن بر روی FSH، بی فازیک است یعنی در غلظت های کم آن را بالا می برد و در غلظت های زیاد آن را سرکوب می کند.

فاز تکثیری (پروليفراتيو) سیکل قاعدگی

- علت تغییر در روزهای سیکل، مربوط به فاز تکثیری است.
- در فاز تکثیری، اپی تلیال، بافت غددی، استروما و عروق خونی تحت کنترل استروژن بر روی EGF- (فاکتور رشد اپی
- درمی) و $TGF - \alpha$ (فکتور تغییر شکل دهنده) و فاکتور رشد فیبروبلاست-9 (رشد استروما) رشد یا تکثیر می یابند.
- این روند حداکثر تا روز 19 سیکل ادامه می یابد. زیرا در این روز غالب شدن پروژسترون وجود دارد .
- در این فاز ، تحت تاثیر استروژن، فاکتور رشد اپی تلیال عروقی و با تاثیر $PGF2\alpha$ ، آنژیوژنز صورت می گیرد.
- اگر بارداری رخ ندهد با کاهش هورمونها ، عروق مارپیچی شده، ایسکمی و نکروز بافت اندومتر و ریزش ایجاد می شود.

فاز ترشی (لوتال) سیکل قاعدگی

- در فاز ترشی به دلیل ثابت بودن این مرحله می توان Dating داشت.
- روز 17:نمای مطبق کاذب یا واکوئل ساب نوکلئار(تجمع گلیکوژن در زیر واکوئل: نشانه تخمک گذاری)
- روز 20-24:پنجره لانه گزینی (پدیده پینوپود)
- روز 21-24: ادم استروما
- روز 22-25:مرحله پیش دوسیدوایی
- ارتشاح لکوسیتی: 1 تا 2روز قبل از خونریزی قاعدگی(افزایش نوتروفیل ، اینترلوکین 8)و تخریب سلولی ظاهر التهابی کاذب به استروما می دهد. بنابراین محرومیت از پروژسترون باعث افزایش ساخت پروستاگلاندین ها می شود، افزایش اندوتلین ها به علت کاهش انکفالینازانقباض عرقی رخ می دهد.قبل از ریزش بافت اندومتر این مرحله الزامی است و به عنوان ثابت ترین و چشمگیر ترین مرحله قبل از خونریزی می باشد

Normal Menstruation

- Estradiol and progesterone levels decrease several days prior to the onset of menses
- Endometrial blood flow decreases
- Endometrial thickness decreases and vascular stasis occurs
- Tissue ischemia occurs
- Arterial relaxation
- Sloughing of the endometrium
- Uterine bleeding occurs

الگوهای خونریزی در AUB

الگوهای خونریزی

- طبیعی (Normal):

مدت سیکل: 21 تا 35 روز، طول مدت خونریزی 1 تا 7 روز، میزان خونریزی یک پد یا یک تامپون هر 3 ساعت یک بار است.

- خونریزی حاد شدید (Severe acute bleeding):

میزان خونریزی 1 پد یا یک تامپون هر ساعت یک بار (هیپرمنوره)، یا علائم هیپوولمی (هیپوتانسیون ارتواستاتیک، یا هموگلوبین زیر 10 یا خونریزی فراوان)

- خونریزی نامنظم (Irregular bleeding):

متروراژی، منومتروراژی، اولیگومنوره، خونریزی طول کشیده، خونریزی بین قاعدگی، پلی منوره

- منوراژی (Menorrhagia):

خونریزی سنگین (Heavy) ولی منظم (regular) که بیش از 7 روز طول بکشد یا همراه با دفع لخته و کاهش آهن باشد

The Normal Menstrual Period

- Frequency : 24 to 38 days
- Regularity of menses: variation ≤ 7 to 9 days
- Duration of flow : 4.5 - 8 days
- Volume : ≥ 5 to ≤ 80 mL

Normal blood loss during menses

- change pads/tampons at ≥ 3 hour intervals,
- use fewer than 21 pads/tampons per cycle,
- seldom need to change the pad/tampon during the night,
- have clots less than 1 inch in diameter,
- not be anemic

Approach to abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age women. Uptodate
;Mar 2017

Normal menstruation parameters

Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive terms	Normal limits (5 th to 95 th centiles)
Frequency of menses (days)	Absent	
	Infrequent	>38
	Normal	24 to 38
	Frequent	<24
Regularity of menses (variation defined as shortest to longest cycle length, in days)	Regular	Variation ≤ 7 to 9 days*
	Irregular	Variation >7 to 9 days*
Duration of flow (days)	Normal	≤ 8 days
	Prolonged	>8 days
Volume of monthly blood loss (objective)	Heavy	>80
	Normal	5 to 80
	Light	<5
Volume of monthly blood loss (subjective)	Heavy	Clinical definition is subjective and defined as a volume that does not interfere with a woman's physical, social, emotional, and/or quality of life
	Normal	
	Light	

*Normal variation depends on age; these data are calculated excluding short and long outliers.

Data from:

1. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87:466.
2. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22:635.
3. Fraser IS, Munro MG, Broder M, Critchley HO. International recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011.

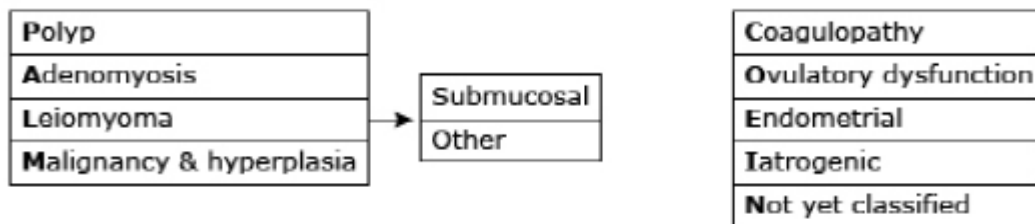
Abnormal Uterine Bleeding(AUB)

- **Definition** : Menstrual bleeding of abnormal quantity, duration, or schedule .
- **Incidence** : % 10 – 35
- **The importance of AUB** : anemia , daily activities , concerns about uterine cancer ,quality of life, productivity, and utilization of healthcare services .
- **Etiology**: AUB can be caused by a wide variety of local and systemic diseases or related to medications.

Irregular menstruation (Traditional Terminology)

Terminology	Amount	Duration	Interval
Menorrhagia	Excessive	Prolonged	Regular
Metrorrhagia	Normal	+/- Prolonged	Irregular
Menometrorrhagia	Excessive	Prolonged	Irregular
Hypermenorrhea	Excessive	Normal	Regular
Hypomenorrhea	Low	Normal / Low	Regular
Oligomenorrhea	scant	Variable	Irregular
Amenorrhea	No mens	No mens for 90 days	No mens

PALM-COEIN classification system for abnormal uterine bleeding in nongravid reproductive-age women



Basic classification system. The basic system comprises four categories that are defined by visually objective structural criteria (PALM: polyp, adenomyosis, leiomyoma, and malignancy and hyperplasia), four that are unrelated to structural anomalies (COEI: coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic), and one reserved for entities that are not yet classified (N). The leiomyoma category (L) is subdivided into patients with at least one submucosal myoma (LSM) and those with myomas that do not impact the endometrial cavity (LO).

