

ANORMAL UTERUS KANAMASINDA MİKRODALGA ENDOMETRİYAL ABLASYON (MEA) UYGULANAN HASTALARIN VAKA SERİSİ

Dr. Gökhan Sami Kılıç¹, Dr. Tevfik Berk Bildacı², Dr. Melih Cem Boruban¹

ÖZET

Amaç: Bu makalenin amacı MEA (Mikrodalga Endometriyal Ablasyon) tekniği kullanılarak tedavisi gerçekleştirilen beş hasta ile ilgili bilgileri sunmak ve ablasyon tekniğindeki güncellemeleri ve diğer tekniklerle karşılaştırılmasını vurgulamaktır.

Materyal ve Metod: MEA tekniğindeki temel özellik mikrodalga verici bir enstrüman ile uterus içi sıcaklık değerleri artırılması ve hem mikrodalgaların hem de sıcaklığın ablasyon etkisinden faydalanılmasıdır. Bu yöntem anormal uterus kanaması olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır ve tedavi edilmek üzere seçilen beş hastanın hepsi MD Anderson Kanseri Merkezi Jinekolojik Onkoloji Departmanı'nın jinekolojik kanserler dışındaki kanser tanılarını ile tedavi altına alınan hastalarıdır.

Sonuçlar: MEA anormal uterus kanaması olan hastalarda kullanımı ve öğrenilmesi kolay, güvenli ve etkili bir tekniktir. Uygulanma süresi oldukça kısadır. Hastaların bir yıllık takiplerinde dört tanesinde amenore ve bir tanesinde oligomenore elde edilmiştir. Prosedürün uygulandığı sadece bir hasta ek tedaviye gereksinim duymuştur. Hastalara IV sedasyon yeterli olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, endometrial ablasyon, mikrodalga.

ABSTRACT

Objective: This is a case series study is to provide information about Microwave Endometrial Ablation (MEA) affects on five patients who were subject to the relevant treatment in one year follow up.

Materials and Methods: The main purpose in MEA treatment is to rise the temperature within the endometrial lining and to use both the microwaves and the temperature for ablation. This method is widely utilised for patients who developed abnormal uterine bleeding. Five patients that we observed within this study received treatment at MD Anderson Cancer Center Department of Gynecologic Oncology, who did not have any prior history of gynecological cancers. However they all had cancer diagnosis either breast cancer, leukemia or lymphoma.

Results and Discussion: MEA is an effective and safe procedure for treatment of abnormal uterine bleeding. It is easily learned and can be performed rapidly even under IV sedation. In four out of the five patients, amenorrhea was achieved in one year follow-up. Only one patient, who had amenorrhea, required an additional treatment after MEA. Current ablation techniques seems to be reasonable as an option to do hysterectomies especially women going under for chemotherapy.

Key words: Abnormal uterine bleeding, endometrial ablation, microdalga.

Geliş tarihi: 04/10/2006

Kabul tarihi: 09/02/2007

¹MD Anderson Kanseri Merkezi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Houston/TEKSAS

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA

İletişim: Gökhan Sami KILIÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA

E-posta: gokhankilic@hotmail.com

Giriş

Anormal uterus kanaması menstüriyel kanamalarını düzensiz aralıklarla görülmesi olarak tarif edilebilir. Anormal uterus kanamasının en sık nedenleri yaşlara göre farklılık göstermektedir. Adolesan yaş grubunda en sık anormal uterus kanaması nedeni anovulatuvar siklusun neden olduğu disfonksiyonel uterus kanaması iken, premenapozal bayanlarda polipler, submukozal leomiyomlar, adenomiyozis gibi yapısal bozukluklar ilk sırayı almaktadır. Perimenapozal dönemde ise aralıklı anovulatuvar sikluslar, postmenapozal dönemde ise endometrial neoplastik değişiklikler önde gelen nedenlerdir (1,2).

