

نزيف الرحم الغير طبيعي في فترة ما حول سن الأمل

S. R. غولدستينا , M. A. لومسندب

أستاذة في أمراض النساء والتوليد، كلية الطب بجامعة نيويورك، نيويورك، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية؛ أستاذ التربية
الطبية وأمراض النساء، رئيس الطب الإنجابي والأمومي، كلية الطب، جامعة غلاسكو، غلاسكو، المملكة المتحدة

ترجمتها الي اللغة العربية : ا.د.رانداء مصطفى استاذ بكلية طب القوات المسلحة .القاهره .جمهورية مصر العربية

الرئيس السابق لجمعية سن الأمل الاماراتيه بالأمارات العربية المتحده

الكلمات الدالة:

نزيف الرحم الغير طبيعي. انقطاع الطمث. غزارة الطمث. النزيف الرحمي

نبذة مختصرة

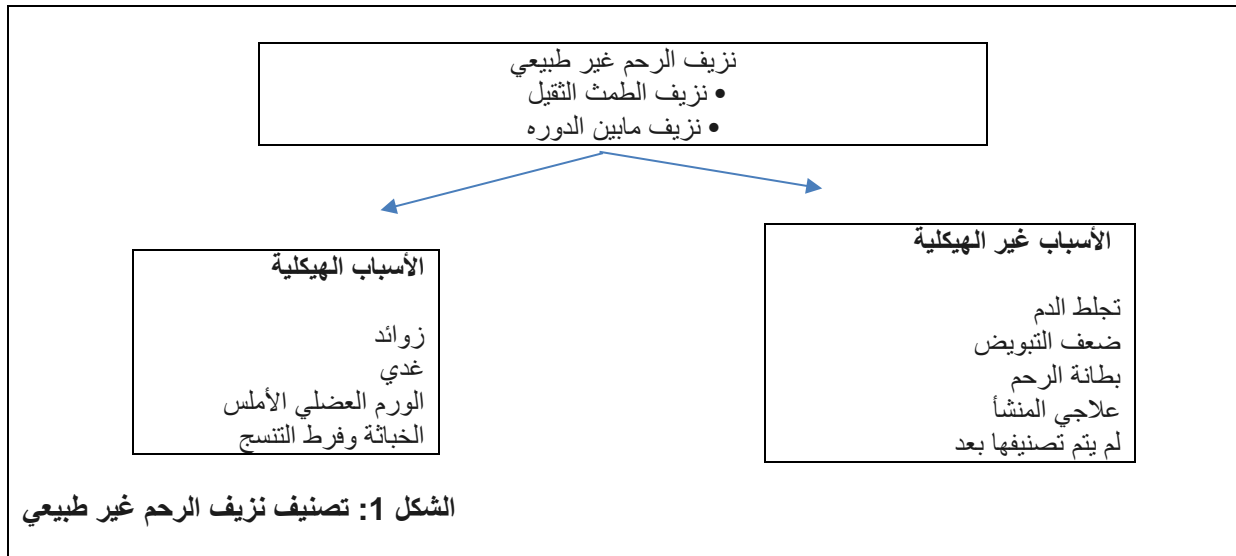
نزيف الرحم الغير طبيعي هو واحد من اكثر الشكاوي شيوعا عيادات أمراض النساء أو مراكز الرعاية الأولية. وقد أتاح توافر أدوات التشخيص على نطاق أوسع التشخيص والعلاج الفوري لعدد متزايد من اضطرابات الدورة الشهرية في البيئة المكتبية. هذا الاستعراض يبين مزايا وعيوب الموجات فوق الصوتية عبر المهبل، عينه بطانة الرحم والمنظار الرحمي. وبمجرد الوصول للتشخيص المناسب، يمكن الشروع في العلاج المناسب. لحسن الحظ، فقط أقلية من هؤلاء المرضى قديكون لديهم مرض سابق أو خبيث. مطلوب التدخل الفوري عندما يكون النزف كافيا ليسبب فقر الدم الشديد أو حتى نقص حجم الدم.