Reproduced from: Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113:3. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

علل خونریزی غیر طبیعی رحمی

Etiology of AUB

- Structural abnormalities
- Ovulatory dysfunction
- Bleeding disorders
- Iatrogenic (eg, anticoagulants, hormonal contraceptives, IUD)
- Neoplastic (endometrial hyperplasia or carcinoma, or uterine sarcoma)
- Infection and inflammation – Endometritis, PID

Causes of intermenstrual bleeding

Drugs
Oral contraceptives
Infection
Cervicitis*
Endometritis
Sexually transmitted ulcerations*
Vaginitis
Benign growths
Cervical polyps*
Endometrial polyps
Ectropion*
Uterine fibroids
Vulvar skin tags, sebaceous cysts, condylomata
Vaginal Gartner's duct cysts, polyps, adenosis
Cancer
Uterine
Cervical*
Vaginal
Vulvar
Rarely ovarian or fallopian tube
Trauma
Previous cesarean delivery incision

* Often cause postcoital bleeding.

Heavy Menstrual Bleeding(HMB)

- Cyclic (ovulatory) menses that is heavy or prolonged,

- **The most common etiologies of HMB :**

Uterine leiomyomas , Adenomyosis , Cesarean scar defect , Bleeding disorder .

- **Less common etiologies of HMB :**

Endometrial hyperplasia or carcinoma or uterine sarcoma , Tcu-380A (Paraguard) IUD , Endometrial polyps, endometritis , PID, uterine arteriovenous malformation, Disorders of local endometrial hemostasis.

Intermenstrual bleeding (IMB)

- Intermenstrual bleeding occurs in between regular menses.
- In less than %3 of cycles it is physiologic & associated with ovulation.

Etiologies:

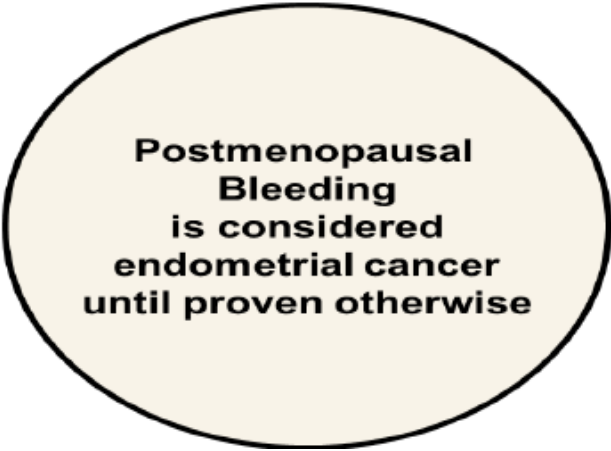
- Endometrial polyps
- A contraceptive method
- Endometrial hyperplasia or carcinoma or rarely uterine sarcoma
- Endometritis or PID
- Endometrial abnormalities related to previous endometrial trauma (cesarean scar defect)
- Conditions of the cervix, including cervical cancer, cervical polyps, cervicitis, or ectropion

Causes of Anovul

- Hyperandrogenic anovulation (e.g., PCOS, CAH, or androgen-producing tumors)
- Hypothalamic dysfunction
- Hyperprolactinemia
- Thyroid disease
- Pituitary disease
- Premature ovarian failure
- Iatrogenic
- Medications

Pathophysiology Of AUB

- Estrogen Withdrawal
- Estrogen Breakthrough
- Progesterone Withdrawal
- Progesterone Breakthrough



**Postmenopausal
Bleeding
is considered
endometrial cancer
until proven otherwise**

Estrogen Withdrawal

- Estrogen withdrawal bleeding occurs with a sudden decrease in estrogen levels occurs
- Sudden withdrawal of estrogen will cause the uterus to bleed:
 - either iatrogenic (bilateral oophorectomy)
 - endogenous (natural drop of estradiol at mid cycle ovulation),
 - cessation of exogenous estrogen therapy.
- Estrogen withdrawal bleeding is usually self-limited and tends not to recur if estrogen levels remain low.

Estrogen Breakthrough

- During an anovulatory cycle,:
- the corpus luteum fails to form,
- which causes failure of normal cyclical progesterone secretion,
- This results in continuous unopposed production of estradiol,
- stimulating overgrowth of the endometrium.
- Without progesterone, the endometrium proliferates and eventually outgrows its blood supply, leading to necrosis.
- The end result is overproduction of uterine blood flow.

طبقه بندی AUB براساس سن

طبقه بندی AUB براساس سن

خونریزی غیر طبیعی رحمی در چهار رده

طبقه بندی می شود:

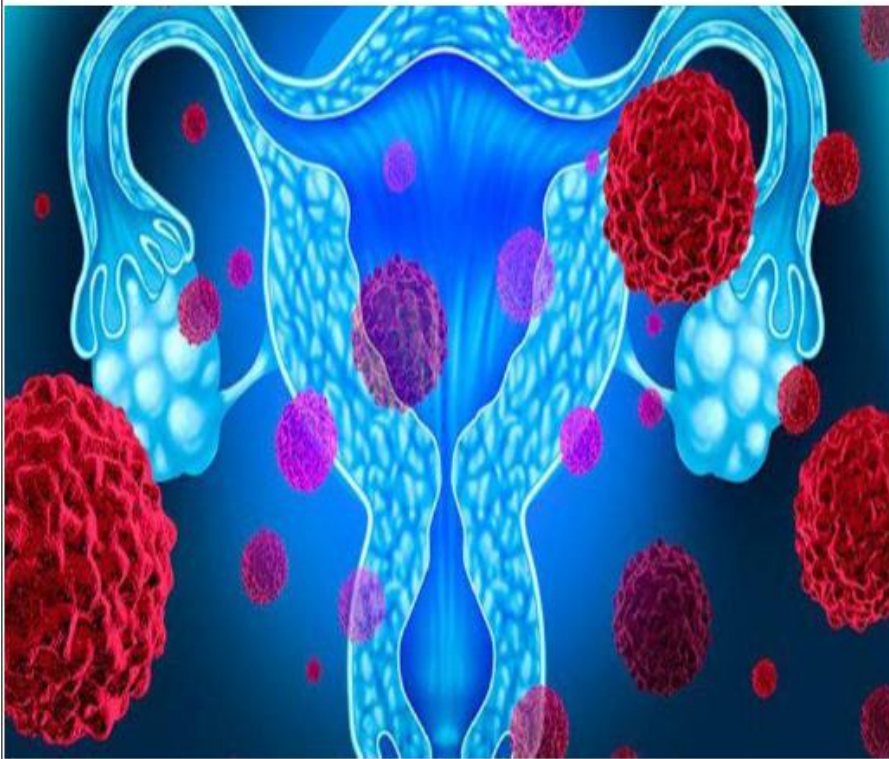
1. قبل از بلوغ (دوران نوزادی - دوران بعد

از نوزادی)

2. دوران بلوغ

3. سنین باروری

4. بعد از یائسگی



AUB قبل از بلوغ



خونریزی قبل از بلوغ : ولو

- **ولویت با خراشیدگی ناشی از خارش:**

تحریک ولو و خارش ناشی از آن، خراشیدگی و ماسراسیون (کنده شدن) پوست ولو و شقاق و خونریزی را در پی دارد.