Herhangi bir malignansiyle ilişkisi olmayan anormal uterus kanaması olan bayanların beklemek, medikal tedavi almak veya cerrahi tedavi almak gibi izleyebilecekleri birkaç yol vardır (3). Cerrahi tedavi genellikle medikal tedaviye cevap vermeyen bayanlar için tercih edilir (4). Histerektomi anormal uterus kanaması için kesin çözümken, endometriyal ablasyon cerrahiye daha konzervatif yaklaşan ve ayaktan tedavi isteyen bayanlar için bir seçenek olabilir.

Endometriyal ablasyon teknikleri standart ve global ablasyon teknikleri olarak sınıflandırılabilir. FDA (Food and Drug Administration) onaylı 3 farklı teknik standart endometriyal ablasyon teknikleri başlığı altında incelenirken, 5 farklı teknik ise global endometriyal ablasyon adı altında bulunmaktadır.

Bu makalede en çok kullanılan global endometriyal ablasyon tekniklerinin özeti ve birbirleri ile mukayeseleri incelenirken aynı zamanda da kliniğimizde jinekolojik olmayan maligniteleri olan hastalara uyguladığımız MEA tekniğinin sonuçları ve takipleri vaka takdimi olarak sunulmuştur.

Standart endometriyal ablasyon teknikleri:

- Silindir (rollerball) endometriyal rezeksiyon
- Lazer endometriyal rezeksiyon
- Buharlaştırma ve endometriyal rezeksiyon

Global endometriyal ablasyon teknikleri:

- Kriyoablasyon (dondurulma)
- Balon tekniği
- Sıcak su ablasyonu
- Çift kutuplu (bipolar) kurutma
- Mikro dalga ablasyon

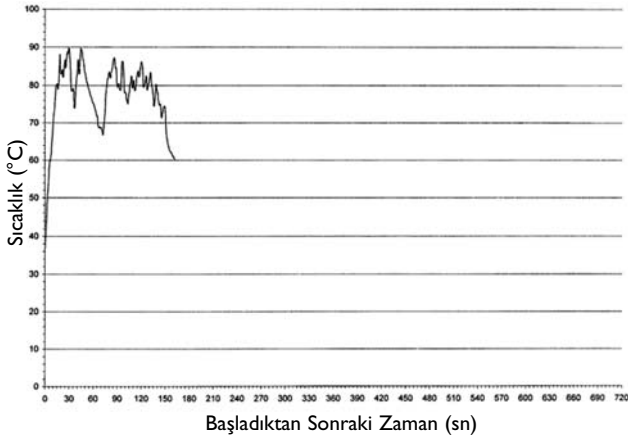
MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya seçilen hastalar jinekolojik kanseri bulunmayan, MD Anderson Kanser Merkezi'ne kayıtlı onkoloji hastalarıdır. Makalede vurgulanan beş hastanın da aktif kanserleri mevcuttur. Bütün hastalara prosedür öncesi endometriyal biyopsi yapıp endometriyum kanseri olasılığı ekarte edilmiştir. Bu hastalar uygulanan prosedür sonrasında jinekolojik şikayetleri açısından bir yıl süre ile takip edilmişlerdir. Hastalara uygulanan prosedürün süresi ve hastaların bir yıllık takiplerinde gelişen amenore, oligomenore, ek tedavi gereksinimleri üzerinde durulmuştur.

Mikrodalga Endometriyal Ablasyon (MEA-Microwave Endometrial Ablation)