في معظم الحالات، ومع ذلك، فإن نزيف الرحم الغير طبيعي يكون مقلق للمريضه ويؤثر بشكل كبير علي "نوعية حياتها". في بعض الأحيان، فإن الطمأنينة تكون كافية في هؤلاء المرضى. عموما، ومع ذلك، في الحالات المرضيه الحميدة، قد يكون هناك حاجة إلى بعض التدخل. وقد أدى استخدام حبوب منع الحمل وخاصة تلك التي لها فترة قصيرة خالية من الهرمونات، وإدخال نظام الليفونورجيستريل داخل الرحم، وإدماج العلاجات الطبية الأحدث بما في ذلك الأدوية المضادة للفيبرين ومحددات مستقبلات البروجسترون الانتقائية والعلاجات التدخلية المحدوده قد ساعدت علي فعاليه العلاج بالعيادات الخارجيه للمرضي. بالنسبة للآخرين، ثبت فعاليه المنظار الجراحي وتجنح بطانة الرحم كوسائل علاجيه مؤكده تتيح الإغاثة الطويلة والقصيرة الأجل من نزيف الرحم الغير طبيعي وبالتالي تجنب، أو تأجيل، استئصال الرحم.

المقدمة

يتم تعريف فترة ما حول سن المل على أنها "فترة حول بداية انقطاع الطمث التي غالبا ما تكون لها علامات مختلفة مثل الحمى الساخنة وعدم انتظام الدورة الشهرية". ولعل هناك طريقة أخرى لتوصيفها وهي أن فترة ما حول سن الامل هي صورة مماثلة لفته للمراهقة، والتي هي مقدمه الدخول إلى سنوات الإنجاب، في حين أن فترة ما حول سن الامل هو الخروج من السنوات الإيجابية. على الرغم من أن متوسط عمر انقطاع الطمث، على الأقل في أمريكا الشمالية، هو 51 عاما ، غالبا ما تكون فترة ما حول سن الأمل متغيرة جدا في زمن البدايه ومدة ونمط النزيف.

وترتبط دورات الطمث العادية مع الإباضة وإنتاج هرمون البروجسترون في المرحلة اللوتية. دورات عدم الإباضه يمكن أن تكون متغيرة للغاية في أنماط النزيف. تعريف نزيف الرحم غير طبيعي هو "التدفق خارج الحجم العادي، والمدة، والأنظام والمعدل(3). ثلث زيارات المرضى لأطباء أمراض النساء وهي تمثل أكثر من 70٪ من جميع الاستشارات النسائية في فترة ما قبل سن الأمل وبعد سن الأمل(4). التقييم الدقيق للمرضى مهم لسببين رئيسيين: (1) استبعاد أمراض خطيرة مثل سرطان أو تضخم المعقدة الغير نمطي ، و (2) لتحديد سبب النزيف لوصف العلاج المناسب. تقسيم اسباب النزيف الرحمي الغير طبيعي في جدول (1):



الشكل 1: تصنيف نزيف الرحم غير طبيعي

تشخيص نزيف الرحم الغير طبيعي في النساء

نزيف الرحم الغير طبيعي ه مصطلح شامل يشمل نزيف الحيض الثقيل (الذي كان يشار إليه سابقا باسم نزيف الطمث) ونزيف ما بين الحيض. الهدف من التشخيص هو التمييز بين النساء بين الاسباب التشريحية (السرطان، تضخم، الاورام الحميدة، الورم العضلي) من النساء بلا اسباب تشريحي حيث قد يكون السبب ضعف التبويض، غدية تشوهات بطانة الرحم، وأقل احتمالا،

أسباب مشاكل التجلط او المشاكل الناتجة من العقارات .
كما هو الحال مع جميع الممارسات الطبية الجيدة، يبدأ التشخيص بتاريخ دقيق وفحص بدني تليها اختبارات المختبر والتصوير المناسبة.(شكل 2)

- **التقييم العام**
- التاريخ ونمط النزيف
- الفحص البدني والحوضي والمنظار.
- **الفحوص المخبرية بما في ذلك:**
- صوره دم ، دراسات الحديد، الغدة الدرقية، هيومن كوربيونيك جوناوتروبين
- اضطرابات الدم
- **تحديد حالة التبويض**
- **تقييم أجهزة الحوض و بطانة الرحم**
- دور الموجات فوق الصوتية عبر المهبل
- دور خزعة بطانة الرحم
- دور تنظيف الرحم
- الشكل 2. تقييم نزيف الرحم غير طبيعي**

يجب أن يشمل التاريخ تاريخ عائلي ذي صلة بما في ذلك اضطرابات النزف الكامنة، واستخدام الأدوية أو المستحضرات العشبية التي قد تؤثر على النزيف مثل الجينسغ، الجنكة، الأم، وسائل منع الحمل، العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات، و الوارفارين أو الهيبارين أو مشتقاتها (5-6).