- **تروما (آسیب استراادل):**

آسیب استراادل (زینی شکل) بیشتر در نواحی قدامی و طرفی ولو را درگیر می سازد. گرفتن شرح حال کامل از والدین جهت افتراق تروما با سوء استفاده جنسی الزامی است.

- **لیکن اسکروزیس:**

بیشتر در زنان یائسه و گاهی نیز در دختران قبل از بلوغ رخ می دهد. علت آن ناشناخته است. بروز خانوادگی، باعث خراشیدگی و خونریزی پوست ولو می شود.



خونریزی قبل از بلوغ : ولو

- **کوندیلوما:**

باید شک به سوء استفاده جنسی کرد، اما کوندیلوما در 2-3 سال اول زندگی به علت انتقال از مادر میتلا به HIV در دوران پری ناتال می باشد.

- **پرولاپس پیشابراه:**

توده حساس، گاهی شکننده، خونریزی خفیف، که به طور قرینه پیشابراه را احاطه می کند، اکثرا با توده واژینال اشتباه می شود. درمان: استروژن خارجی

- **مولوسکوم کنتاژیوم:**

عفونت ویروسی خوش خیم پوست، بصورت پاپول، سفت، اریتماتو، نافدار



خونریزی قبل از بلوغ : علل واژینال

- قطع ارتباط هورمون با مادر (دوران نوزادی)
- ولوواژینیت:

ولوواژینیت، شایع ترین علت AUB قبل از بلوغ است. جسم خارجی از علل شایع ترشح چرکی یا خون آلود واژینال در کودکان می باشد (اسباب بازی، تکه کوچک کاغذ توالت)، البته باید سوء استفاده جنسی را نیز مد نظر داشت.

- **تروما(سوء استفاده جنسی):**

آسیب نفوذی همراه با ضایعات در فورشت یا هایمن، اکثر موارد سوء استفاده جنسی با یافته های طبیعی یا غیر اختصاصی همراه است.

- **تومورهای واژن:**

علت خطرناک اما نادر، رابدومیوسارکوم(سارکوم بوتروئید) شایع ترین تومور قبل از بلوغ که بصورت خونریزی با یک توده شبیه انگوراست.



خونریزی قبل از بلوغ : علل رحمی و تخمدانی

- **علل رحمی**

بلوغ زودرس: به معنای خونریزی واژینال در غیاب صفات ثانویه جنسی، در سفیدپوستان کمتر از 7 سال، در سیاهپوستان کمتر از 6 سال.

- **علل تخمدانی**

تومور گرانولوزا/تومور ژرم سل: از نظر هورمونی فعال هستند، باعث رشد اندومتر رحم و در نتیجه خونریزی می شود

- **علل هورمونی برونزاد**

1- استفاده از استروژن موضعی: برای برطرف کردن چسبندگی های ولو

2- استفاده از OCP توسط کودکان

اقدامات

- ۱- اولین اقدام Physical Exam: با تأکید بر روی معاینه ولوواژینیت ناحیه پروگزیمال و دیستال واژن با اندوسکوپ (تحت بیهوشی) یا اسپاکولوم ریز به طور مستقیم مشاهده می شود.
- 2- سونوگرافی: اولین روش تصویر برداری از رحم و ضمائم است.
در کودکان اندازه رحم نصف سرویکس است به دلیل عدم تحریک استروژنی. با تحریک استروژنی در زمان بلوغ، رحم از سرویکس بزرگتر می شود. رحم قبل از بلوغ: طول = $2-3\text{ cm}$ و عرض = $1-0.5\text{ cm}$
- 3- در صورت شک به بدخیمی: MRI یا CT
- 4- توجه به ترشحات واژن با تمرکز بر STDs

AUB در دوران بلوغ

AUB در دوران بلوغ

- در طی 2 سال اول منارک، اکثر سیکل ها فاقد تخمک گذاری هستند.
- در محدوده 21 تا 41 روزه (در بزرگسالان در محدوده 21-35 روزه)
- **تثبیت قاعدگی در نوجوانان:**
- یک چهارم نوجوانان در 3 سیکل اول، 50% در 7 سیکل اول، دو سوم در طی 2 سال.
- مدت زمان خونریزی: 4-7 روز (89% نوجوانان 7 روزه هستند)
- میزان متوسط خونریزی: 35 میلی لیتر (خونریزی بیش از 60 میلی لیتر = باعث کم خونی)، معادل 3-5 پد بهداشتی در روز.
- **نوجوانانی که باید بررسی شوند:**
- اگر سیکل ها به طور مداوم خارج از محدوده طبیعی دخترانی که قبلا دارای سیکل منظم و اکنون نامنظم

علل AUB در دوران بلوغ

- **عدم تخمک گذاری:** در سیکل های بدون تخمک گذاری (خصوصا بعد از آمنوره) خونریزی بسیار مکرر، طولانی مدت و شدید است. علل دیگر شامل: اختلالات غذا خوردن، فعالیت فیزیکی بیش از حد، بیماری مزمن، استرس، سوء مصرف مواد، تغذیه ضعیف، دیابت، PCOS
- نکته: **DUB*** (عدم تخمک گذاری) شایعترین علت AUB در نوجوانان است که به علت عدم مچوریتی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز رخ می دهد. البته باید سایر علل Rule Out شوند.
- حاملگی در نوجوانان:** سقط، مول، EP
- **عفونت ها:** در مبتلایان به عفونت های آمیزشی اولین نشانه عفونت، خونریزی است (مثل سرویسیت کلامیدیایی یا سرویسیت گنوره ای)

علل AUB در دوران بلوغ

- اختلالات هماتولوژیک:

اختلالات انعقادی (ITP و ون ویلبراند)، در موارد خفیف گاهی تنها علامت خونریزی بیش از حد قاعدگی هستند.

- هورمونهای برونزاد:

کنتراسپتیو (OCP به دلیل مصرف نادرست و DMPI)

- آناتومیک:

ناهنجاری انسدادی (سپتوم عرضی واژن و بدون منفذ)، پرده بکارت سوراخ نشده، سندرم راکی تانسکی

- اندوکراین:

تیروئید، کبد، پرولاکتین، PCOS

تشخیص AUB در دوران بلوغ

1- معاینه بالینی (عمومی و لگنی)

2- بررسی آزمایشگاهی

T, PRL, B- HCG, CBC diff, BT, CT, PT, PTT, PLATE, TSH, DHEAS, 17-hydroxyprogesterone (17 α -OH)

نکته: اگر میزان هورمون تستوسترون بالای 200 نانوگرم بر دسی لیتر و میزان هورمون دهیدرواپی اندرستندیون سولفات بالای 800 میکرو گرم بر دسی لیتر باشد نشانه وجود تومور می باشد.

3- تصویر برداری

سونوگرافی، CT و MRI در رد عوامل ساختاری (پولیپ آندومتر، میوم، هیپرپلازی) و بدخیمی ها (رحم، تخمدان، تومورهای مغزی، تومور آدرنال) کاربرد دارند.