MEA altta yatan bir endometriyal malignansisi olmayan ve menorajisi olan bayanlarda oldukça etkili ve minimal invazif bir tedavi tekniğidir. MEA sistemi bir mikrodalga verici enstrümandan ve uterus içi sıcaklık değişimlerini görüntüleyen bir programdan oluşmaktadır. Tedaviye başlamadan önce uterus kavitesinin uygunluğunun ve duvar kalınlığının belirlenmesi açısından uterus USG ile değerlendirilir. Uterus duvarlarının kalınlığının en az 1cm olması güvenlik açısından yeterlidir. Mikrodalgaların frekansı 9.2GHz ve uterus içindeki penetrasyon derinliği 3mm'dir; ancak tedavi sırasında 70-90°C lik terapötik sıcaklık aralığında kalındığında 5-6 mm'lik termal penetrasyon elde edilebilir. Arzu edilen tedavi için gerekli sıcaklık değerlerine 70 ile 90°C arasında ulaşmaktadır ve güvenlik unsuru olarak sistem kendisini 90°C üstünde otomatik olarak kapatmaktadır. Hastalardan elde edilen zaman-sıcaklık grafiklerinin bir örneği aşağıda Şekil 1'de verilmiştir.

Mikrodalga verici enstrüman uterusun fundusuna kadar ilerletilir. Fundusta ablasyon işlemi tamamlandıktan sonra fallopian tüplerinin açıldığı yere geçilir ve her iki tubal köşede de ablasyon işlemi tamamlandıktan sonra enstrüman servikse doğru sıcaklık değerleri 70-90°C arasında kalacak şekilde yavaşça çekilir. MEA ile tedavi süresi ortalama 3-4 dakika sürmektedir. MEA tekniği endometriyal kavitesinin uzunluğu 6cm'in üzerinde olan hastalara ve düzensiz kavitesi bulunan hastalarda oldukça etkindir. Hastaların çoğunda IV sedasyon ve lokal anestezikler yeterli olmaktadır. Biz kendi hasta grubumuzda sadece IV sedasyonu tercih ettik.



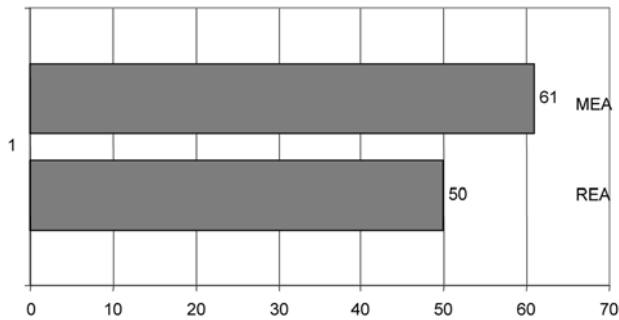
Şekil 1—Hastanın MEA ile elde edilen zaman-sıcaklık grafiği.

Yapılan randomize bir klinik çalışmada altın standart olarak kabul edilen REA (rollerball electroablasyon) ile MEA karşılaştırılmıştır. MEA ile tedavi edilen hastaların %50'den fazlasında 2 yıllık izlemlerinde amenore gözlenmiştir. REA ile ise bu oran %50 olarak bulunmuştur (5). Şekil 2 de iki yıllık izlemdeki amenore oranlarını karşılaştırmaktadır.

Yapılan tedaviden memnun kalınma oranlarında ise MEA %96, REA %92 olarak bulunmuştur. Vücut kitle endeksi 30'ün üzerinde olanlarda başarı oranları MEA'da %96.7, REA'da %81.8 olarak gelmiştir. Her iki teknikte de en önemli yan etkiler uterus perforasyonu ve kalın barsak yanıkları olarak bildirilmiş ve her iki teknik için de yan etki oranlarının benzer olduğu söylenmiştir (6).

SONUÇLAR

Kliniğimizde anormal uterus kanamaları için MEA tekniğini kullandığımız beş hastamız ile ilgili bilgileri Tablo 1A ve Tablo 1B'de sunulmuştur.



Şekil 2—2 yıllık izlemde MEA ile REA'nın amenore oranlarının karşılaştırılması.