وينبغي أن يشمل الفحص البدني تقييم مؤشر كتلة الجسم، فحص الغدة الدرقية فحص الحوض بما في ذلك النتائج المنظار لاستبعاد أسباب عنق الرحم أو المهبل وتقييم الحوض وبيمانيمان بما في ذلك حجم و كفاف الرحم. يجب أن يتضمن تقييم المختبر العد الكامل للدهون ودراسات الحديد وكذلك اختبارات اضطرابات النزيف إذا كان مشتبهًا أو مبيّنًا. قد يكون اختبار الحمل وفحص الغدة الدرقية أيضا مناسبة.

على الرغم من أن العديد من النساء قد يكونون غير متأكدين من كم مرة أو مده النزف، والتاريخ الدقيق لنمط النزف والتردد والثقل أمر بالغ الأهمية، ويساعد في كثير من الأحيان في التشخيص. على سبيل المثال، النزف الثقيل الدوري بلا نزف بين الدورات سيكون من غير المرجح أن تكون سرطان أو حتى تضخم. السبب الأكثر شيوعا للنزيف غير النظامي هو قصور التبويض . في معظم الأحيان، لا يرتبط نزيف قصور التبويض مع التشوهات التشريحية. استخدمت دراسة واحدة علي 443 امرأة الموجات فوق الصوتية عبر المهبل والسونار بعد ضخ المالح كخطوة أولى في الفرز وأفادت أن 79٪ من النساء بين 35 سنة وانقطاع الطمث مع مع النزيف الرحمي الغير طبيعي ليس لديها اي خلل تكويني (7) .

بعض النساء ممن يعانين من النزيف الرحمي الغير طبيعي قد يكون لديهن زياده في التجويف مع زيادة مساحة السطح بسبب تعدد الانجاب ، تضخم الرحم الثانوي لورم عضلي الأملس أو غدوية تحت المخاطية دون شذوذ بطانة الرحم. وبطبيعة الحال، فإن بعض النساء مع نزيف خلل التبويض قد يكون لديهن باثولوجيا في بطانة الرحم، وسوف يكون تقييم بطانة الرحم المناسب في المرضى مهما في كل الاحوال قديما، كان التوسيع والكشط هو الاختبار التشخيصي الأساسي. في الواقع، كان الإجراء الجراحي الأكثر شيوعا في النساء خلال معظم القرن العشرين. في الأونة الأخيرة، خزعة بطانة الرحم والتي تجري في العيادات الخارجيه هي الاكثر شيوعا .

أوجه القصور في خزعة بطانة الرحم

بعد دراسة واحدة من قبل ستوفال وزملاؤه (8)، أخذ عينات بطانة الرحم الأعمى مع أجهزة شفط المكبس أصبح النهج القياسي للمرضى الذين يعانون من النزيف الرحمي الغير طبيعي . أجرى ستوفال خزعة العيادات الخارجية على 40 مريضا يعانون من سرطان معروف في الأسبوع السابق لاستئصال الرحم وحصلوا على سرطان بطانة الرحم في 39 من 40 عينة، وبالتالي أبلغ عن دقة بلغت نسبتها 97.5%. وقد تم الإعلان عن ذلك على نطاق واسع، وتسويقها وترويجها، وتم قبولها بسرعة باعتبارها "معيارا للرعاية". في دراسة مماثلة، أجرى غويدو وزملاؤه أخذ عينات عشوائيه من بطانه الرحم في 65 مريضا مع سرطان معروف في غرفة العمليات قبل استئصال الرحم (9) . وفقدوا 65/11 سرطانا (حساسية فقط 83%) ولكن، عند فتح كل تلك الأرحام ، أفادوا أنه عندما احتل السرطان 50% أو أكثر من سطح بطانة الرحم، كانت خزعة دقيقة 100%. وأجرى آخرون دراسات مماثلة. في النساء مع سرطانات معروفة، كانت حساسية العينات العمياء فقط 84% (10) و 68% (11)، مما أسفر عن معدل سلبي كاذبة من 16% و 32% على التوالي. وتشمل هذه الدراسات خزعات عمياء من النساء مع سرطان معروف في محاولة لفهم لماذا فشل هذه الخزعات ، لا بد للمرء أن ننظر إلى أبعد من دراسة ما قبل استئصال الرحم من قبل رودريجيز وزملاؤه (12) الذي أخذ العينات بجهاز عادي متداول أخذ العينات بمعدل 4% من مساحة سطح بطانة الرحم (مجموعة 0-12%).