4- کشت ترشحات و مطالعه بافت شناسی

درمان AUB در دوران بلوغ

- درمان علل زمینه ای
- در صورت بارداری: درمان های خاص مربوط به علل خونریزی در بارداری انجام می شود
- در صورت عدم بارداری:
 - درمان سرپایی -درمان با بستری کردن
 - موارد لازم برای بستری کردن:
 - هیپوتانسیون ارتواستاتیک یا هموگلوبین زیر 10 یا خونریزی فراوان و فعال

Orthostatic hypotension or hemoglobin < 10 gm/dL or profuse active bleeding

No

Yes

Outpatient management

Hospital admission

1. Premarin 2.5 mg PO qid plus promethazine 25 mg PO or IM or PR q4-6 h as needed for nausea.
2. D&C if no response after 2 - 4 doses of Premarin or sooner if bleeding > 1 pad/hour.
3. After acute bleeding stopped, switch to OCP (Table 2; e.g., LoOval 1 active pill QID x 4d, TID x 3d, BID x 2d, QD x 3 weeks, then one week off, then cycle on OCP for at least 3 months).
4. If OCP contraindicated, cycle Provera (Table) for at least 3 months.
5. TVUS, TSH, CBC, platelet count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time (aPTT), platelet function analysis.
6. Oral iron.

1. Premarin 25 mg IV q4h x 24h + promethazine 25 mg PO or IM or PR q4-6 h as needed for nausea.
2. D&C if no response after 1-2 doses of Premarin.
3. Transfuse 2 units packed RBC if hemoglobin < 7.5gm/dL
4. Simultaneous with IV Premarin, start OCP (Table 2; e.g., LoOval 1 active pill QID x 4d, TID x 3d, BID x 2d, QD x 3 weeks, then one week off, then cycle on OCP for at least 3 months).
5. If OCP contraindicated, cycle Provera (Table) for at least 3 months.
6. TVUS, TSH, CBC, platelet count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time (aPTT), platelet function analysis.
7. Oral iron.

درمان لازم برای موارد بستری در بیمارستان

- 1- دادن استروژن کنژوگه (پره مارین Premarin) 25 تا 40 میلی گرم هر 4 تا 6 ساعت IV + 25 میلی گرم پرومتازین به صورت IM یا خوراکی PRN
- 2- در صورتی که با یک یا دو دوز Premarin، بدون پاسخ، D&C انجام می شود.
- 3- انتقال خون با 2 واحد Packed RBC در صورتی که Hb زیر 7/5 باشد.
- 4- همزمان با Premarin به صورت IV، دادن OCP یک قرص QID (چهار بار در روز) تا چهار روز، بعد TID (سه بار در روز) تا سه روز، بعد BID (دو بار در روز) تا دو روز، بعد QD یک بار در روز تا 3 هفته، بعد یک هفته OFF ادامه OCP حداقل تا 3 ماه

نکات:

. QID = هر 6 ساعت = 4 بار در روز

. TID = ، TDS هر 8 ساعت = 3 بار در روز

. DD = BID هر 12 ساعت = 2 بار در روز

. QD = هر 24 ساعت = 1 بار در روز

. PRN = در صورت لزوم

▪ در صورتیکه مصرف OCP ممنوع باشد به جای آن از پروژسترون خوراکی استفاده می شود (Provera) حداقل سه ماه

در صورت ادامه خونریزی با این روش یعنی علت DUB نبوده بنابراین لازم است: آزمایشات گفته شده پاراکلینیکی و نیز سونوگرافی برای یافتن علت انجام شود. به همراه درمان گفته شده قرص آهن نیز داده می شود.

درمان موارد سرپایی در آنمی متوسط (بالای 7/5 تا زیر ۱۰)

- 1- دادن استروژن کنژوگه (پره مارین Premarin)، 2.5 میلی گرم خوراکی QID + 25 میلی گرم پرومتازین به صورت IM یا خوراکی PRN، ادامه 4 تا 7 روز
 - 2- در صورتی که با یک یا دو دوز Premarin، بدون پاسخ بود یا هنوز یک پد در ساعت استفاده می شد، D&C انجام می شود.
 - 3- اگر خونریزی حجیم و فعال بند آمد، دادن OCP یک قرص QID (چهار بار در روز) تا چهار روز، بعد TID (سه بار در روز) تا سه روز، بعد BID (دو بار در روز) تا دو روز، بعد QD یک بار در روز تا 3 هفته، بعد یک هفته OFF، ادامه OCP حداقل تا 3 ماه
 - در صورتیکه مصرف OCP ممنوع باشد به جای آن از پروژسترون خوراکی استفاده می شود (Provera) حداقل سه ماه در صورت ادامه خونریزی با این روش یعنی علت DUB نبوده بنابراین لازم است آزمایشات پاراکلینیکی و نیز سونو گرافی برای یافتن علت انجام شود.
- به همراه درمان گفته شده قرص آهن نیز داده می شود.

نکات:

- آخرین خط در صورت عدم درمان AUB، نیاز به ایجاد آمنوره طولانی مدت است (مشکلات انعقادی یا بدخیمی ها) ، در این صورت از روشهای زیر می توان استفاده کرد:
- OCP مداوم،
- پروژسترون مداوم، DMPA یا بدون استروژن Back- up،
- مینرا (Minera)
- تخریب آندومتر (Ablation)
- آگونیست های GNRH (به عنوان خط آخر). آگونیست GNRH، تا حد امکان نباید در نوجوانان زیر 16 سال داده شود.

درمان سرپایی خونریزی ضعیف و بدون آنمی باشد:

- اطمینان بخشیدن به نوجوان و مادر و دادن آهن خوراکی کفایت می کند.
درمان سرپایی با آنمی خفیف و خونریزی خفیف باشد
- OCP (۲۱ روز مداوم و ۷ روز OFF) برای ۳ تا ۶ ماه + دادن آهن ۳ تا ۶ دوره لازم است.
- نکته: اگر بعد از ۳ تا ۶ ماه عدم تحمل به دارو دارد یا نمی خواهد OCP استفاده کند، پروژسترون دوره ای (از روز ۱۴ سیکل به مدت ۱۴ روز) بعد OFF و به همین شکل تا حداقل سه ماه ادامه داده می شود.

AUB در سنين باروري

علل AUB در سنین باروری

1- خونریزی ناشی از اختلال عملکرد رحم (DUB):

- خونریزی غیر طبیعی رحمی که هیچ علل خاصی ندارند (می تواند با یا بدون تخمک گذاری باشد)
- انواع: منوراژی، متروراژی، منو متروراژی، هیپرمنوره، هیپومنوره، اولیگو منوره.
- اگر سطح استروژن نسبتا پایین باشد: خونریزی نامنظم و طولانی مدت
- اگر سطح استروژن مداوم بالا باشد: دوره های آمنوره و به دنبال آن خونریزی حاد و شدید
- نکته: در این گروه کمتر از 8 روز لکه بینی قبل و بعد از پریود واریانت طبیعی در نظر گرفته می شود و نیاز به مداخله ندارد.
- نکته: خونریزی بیش از 8 روز در زنان سن باروری پس از پریود با بیشترین علت ناشی از وجود عفونت های کلامیدیایی است که با دادن داکسی سایکلین 100 میلی گرم دوبار در روز برای مدت 10 روز درمان می شود.

- In any reproductive-aged woman, a few days of premenstrual spotting, if it is contiguous with the period, can be a normal variant, but the total duration should be less than 8 days.
- A few days of postmenstrual spotting, if it is contiguous with the period, can also be considered a normal variant.
- Postmenstrual spotting is sometimes caused by endometritis, which can be treated with
- 100 mg of doxycycline twice daily for 10 days.