Hasta 1: Non-Hodgkin lenfoma hastalığı için indüksiyon tedavisi alan 41 yaşındaki hasta ilaçlar nedeni ile kimyasal menapoza girdikten bir sene sonra düzensiz vajinal kanama şikayetleri ile kliniğimize gelmiştir. Kanama için uygulanan medikal tedavi başarısız olmuştur. Bununla birlikte hastanın non-hodgkin lenfomasının bir süre sonra tekrarlaması ile, lenfoma ve lösemi hastalarında tedavi sırasında kullanılan kemoterapötik ilaçlar için kanama, ciddi bir risk halini almıştır. Kanamanın devam etmesi üzerine endometriyal ablasyona karar verilmiştir. Prosedür öncesi yapılan endometriyal biyopsi sonucu proliferatif endometriyum olarak gelmiş. İşlem sonrasında bir yıllık izlemede hedeflenen amenore elde edilmiş ve hastanın ek bir şikayeti olmamıştır.

Hasta 2: Orta dereceli duktal prizmatik epitel hiperplazisine sahip olan 50 yaşındaki hasta koruyucu ilaç olarak da tamoksifen kullanmaktadır. Hastanın anormal vajinal kanamadan şikayetçi olmasının ardından yapılan endometriyal biyopsisi sonucu proliferatif fazda endometriyum olarak gelmiştir. Duktal hiperplazisi olan hastanın patoloji sonuçlarında östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif gelmesi üzerine medikal tedavi için uygun görülmemiştir. Hastaya endometriyal ablasyon öncesinde endometriyal biyopsisi ve histeroskopi uygulanmıştır. Biyopsi sonucu atipisiz basit hiperplazi olarak yorumlanmıştır. Histeroskopide ise en büyüğü 2cm'lik submukozal miyomlar rapor edilmiştir. Prosedür sonrasında bir ay boyunca hastanın hemodinamik homeostazını bozmayacak sık aralıklı vajinal kanamaları olmuştur. Bakılan hormon düzeyleri hastanın perimenapozal dönemde olduğunu göstermiştir. Hastanın bir yıllık izlemlerinde oligomenore saptanmıştır. Hasta tedaviden memnun kalmayarak histerektomi talep etmektedir ancak hastanın perimenapozal semptomlarının olması ve oligomenorenin elde edilmiş olmasından dolayı bekleme yolu seçilmiştir.

Hasta 3: 54 yaşında duktal karsinoma in-situ hikayesi olan hasta üç yıl tamoksifen kullanmıştır. Vajinal kanama şikayeti ile kliniğimize başvuran hastaya yapılan histeroskopi de benign polipler gözlenmiş ve çıkarılmıştır. DCIS (duktal karsinoma in-situ)'si olan hastanın patoloji sonuçlarında östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif gelmesi üzerine medikal tedavi için uygun görülmemiştir. Endometriyal ablasyon sonrasındaki bir yıllık izlemlerinde amenore sağlanmıştır ve hastanın jinekolojik ek bir şikayeti veya tedavi gereksinimi olmamıştır.

Tablo IA—5 Hastanın Yaşı, Kanser Hikayesi, Histeroskopi Bulguları ve Patoloji Sonuçları.

Hasta	Hastanın Yaşı (Yıl)	İlişkili Hikayesi	Histerometri	Histeroskopi Bulguları	Patoloji
1	41	Non-Hodgkin Lenfoma	10 cm	Normal	Proliferatif
2	50	Duktal Hiperplazi	9.1 cm	Submukozal Miyom 2 cm	Atipik Basit Hiperplazi
3	53	DCIS	9.0 cm	Endoservikal Polip	Bening Endometriyum. Endometriyal Polip
4	60	DCIS	9.0 cm	Atrofik Endometriyum	Bening Endometriyum. Endometriyal Polip
5	45	AML	10 cm	Desenkronize Endometriyum	Zayıf Proliferasyon. Miksoid Dejenerasyon. Glandüler Kırılma

Hasta 4: Multiple Skleroz ve DCIS tanısı ile izlenen ve tamoksifen almakta olan 61 yaşındaki hastaya vajinal kanama nedeni ile yapılan endometriyal biyopside tubal metaplazi, endoservikal ve endometriyal polip bulunmuştur. Meme kanseri olan hasta medikal tedavi için uygun görülmemiştir. Endometriyal ablasyondan sonraki bir yıllık takiplerinde amenore sağlanmış, hastanın ek bir tedaviye gereksinimi olmamıştır.