في عام 2012، اعترفت الكلية الأمريكية لأطباء النساء والتوليد في نشره الممارسه 3، "عن الدور الرئيسي لأخذ عينات بطانة الرحم في المرضى الذين يعانون من نزيف الرحم الغير طبيعي و هو تحديد ما إذا كانت سرطان أو الأفات ما قبل الخبيثة موجودة". ذهبت النشره إلى القول أن خزعة البطانة له "دقة شاملة عالية في تشخيص سرطان بطانة الرحم عندما يتم الحصول على عينة كافية وعندما تكون عملية بطانة الرحم شامله. إذا كان السرطان تحتل أقل من 50% من مساحة سطح تجويف بطانة الرحم، السرطان فقد يمكن فقدانها . لذلك، هذه الاختبارات ليست سوى نقطة النهاية عندما تكشف عن السرطان أو تضخم معقد غير نمطي. " هذا له تداعيات هائلة على الممارسة السريرية. وبالتأكيد، يمكن لمقدمي الرعاية الصحية، وخاصة في المناطق المنخفضة الموارد، أن يبدأوا عملية التقييم مع خزعة عمياء، ولكن إذا كانت النتائج لا تشير إلى السرطان أو تضخم غير نمطي، فإن التقييم ليس كافيا، خاصة إذا استمر النزيف. وهكذا، فإن مفهوم التمييز بين الشامل والموضعي من الامراض " أصبح مفهوما ومهما بشكل متزايد

تقنيات التصوير

اختبار التصوير الأساسي للرحم لتقييم نزيف الرحم غير طبيعي هو الموجات فوق الصوتية عبر المهبل. ومع ذلك، لا يكون اللجوء الي فحص الموجات فوق الصوتية ذات مغزى كما هو الحال في حالات الورم العضلي ، الجراحة السابقة، السمنة المفرطة ، الرحم المحوري أو الغديي. في مثل هذه الحالات، بديل آخر هو تقنيه SIS وهو ضخ ضخ السائل أو هلام في تجويف بطانة الرحم مما ساعد علي المزيد من تحديد تشريح بطانة الرحم). وهو يمكن دائما من تمييز وجود أو عدم وجود سبب مرضي وايضا يميز اذا كان المرض مركزيا او منتشرا .

ويمكن أيضا استخدام المنظار الرحمي كأداة تشخيصية، على الرغم من أنها أكثر تكلفة، (3) ويتطلب المزيد من التخدير، الا ان التقنيات الحدثة للمنظار الرحمي قد اصبحت اكثر سهوله في الاستخدام والمتابعه .

التصوير بالموجات الصوتية عبر المهبل

يوفر التصوير المهبلي درجة من تكبير الصورة كما لو كنا نصور بالموجات فوق الصوتية من خلال مجهر له قدره تكبير مصغره ويمكن اعتباره شكل من أشكال "الموجات الصوتية الميكروسكوبية (13)". نحن نرى الأشياء مع التحقيق المهبلي التي لا تتمكن من رؤيتها بالعين المجردة، .

أثبتت الدراسات الرصدية المبكره والتجارب الكبيرة متعددة المراكز اللاحقة، ومعظمها من أوروبا الغربية، حقيقة أنه في حالات النزيف لدي النساء بعد انقطاع الطمث الموجات الصوتية لبطانه الرحم لها أعلى قيمة تنبؤية سلبية لسرطان بطانة الرحم من أخذ العينات(13) . هذا ادي الي ان لجنه ACOG في فبراير 2009 لتغيير رأيها و القول أنه عندما يتم الحصول على صدى بطانة أقل من أو يساوي 4 ملم عن طريق الموجات فوق الصوتية عبر المهبل، لا يلزم خزعة بطانة الرحم (14).