علل AUB در سنین باروری

2- عفونت: سرویسیت و اندومترییت

3- هماتولوژیک: عملکرد غیر طبیعی کبد، ون ویلبراند

4- هورمونهای برونزاد*: OCP، پروژستین

5- حاملگی: مثل سنین نوجوانی

6- آناتومیک: میوم، پولیپ رحمی

7- آندوکراین: مثل سنین نوجوانی

8- نئوپلازی: سرویکس، واژن، اندومتر

تشخیص AUB در سنین باروری

- معاینه: مثل گروه سنی نوجوانان
 - بررسی آزمایشگاهی: مثل گروه سنی نوجوانان
 - تصویربرداری: مثل گروه سنی نوجوانان
 - نمونه برداری از اندومتر (در موارد پولیپ، هایپرپلازی، کارسینوم اندومتر)، قبلاً D&C، اما امروزه بیشتر بیوپسی در مطب.
- نکته: در افراد 20 تا 40 سال در افراد چاق، بالای 35 سال و عدم تخمک گذاری مزمن اولین اقدام بیوپسی اندومتر است. در صورت عدم جواب ، D&C لازم است.

درمبن AUB در سنین باروری

جراحی:

D&C .

. هیستریکتومی

. تخریب اندومتر

. جراحی محافظه کارانه

طبی:

NSAID .

LNG IUD .

Tranexamic acid .

OCP .

. آگونیست های GNRH

(اگر AUB خیلی شدید باشد ابتدا از آگونیست

GNRH استفاده نمی شود زیرا باعث افزایش

خونریزی می شود)

علل ، تشخیص و درمان AUB در گروه سنی حول و حوش یائسگی (پره منوپوز):

- شایعترین علت DUB بدون تخمک گذاری است مثل گروه نوجوان
- نکته *: در سه گروه زنان چاق، حول و حوش یائسگی و نوجوانان DUB شایع می باشد.
- معاینه: مثل گروه سنی نوجوانان و تولید مثل
- بررسی آزمایشگاهی: مثل گروه سنی نوجوانان و تولید مثل
- تصویربرداری: مثل گروه سنی نوجوانان و تولید مثل
- نمونه برداری از اندومتر (در موارد پولیپ، هایپرپلازی، کارسینوم اندومتر)، قبلا D&C، اما امروزه بیشتر بیوپسی در مطب.
- درمان: مانند گروه تولید مثل . بیشترین داروی مورد استفاده در این گروه MPA می باشد.

AUB پس از دوران یائسگی



AUB پس از یائسگی:

. لازم به ذکر است هرگونه **خونریزی** با **هر مقدار** در این گروه غیر طبیعی تلقی می شود و نیاز به بررسی دارد.

تشخیص:

- . آزمایشات مانند گروههای سنی دیگری باشد
- . معاینه لگن، پاپ اسمیر
- . سونوگرافی، سونوهایستروگرافی
- . نمونه برداری از اندومتر (D&C، بیوپسی)
- . نکته: اولین اقدام، معاینه لگن و پاپ اسمیر و ضروری ترین اقدام بیوبسی اندومتر است.

درمان:

- . درمان ضایعات خوش خیم (مثل پولیپ)
- . درمان هایپرپلازی اندومتر (دارویی یا هیستروکتومی)

Diagnosis points from Up To Date

Initial Evaluation of AUB

- **The actual site of bleeding :**

lower or upper genital tract (If the bleeding is postcoital : lower genital tract) , urinary tract, GI tract

- **Is the patient pregnant?**

All patients with AUB should have pregnancy testing

- **Is the patient premenopausal or postmenopausal?**

All postmenopausal bleeding is abnormal, and requires evaluation for endometrial cancer by endometrial sampling.

Endometrial carcinoma is the cause in about 10 percent of postmenopausal bleeding.

FURTHER EVALUATION of AUB (History for AUB)

- **General history**
- **Gynecologic and obstetric history (menstrual, sexual, Contraceptive, obstetric or gynecologic surgery)**
- **Medications**
- **Risk factors for endometrial cancer**

Risk factors for endometrial cancer

- **Increasing age**
- **Unopposed estrogen therapy**
- **Tamoxifen therapy**
- **Early menarche, Late menopause (after age 55)**
- **Nulliparity**
- **Polycystic ovary syndrome (chronic anovulation)**
- **Obesity**
- **Diabetes mellitus**
- **Estrogen-secreting tumor**
- **Family history of endometrial, ovarian, breast, or colon cancer**

Other Important Details

Family History

- Von Willebrand's
- PCOS

Nutrition

- Weight changes
- Exercise habits
- diet

PMH

- Chronic conditions
- Liver ,kidney disease
- Anemia
- Drugs /medications
- Psychiatric medications
- Thyroid Disorders
- Blood thinners

Physical Exam

- **Vital signs**

- **A complete pelvic examination :**

vulva, vagina, cervix, urethra, anus, perineum

abnormal findings along the genital tract (mass, laceration, ulceration, vaginal or cervical discharge, foreign body)

Size and contour of the uterus

Presence of an adnexal mass or tenderness

- **A general examination :**

Signs of systemic illness: fever, ecchymosis, enlarged thyroid gland,

Evidence of hyperandrogenism (hirsutism, acne, clitoromegaly),

Acanthosis nigricans (PCOS)

Galactorrhea (hyperprolactinemia).

Laboratory Tests

- Human chorionic gonadotropin (B-hCG)
- Complete blood count(CBC)
- Endocrine tests : TSH , Prolactin level ,
- Androgen levels ,
- FSH , LH
- Estrogen levels(Estrogen excess due to an estrogen-secreting ovarian tumor)
- Coagulation tests
- Cervical cancer screening
- Endometrial sampling

Indications for endometrial sampling

- **Postmenopausal women:**

Any uterine bleeding, regardless of volume (including spotting or staining) and/or any sonographic finding of abnormal-appearing endometrium.

- **Age 45 years to menopause :**

In any woman, bleeding that is frequent (interval <21 days), heavy (volume >80 mL), or prolonged (>7 days)

- **Younger than 45 years :**

Abnormal uterine bleeding that is persistent, occurs in the setting of a history of unopposed estrogen exposure (obesity, chronic anovulation), or failed medical management of the bleeding, or in women at high risk of endometrial cancer .

- **Suspicion of endometritis**

The risk of endometrial hyperplasia and carcinoma is fairly low prior to age 45 years and it increases with advancing age .

TVS vs Endometrial Sampling

- Any vaginal bleeding in postmenopausal women requires assessment to exclude malignancy.
- As transvaginal ultrasonography in postmenopausal patients with bleeding has an extremely high negative predictive value, it is a reasonable first approach.
- Women with postmenopausal uterine bleeding may be assessed initially with either endometrial biopsy or transvaginal ultrasonography; this initial evaluation does not require performance of both tests.
- When transvaginal ultrasonography is performed for patients with postmenopausal bleeding and an $ET \leq 4$ mm is found, endometrial sampling is not required.

Pelvic imaging studies

- **Pelvic imaging is useful** if a structural lesion (endometrial polyps, leiomyomas, adenomyosis, or an adnexal mass) is suspected based upon the patient age, history, symptoms and physical examination

- It is not required in every woman with AUB.