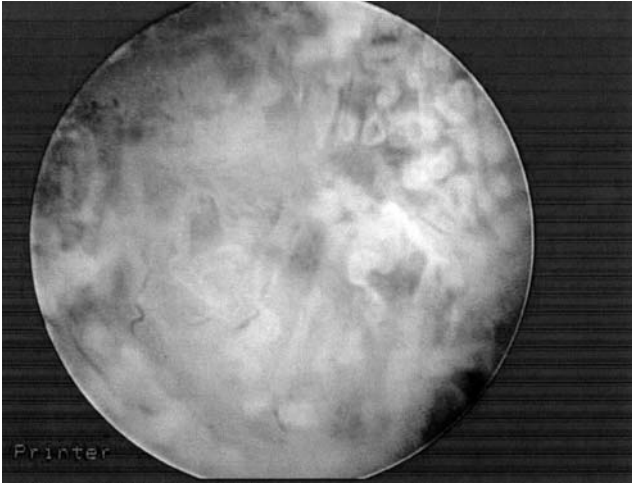
Hasta 5: 46 yaşındaki hasta tamamen remisyonunda olan miyeloid lösemi ile izlenirken vajinal kanamaları olması üzerine kliniğimize danışılmıştır. Yapılan tetkiklerle lösemisinin tekrarladığı anlaşılmıştır. İndüksiyon kemoterapisini başlanabilmesi için vajinal kanamalarını tedavi etmek amaçlı olarak medikal tedavi başlanmıştır. Medikal tedaviye cevap verilmesi üzerine MEA tekniğinin uygulanmasına karar

verilmiştir. İndüksiyon kemoterapi tedavisine başlanan hastanın iki ay sonra tekrar vajinal kanamaları olmasıyla kemoterapisine ara verilmiştir. Hastanın yapılan histeroskopisinde desenkronize endometriyum görülmüştür. Hastanın lösemi tedavisine devam edebilmesi için total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat sonrası patolojik incelemede sağ fallop tüpünde ve uterus duvarında CD34(+) atipik miyeloid hücre infiltrasyonu rapor edilmiştir.

MEA prosedürünün beş hastadaki ortalama uygulanma süresi 190 saniye olmuştur. Dört hastanın takiplerinde ek bir jinekolojik sorunu olmamıştır. En son yayınlarda bu teknik 3cm'ye kadar olan endometriyal polipler için uygun denilmesine rağmen toplamdaki tedavi edilebilecek polip sayısı ile ilgili herhangi bir tavsiyede bulunulmamıştır (7,8).

Tablo IB—5 Hastanın Ablasyon Endikasyonu, Uygulanan Prosedürün Süresi, 1 Yıllık İzlemlerindeki Oranlar ve Ek Tedavi Gereksinimleri.

Hasta	Endometriyal Ablasyon Endikasyonu	Prosedür Süresi (sn)	1 Yıllık İzlemlerinde			
			Amenore	Oligomenore	Hastanın Memnuniyeti	Ek Tedavi Gereksinimi
#1	Anormal Uterus Kanamasında Başarısız Medikal Tedavi	140	Evet	Hayır	Evet	Hayır
#2	2 Yıllık Menoraji	123	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
#3	Endoservikal Polip ve Anormal Uterus Kanaması	186	Evet	Hayır	Evet	Hayır
#4	Postmenapozal Kanama ve Endometriyal Polip	195	Evet	Hayır	Evet	Hayır
#5	Anormal Uterin Kanama ve Semptomatik Anemi	308	Evet	Hayır	Hayır	Evet



Şekil 3—MEA ile ablyasyondan önce.