هناك بيانات أقل جمعت عن النساء في ما قبل سن الامل عن النزيف الرحمي الغير طبيعي . في النساء في مرحله ما قبل انقطاع الطمث يكون لديهن دوره للبطانه الرحميه على أساس إنتاج هرمون الاستروجين الغير منتظم من المبايض. وبالتالي، فإن استخدام الموجات فوق الصوتية عبر المهبل في مثل هؤلاء المرضى يجب أن يكون توقيتته بنهاية دوره الادماء عندما تكون صدى بطانة الرحم ارق مايكون بالنسيه للشهر بأكمله. هذا يمنع منع سوء التفسير من موعول بطانة الرحم، والتي يمكن أن تحدث بسبب عدم التجانس في الوظيفة بينما تتكاثر.

كما نوقش سابقا، ليس كل الفحص الرحمي بالموجات فوق الصوتية ذات مغزى. في دراسة عن 433 مريضه قبل سن انقطاع الطمث و الذين تتراوح أعمارهم بين 37-54 سنة، احتاج 10.2% منهم فحص بالموجات فوق الصوتية لأن الموجات فوق الصوتية عبر المهبل في نهاية دورة النزيف كانت غير كافية على نحو فعال لتوصيف وقياس بطانة الرحم (15) وكان 64.7% من المرضى لديهن سمك بطانة الرحم أقل من أو يساوي 5 ملم، في حين أن 25.1% كان سمك بطانة أكبر من 5 ملم، وبالتالي، خضعت لسيس لتوصيف التغيرات المتركزه او المنتشره . كشف التشخيص النهائي للفوج بأكمله 79% كان نزيف بسبب اختلال وظيفي، وكان 13% بسبب الاورام الحميدة، وكان 3.5% ناتج عن تضخم، و 5.3% تضخم بالعضله بالطبقه تحت المخاطية (على الرغم من أن 33% كان لديهم احتمال تضخم عضلي بالسونار الا ان ، فقط 5.3% كانت تحت المخاطية).

ومن المؤكد أن عملية التنظير الرحمي هي النهج البديل، على الرغم من أنه يجب النظر في مسائل التشغيل، والتكلفة، والتسكين / التخدير، وتوافر المورد.

باختصار، التقييم التشخيصي هو أمر بالغ الأهمية لنجاح صنع القرار العلاجي وسيكون لها تداعيات هامة للعلاجات المناسبة، وخاصة الجراحية مقابل العلاجية مقابل توقعات العلاج.

علاج نزيف قبل انقطاع الطمث

يجب أن يكون العلاج دائما في ضوء التشخيص المناسب. بعد أن يتم استبعاد الحمل والورم الخبيث، للنساء الذين يعانون من عدم وجود تشوهات تشريحية (على سبيل المثال اعتلال التبويض، واستخدام وسائل منع الحمل، غدية أو حتى مجرد ازدياد مساحة سطح التجويف)، ويمكن تناول العلاج في مجموعة متنوعة من الطرق (انظر الشكل 3)

- التوقعات
 - العلاجات الطبية غير الهرمونية
 - أدوية مضادة للإلتهاب خالية من الستيرويدات
 - عواما مصاده لتكسير الفيبرين
 - العلاجات الهرمونية الطبية
 - بروجسترونات دورية أو طويلة المفعول
 - وسائل منع الحمل الفموية المشتركة
 - مضادات الهرمون المحفز للجونادوتروبين
 - انتقائية مستقبلات هرمون البروجسترون (المرتبطة بالألياف الليفية)
 - نظام الليفونورجيستريل داخل الرحم
 - استئصال بطانة الرحم
 - انصمام الشريان الرحمي (المرتبط بالورم الليفى)
 - استئصال الرحم
- الشكل 3. إدارة نزيف الرحم غير طبيعي

اهداف العلاج للمرضى الذين يعانون من نزيف رحمي غير طبيعي قبل انقطاع الطمث وتشمل تنظيم دورات الطمث، والتقليل من فقدان الدم وتحسين نوعية الحياة. وبالنسبة لفترات الطمث الشديدة، يهدف العلاج إلى منع تفاقم فقر الدم وتقليل الحاجة إلى نقل الدم. بالنسبة لكثير من المرضى الذين لا يعانون من فقر الدم، النزيف هو أكثر تجاه نوعيه الحياه " بدلا من الأهمية الطبية. وهكذا، بالنسبة للبعض، فإن مجرد معرفه بانه لا توجد مشكلة خطيرة، وخاصة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نزيف اختلال التبويض، و أن هذا هو جزء طبيعي من عملية الانتقال من الإنجاب إلى سنوات غير الإنجابية قد تكون مطمئنة بما يكفي لإدارتها بترقب.