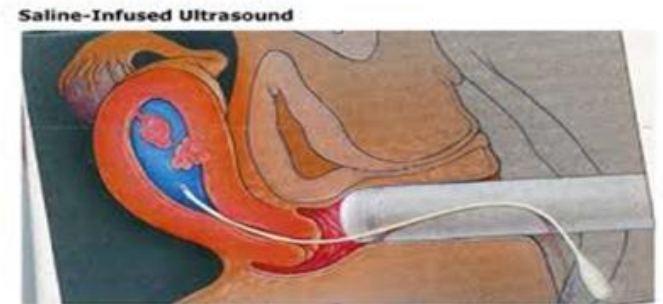
- **Pelvic ultrasound is the first-line study**

Transvaginal examination should be performed and, it is often used alone, or may be combined with either saline infusion sonography or hysteroscopy to provide information about lesions in the endometrial cavity

Pelvic imaging Studies

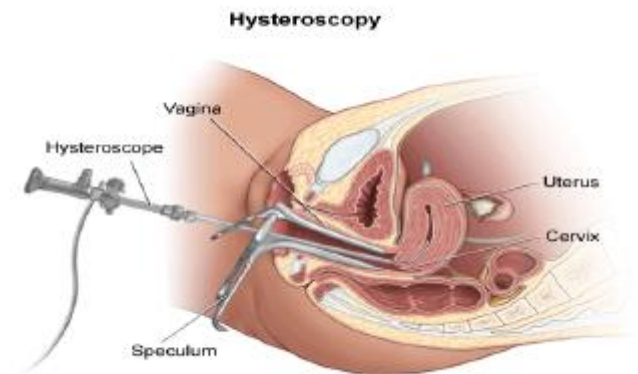
- **Noninvasive Methods:**

Transvaginal ultrasound (TVS),
Saline infusion sonography (SIS),
computed tomography (CT),
magnetic resonance imaging (MRI)



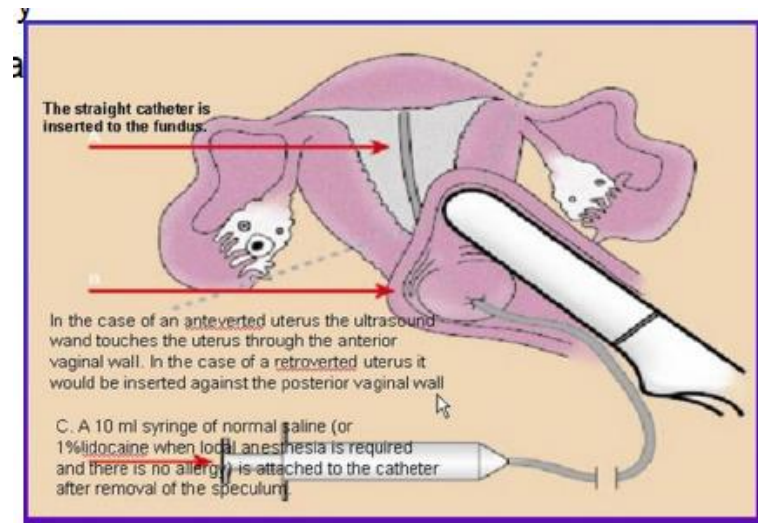
- **Invasive Methods:**

Endometrial biopsy,
Dilation and curettage,
Hysteroscopy



Saline infusion sonography (SIS),

- This procedure allows for an architectural evaluation of the uterine cavity to detect lesions (eg, polyps or small submucous fibroids) that may be missed or poorly defined by transvaginal sonography alone.
- SIS is also useful in evaluating AUB associated with cesarean scar defects.



Hysteroscopy

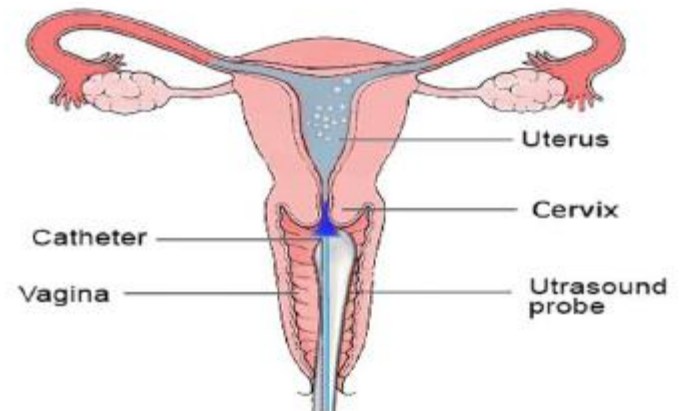


- Hysteroscopy, which may be done as an office procedure, allows for direct visualization of the endometrial cavity. For many years it was considered the gold standard for evaluation of the endometrial cavity.
- More recently, studies have shown hysteroscopy is less Sensitive in detecting endometrial hyperplasia.



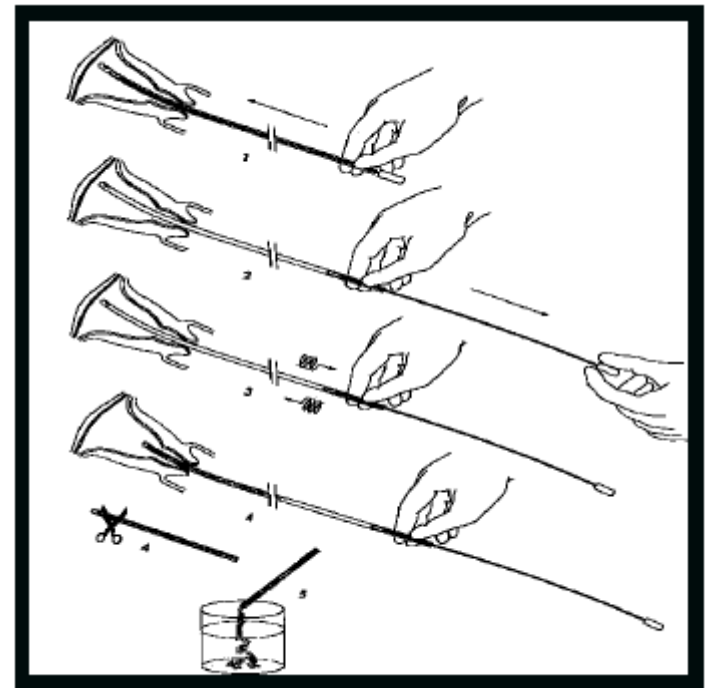
SIS Compared with Hysteroscopy

- SIS can assess the depth of extension of leiomyomas into the myometrium or serosal surface
- SIS is less painful than office hysteroscopy
- SIS also is able to identify asymmetric or focal endometrial thickening.