Şekil 4—MEA ile endometrial ablyasyondan sonra.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, bir ilk olarak, medikal tedaviye cevap vermeyen veya medikal tedavi yöntemlerinin kullanılmadığı anormal uterus kanamalı kanser hastaları için endometrial ablyasyon tekniği olan MEA'nın kullanım yeri incelenmiştir. Daha az invazif bir teknik olan MEA ile hastaların histerektominin risklerinden ve komplikasyonlarından korunabileceği düşünülmüştür.

Meme kanseri olan ve tamoksifen kullanan hastaların anormal uterus kanaması tedavisi ile ilgili literatür yeterli değildir. Bu çalışmada tamoksifen kullanan üç hastanın da MEA ile tedavileri olumlu sonuçlar vermiştir. Bir hastada oligomenore elde edilmiş olmasına rağmen, hasta psikolojik olarak kesin çözüm aradığı için memnuniyetsizliğini dile getirmiştir. Özellikle tamoksifen alan hastaların endometrial kalınlık açısından ultrason ile takiplerinin ablyasyon işleminden sonra güvenilirliğinin kaybolacağı unutulmamalıdır.

Ablasyon prosedürünü takiben endometriyum kanseri şüphesi ile yapılacak bir endometrial biyopsinin patologlar tarafından değerlendirilmesinin de zor olacağı akılda bulundurulmalıdır. Bu nedenle yakın takip edilebilecek hastalar seçilmelidir.

Histerektominin morbidite ve mortalitesi %4-5 olması nedeni ile endometrial ablyasyonun risk ve fayda mukayesesinde hastalarımızın lehine olacağı düşünülmüştür (9).

Lenfoma ve lösemi tanısı alan hastalarda kullanılan kemoterapötiklerin en büyük yan etkilerinden birisi de vajinal kanamaya yol açmasıdır ve bu kanama zaman zaman kemoterapi ilaçlarına ara verilmesini gerektirebilir (10). Özellikle lösemili hastalarda indüksiyon tedavisinin neden olduğu ağır trombositopeni ve lökopeni gelişmeden önce yapılan endometrial ablyasyonun klinik olarak başarı şansı yüksektir.

Günümüzdeki kullanımları giderek artmakta olan endometrial ablyasyon teknikleri hastalar için histerektomiye oranla daha az invazif ve komplikasyonu daha az olan bir yöntemlerdir. Cerrah açısından da endometrial ablyasyon yöntemleri arasında kendisini daha rahat ettirecek yöntemi seçmesi faydalı olacaktır. Hiç doğum yapmamış bayanlarda serviks dilatasyonu problem çıkaracağı düşünülerek daha az dilatasyon gerektiren balon endometrial ablyasyon ve kriyoterapi yöntemleri tercih edilebilir. Uterus kavitesi düzensiz olan hastalarda ise MEA veya sıcak su ablyasyon yöntemleri uygulanabilir. Masraf, süre, tedavideki başarı ve komplikasyon oranları tüm endometrial ablyasyon tekniklerinde benzerdir. Endometrial ablyasyon tekniklerinin değişik özelliklerine göre karşılaştırılmaları Tablo 2'de verilmiştir.

Her tekniğin kendine has dikkat edilmesi gereken özelliklerinin olduğu düşünülerek jinekologların prosedürler öncesinde teknik eğitimden geçmeleri gerektiği kanaatindeyiz.

MEA tekniğinin jinekolojik kanserler dışındaki kanserlerde kemoterapi öncesi uygulanması açısından kullanım alanının ileride daha da artacağı öngörülmektedir.

Tablo 2—Endometriyal Ablasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması.