العلاج الدوائي

العلاجات الهرمونية

ووفقا لدراسة أجريت مؤخرا بين أعضاء ACOG، تم الجمع بين اختيار الخط الأول الأكثر شيوعا لعلاج النزيف الرحمي الغير طبيعي قبل انقطاع الطمث في امريكا وهي وسائل منع الحمل المجتمعه . كان نظام الليفونورجيستريل داخل الرحم (لنغ-يوس) الخيار التالي الأكثر شيوعا (16).

هذا النظام يمكن أن يصحح مخالفات الحيض الناتجة عن الإباضة الضعيفه أو عدم الإباضة وتجعل الحيض أكثر قابلية للتنبؤ. كما أنها يمكن أن تقلل من النزيف الطمئي المفرط في معظم النساء المتضررين وتعتبر خيارا معقولا للعلاج الاولي ولكنه أقل فعالية لعلاج فترات الحيض الثقيلة في النساء مع وجود سبب عضوي ، على الرغم من أن الاستجابة يمكن أن تكون متغيرة. يتم تقليل فقدان الطمث في الدم بنسبة حوالي 50% لدى النساء اللواتي يستخدمن وسائل منع الحمل المجتمعه ، ويكون الانخفاض أكثر وضوحا خلال أول يومين من تدفق الطمث.

الدورة الطويلة أو استمرار وسائل منع الحمل المجتمعه مع 20µg إيثنيل استراديول \ 100 µg ليفوناورجيسترول مع اما 7/84 نظم تقصير التي تقلل من فترات عدم وجود فترة خالية من هرمون وتقليل عدد أيام النزيف سنويا، أو نظام 365 يوما تهدف إلى القضاء على النزيف تماما ، ترتبط مع انخفاض كبير في النزيف عند مقارنتها مع وسائل منع الحمل المجتمعه الدوريه . تقصير الفترة الخالية من الهرمون من 7 إلى 4 أيام يقلل بشكل كبير من عدد أيام النزيف الانسحابي في كل دورة ويزيد من معدل انقطاع الطمث.

العديد من المرضى الذين هم بالفعل على خبرة وسائل منع الحمل المجتمعه ما نشير إليه باسم "انفراج النزيف". للتغلب على ذلك ، يمكن تعديل الجرعة أو نوع حبوب منع الحمل على الرغم من أن النزيف المستمر علي تلك الصورة يجب أن يؤدي إلى مزيد من التقييم التشخيصي في حالة وجود بعض الأمراض العضوية القائمة والموجودة أيضا.

بالنسبة لأولئك النساء اللاتي لديهن موانع للعلاج هيرمون الاستروجين، هرمون البروجسترون أو LNG-IUS يمكن أن يكون بديلا. بسبب تأثير الليفونورجيستريل على بطانة الرحم، يتم تقليل مدة وكمية من نزيف الطمث. قد يبدأ هذا التأثير خلال الدورة الشهرية الأولى بعد وضع الجهاز، والنزيف يصبح تدريجيا أقل مع مرور الوقت. وقد استخدمت العديد من وسائل هرمون البروجسترون فقط، طويلة المفعول، كعلاج للنزيف الرحمي قبل انقطاع الطمث. وينبغي تقديم المشورة المرضى حول إنزعاجهم للنزيف الاخرافي الذي يلاحظ خلال الأشهر الأولى من العلاج. توقيت القمع كامل للدورة الشهرية يعتمد على الطريقة المستعمله . يحدث انقطاع الطمث في حوالي 30-40% و 20-80% في خلال 12 شهرا بعد زرع قضيب واحد من ال زرع قضيب واحد من البروجستين و LNG-IUS ، على التوالي (17). استخدام مستودع ميدروكسي خلات بروجسترون ينتج معدلات عالية نسبييا في انقطاع الطمث بعد الجرعة الرابعة (تقريبا ما يصل الى 90% في بعض الدراسات)، وقد استخدمت تقليديا على نطاق واسع لقمع الحيض.