Endometrial Biopsy (EMB)

- **Evaluation of the Endometrium**
- **Pipelle**



Endometrial thickness (ET)

- In reproductive-age women, normal endometrial thickness in the proliferative phase is 4 to 8 mm and in the secretory phase 8 to 14 mm
- $ET \leq 4-5$ mm in patients with postmenopausal bleeding reliably excluded endometrial cancer
- $ET > 5$ mm seen on TVS in postmenopausal women with bleeding has shown high rates of endometrial cancer and mandates histologic evaluation

Treatment points from Up To Date

The goals of treatment

- control the bleeding,
- treat anemia (if present),
- resolve this bothersome symptom (bleeding),
- restore quality of life
- establish a regular bleeding pattern (or amenorrhea),
- prevent heavy bleeding,
- Prevent endometrial hyperplasia/cancer,

Treatment of primary etiology

- **Structural lesions** : Submucosal fibroids and endometrial polyps can be resected via operative hysteroscopy,
- **Endometritis** often resolved following a course of antibiotics,
- **Anovulatory bleeding** is caused by endocrine abnormalities (eg, hypothyroidism, hyperprolactinemia) can be treated to restore regular ovulatory cycles and prevent endometrial cancer.

Essential approach

- The initial approach in women with chronic AUB is usually pharmacologic treatment.
- Secondary approaches are used for women who fail or cannot tolerate medical therapy or who prefer treatment options that do not require frequent dosing.
- HMB may be treated with either surgical or medical treatment.
- In contrast, AUB-O is a medical disease and should be treated medically in the majority of cases.

Initial approach-HMB: Medical therapy

first-line therapy :

- Estrogen-progestin contraceptives or LNg20

Both provide effective contraception, well tolerated and have a low risk of adverse effects. The choice between the two depends upon contraindication to estrogen, patient preference and planning to conceive in the near future.

- High-dose oral or injectable progestin-only medications
- Tranexamic acid or NSAIDs
- ultra low-dose postmenopausal hormone therapy formulations

Initial approach: Medical therapy Ovulatory dysfunction

first-line treatment options:

- Estrogen-progestin contraceptives,
- cyclic oral progestin therapy or DMPA,
- LNG20

LNG 20 /LNG IUS 20
(MIRENA)



40 – 60 mg of LNG on stem.
Release 20 mcg / Day
Life 5 Years
Failure Rate 0.1 to 0.4 %

Difficult Insertion due to greater thickness

Advantages –
Contraception
DUB

10/13/2015 Dr Shashwat Jain 9806944160 38

Hormonal treatment(E+P)

- first-line management for many women with AUB
- Advantages : regular and lighter bleeding, reduce dysmenorrhea, provide contraception, endometrial protection in AUB-O, different routes of administration: transdermal patch (Xulane) and vaginal ring (Nuvaring)
- shorter hormone-free intervals = less withdrawal bleeding
- Regimens: cyclic, continuous
- OCs are contraindicated in women who are at elevated risk for thrombosis



Noncontraceptive estrogen-progestin formulations

- Ultra low estrogen dose: ethinyl estradiol 5 mcg/norethindrone acetate 1 mg
- women with AUB who have relative contraindications to contraceptive doses of estrogen (eg, older patients who are obese, hypertensive, diabetic, or smokers) and for menopausal symptoms
- Each pack contains 28 days of hormonally active tablets
- continuous therapy

Levonorgestrel intrauterine device LNg20

- First-line option for treatment of HMB in women who do not desire pregnancy
- In women with AUB-O, use of this IUD does not result in regular bleeding; it decreases the risk of hemorrhage and provides protection against endometrial hyperplasia and cancer. Most women using the LNg20 develop scant bleeding or amenorrhea.
- The LNg20 is approved by the FDA for treatment of HMB.
- not inhibit ovulation, thinning of the endometrium
- more frequent removal and replacement



High-dose oral progestins

- used to treat AUB in women who have contraindications to or prefer to avoid estrogen
- DMPA is not an option for women who are trying to conceive.
- progestin-related side effects: dysphoria, bloating, increased appetite.
- continuous progestin therapy is more effective and easier rather than cyclical therapy

oral progestin regimens used to treat AUB:

- MPA 5 to 30 mg daily
- Duphaston 10 mg daily
- Norethindrone acetate 5 mg tablets one to three tablets daily
- Cyclic oral progestational therapy (MPA 5 or 10 mg tablets, 10 to 14 days each month) typically results in moderate, predictable withdrawal bleeding.

Tranexamic acid

- It is an antifibrinolytic agent that competitively blocks the conversion of plasminogen to plasmin, thereby reducing fibrinolysis.
- TA was approved by the US FDA for the treatment of HMB in 2009. It is used to treat HMB in women for whom hormonal therapy is contraindicated
- Advantages: taken only during menses
- It is associated with an elevated risk of thrombosis???
- The recommended dose for HMB is 1300 mg (two 650 mg tablets) three times daily (a total of 3900 mg) for five days during menstruation (except for renal dysfunction)

NSAIDs

- NSAIDs are a nonhormonal, noncontraceptive option for treatment of HMB.
- NSAIDs used to treat HMB include [ibuprofen](#), [naproxen](#), and [mefenamic acid](#). These drugs are not typically used to treat AUB-O.
- They cause a decline in the PGE2 and PGF2 alpha synthesis in the endometrium, leading to vasoconstriction and reduced bleeding
- Advantages :Do not increase risk of thrombosis, Low risk of adverse effects, Reduction of dysmenorrhea, Low cost, OTC, do not need to use daily
- It starts on the first day of bleeding and continued for four or five days or until menstruation ceases.
- Regimens include:
 - [Mefenamic](#) acid 500 mg three times per day,
 - [Naproxen](#) 500 mg at onset and three to five hours later, then 250 to 500 mg twice a day ,
 - [Ibuprofen](#) 600 mg once per day.

SECONDARY APPROACH: SURGICAL TREATMENTS

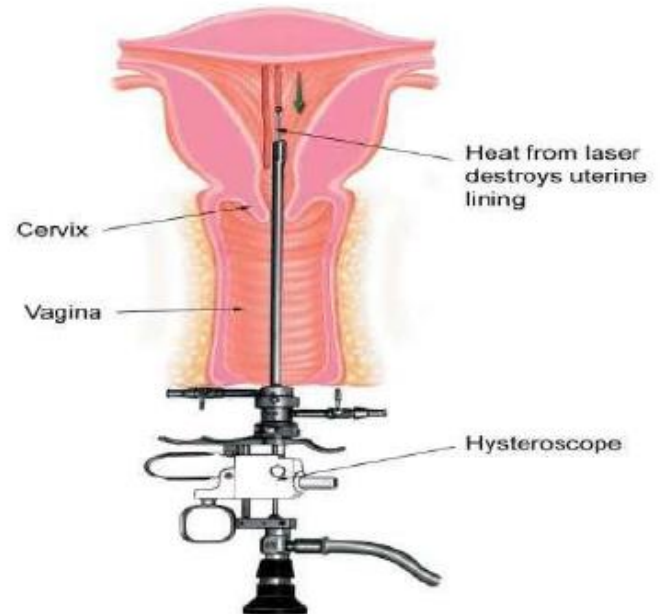
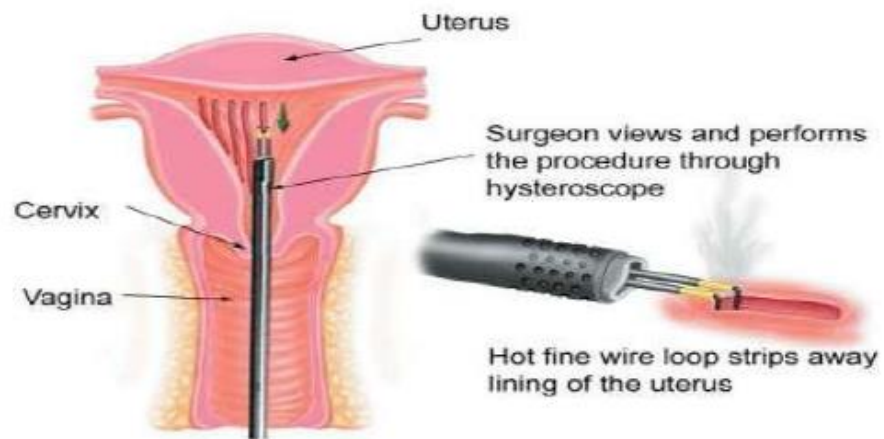
Women who desire fertility:

- Myomectomy: hysteroscopic, laparoscopic or open myomectomy

Women finished with childbearing

- Endometrial ablation
- Uterine artery embolization (UAE)
- Hysterectomy

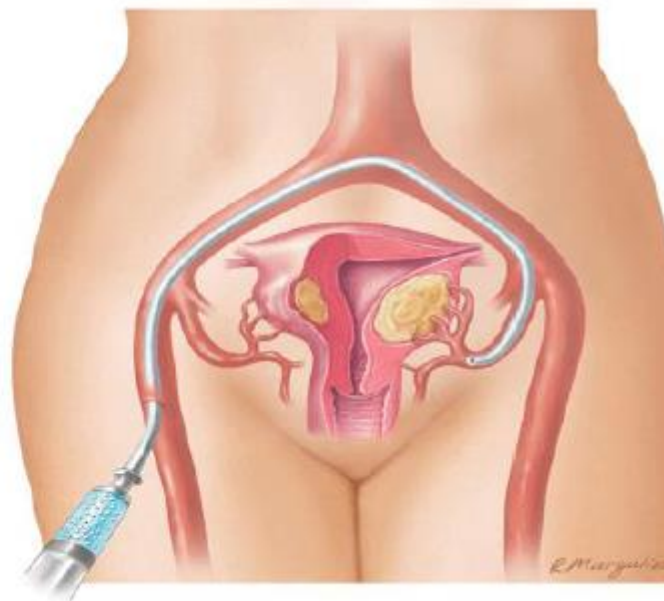
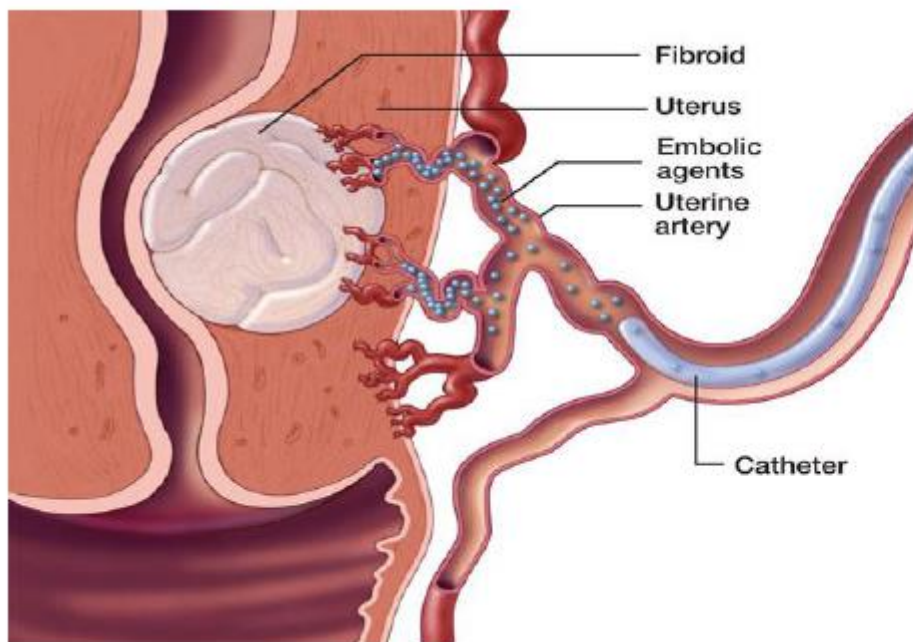
Endometrial ablation





Uterine Artery Embolization(UAE)

- تزریق اسفنج ژلاتینی یا پارتیکل های پلی وینیل از طریق کاتتر پوستی از راه شریان فمورال تا انسداد جریان خون شریان رحمی



Estrogen-progestin contraceptives should be avoided in

- Age ≥ 35 years and smoking ≥ 15 cigarettes per day
- Multiple risk factors for cardiovascular disease (such as older age, smoking, diabetes, and hypertension)
- Hypertension (systolic ≥ 160 mmHg or diastolic ≥ 100 mmHg)
- Venous thromboembolism
- Known ischemic heart disease
- History of stroke
- Complicated valvular heart disease (pulmonary hypertension, risk for atrial fibrillation, history of subacute bacterial endocarditis)
- Systemic lupus erythematosus
- Migraine with aura at any age

پیش آگهی AUB

- نوجوانان و جوانان پیش آگهی خوبی دارند.
- خونریزی های قبل از بلوغ و دوران یائسگی پیش آگهی خوبی ندارند.
- اگر خونریزی به بیماری زمینه ای مرتبط است (نظیر اختلالات انعقادی)، پیش آگهی به بیماری زمینه ای وابسته است.
- در موارد اختلالات تیروئید، تصحیح علت زمینه ای مثل درمان اختلالات تیروئید بهترین پیش آگهی را دارد.
- درمان موفق اختلالات تخمدانی بستگی به مقدار کاهش وزن دارد.
- بیمارانی که قرص ضدبارداری مصرف می کنند به ندرت دچار حملات مکرر AUB می شوند.
- در خونریزی های مکرر ، شدید و کنترل نشده کم خونی فقر آهن شایع می باشد که علاوه بر درمان علت خونریزی، می بایست از این نظر نیز بیمار را درمان نمود

References:

- Williams Obstetrics, Cunningham
- Danforth's obstetrics & gynecology ,
- Berek & Novak's Gynecology.
- <http://www.uptodate.com/2017>

Post Test

- 1) شایعترین علت AUB در گروه سنی نوجوان و گروه پره منوپوز را به ترتیب نام ببرید؟
- 2) اولین اقدام و ضروری ترین اقدام در AUB پس از یائسگی چیست؟
- 3) شایعترین عفونتی که منجر به AUB در نوجوانان میشود کدام است؟
- 4) خانم 38 ساله 6 روز قبل از شروع خونریزی قاعدگی از لکه بینی شکایت دارد ، روش تشخیصی و درمان شما چیست؟ (درضمن باردار نیست و تستهای آزمایشگاهی درخواستی نیز طبیعی است)
- 5) خانمی 54 ساله که از دو سال قبل منوپوز شده، با خونریزی واژینال مراجعه کرده است. در سونوگرافی واژینال ضخامت آندومتر 8 میلیمتر است. اولین اقدام کدام است؟
- 6) خانم 40 ساله 8 روز پس از اتمام خونریزی قاعدگی دچار لکه بینی شده است، تشخیص و درمان شما چیست؟

با سپاس از توجه شما