	Düşük Doz Mikrodalga Yöntemi	Balon Yöntemi	Bipolar Kurutma Yöntemi	Sıcak Su Yöntemi	Kriyoterapi
Avantajlar	En Geniş Uygulanabilirlik Populasyonu Kısa Prosedür Zamanı	İlk Endometriyal Ablasyon Yöntemi Az Dilatasyon Gereksinimi Kullanımı Kolay Düşük Efikasite	Balon Yöntemine Göre Efikasitesi Daha Yüksek Kısa Prosedür Zamanı Kullanımı Kolay Düzensiz ve Büyük Boşluklarda Etkisi Düşük	Direk Görüntüleme İmkani Bipolar Kurutma Yöntemi İle Kıyaslanabilir Bir Efikasite Uzun Prosedür Zamanı	İlk Ofis Yöntemi Az Dilatasyon Gereksinimi Düşük Efikasite Uzun Prosedür Zamanı
Dezavantajlar	Geniş Dilatasyon İhtiyacı	Düzensiz ve Büyük Boşluklarda Etkisi Düşük	Geniş Dilatasyon İhtiyacı	Sıcak Su Kaçakları	Devamlı Usg Gerekliliği
Amenore Oranı	61%	35%*	41%	40%	24%
Başarı Oranı	96%	95%	96%	93%	92%
Tatmin Oranları	%98.5	86%	92%	90%	86%
Tatminsizlik Oranları	%1.5	14%	8%	10%	14%
Tedavi Zamanı	3-4 Dakika	8 Dakika	3-4 Dakika	10 Dakika	10-18 Dakika
Prosedür Zamanı	15 Dakika	30 Dakika	15 Dakika	30 Dakika	30 Dakika
Sistemin En Yüksek Sıcaklığı	90 Derece	87 Derece	100 Derece	90 Derece	Uygulanmıyor
Sistemin Güvenlik Özelliği	90 Derecede Otomatik Kapanma	Basınca Göre Kapanma	Boşluk Güvenirlik Testi	Sıvı Kaybında Otomatik Kapanma	Uygulanmıyor
Operasyon Sırasında Olası Yan Etkiler	Perforasyon ve Barsak Zedelenmesi	Perforasyon ve Barsak Zedelenmesi	Perforasyon ve Barsak Zedelenmesi	Perforasyon ve Barsak Zedelenmesi Vajinal ve Labial Yanıklar	Perforasyon ve Barsak Zedelenmesi
Operasyon Sonrasındaki Olası Yan Etkiler	Enfeksiyon ve Kramp	Enfeksiyon ve Kramp	Enfeksiyon ve Kramp	Enfeksiyon ve Kramp	Enfeksiyon ve Kramp
Tedavi Masrafı	750\$	600-850\$	850-900\$	650-680\$	1000-1250\$

*Yeni 3. basamak balon tekniği ile bu oran yükseltilebilir.

KAYNAKLAR

1. Claessens, EA, Cowell, CA. Acute adolescent menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 139:277.
2. Rybo, G, Leman, J, Tibblin, R. Epidemiology of menstrual blood loss. In: Mechanisms of menstrual bleeding. Baird, DT, Michie, EA, Raven Press New York 1985 p 181.
3. Dysmenorrhea and dysfunctional uterine bleeding. Prim Care 1997;24:164-78.
4. Tulandi T. Modern surgical approaches to female reproductive tract. 1996;2(5):419-27.
5. Anderson TL, Laberge P, Cooper K, et al: Microwave endometrial ablation: Two year results of randomized multicenter evaluation. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003, 10:s4 Apgar BS.
6. Cooper JM, Anderson TL, Fortin CA, Jack SA, Plentl MB. Microwave endometrial ablation vs. rollerball electro ablation for menorrhagia: a multicenter randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2004;11(3):394-403.

7. Cooper KG, Bain C, Parkin DE: Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: A randomized trial. *Lancet* 1999, 354:1859-63.
8. Wallage S, Cooper KG, Graham WJ, et al: A randomized trial comparing local versus general anaesthesia for microwave endometrial ablation. *BJOG* 2003, 110:799-807.
9. Spilsbury K, Semmens JB, Hammond I, Bolck A. Persistent high rates of hysterectomy in western Australia: a population based study of 83000 procedures over 23 years. *BJOG*. 2006;113(7):804-9.
10. Blaicher W, Jager U. Abnormal vaginal bleeding as first symptom of acute leukemia. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(1):55-6.