أدوية مضادة للالتهاب خالية من الستيروود

العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (المسكنات) تقلل تخليق البروستاجلاندين. البروستاجلاندين قد يكون لها دور في الأوعية الدموية الجديدة الشاذة مما يؤدي إلى نزيف الرحم المختل. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عن طريق الفم هي علاج ممتاز للحد من نزيف الطمث الثقيل، بالمقارنة مع الدواء الوهمي، فإنها تقلل من تشنجات الحيض وتقليل فقدان دم الحيض بنسبة 33% (18).

ليس هناك دليل على وجود فرق بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الفردية في الحد من نزيف الطمث الثقيل. حمض ميفيناميك 500 ملغ ثلاث مرات في اليوم لمدة 5 أيام و إيبوبروفين 600 ملغ كل 6 ساعات أو 800 ملغ كل 8 ساعات عادة ما توصف خلال الأيام الثلاثة الأولى من الدورة الشهرية للحد من فقدان الدم وتشنجات الحيض

حمض الترانيكساميك

حمض ترانيكساميك يثبط عكسيا مواقع ارتباط الاليسين على بلاسمنيوجين، ومنع البلازمين والتفاعل البوليمر مع الليفين مما أدى إلى تثبيط الفيبرين، وتثبيت الجلطات، والحد من النزيف. ممنوع علي النساء الذين لديهم زيادة خطر الجلطات الدموية. وقد تم استخدامه بشكل روتيني لسنوات عديدة للحد من فقدان الدم والحاجة إلى نقل الدم أثناء وبعد العمليات الجراحية. وقد تم استخدامه لعلاج نزيف الطمث الثقيل خارج الولايات المتحدة لعدة عقود. تأثيره العلاجي هو متفوق على الدواء الوهمي (19).

حمض الترانيكساميك ليس له تأثير على مده النزيف أو في تخفيف النزيف غير المجدول. في جميع الدراسات التي تم تحليلها، تم الإبلاغ عن أعراض خفيفة إلى معتدلة فقط، ومعظمهم من الجهاز الهضمي، ولم تكن هناك تقارير عن أحداث جلطات (20). وقد وافقت ادارة الاغذية والعقاقير علي حمض الترانيكساميك لجرعة عن طريق الفم من 1300 ملغ (قرصين 650 ملغ) ثلاث مرات يوميا لمدة 5 أيام كل دورة شهرية (20). التوافر البيولوجي عن طريق الفم من حمض الترانيكساميك هو فقط حوالي 35%، الأمر الذي يجعل الجرعات المتكررة لازمه ولكن عيوب ذلك انخفاض امتثال المريض وزيادة خطر الآثار الجانبية المعديه المعوية، والغثيان الأكثر شيوعا، والتقيؤ والإسهال.

لتلخيص للمرضى المذكورة أعلاه:

- (1) تبدأ دائما مع العلاج الطبي قبل النظر في الجراحة إلا إذا كان لديك سبب قوي للقيام بذلك.
- (2) ليس كل نزيف الرحم يحتاج العلاج بعد استبعاد الأمراض الخطيرة.
- (3) يجب أن تأخذ أي خيارات علاجية بعين الاعتبار رغبة المريض في الخصوبة المستقبلية وخلفيتها الثقافية.
- (4) ينبغي الشروع في العلاج التجريبي، استنادا إلى مؤشر الشك، إذا كان ينتظر نتيجة اختبار معلقة أو تشخيص محدد لا يمكن بعد أن تنشأ.
- (5) تؤدي العديد من الطرائق العلاجية إلى نتيجة مماثلة، لذلك تأكد من مناقشة المخاطر والفوائد والبدائل المتاحة للخيارات.

النهج غير الطبية للنزيف الرحمي الغير طبيعي

اجتثاث بطانة الرحم

استئصال بطانة الرحم هو البديل ذا الحد الأدنى من التدخل لعلاج نزيف الطمث الثقيل ويرتبط مع مستوى عال من رضا المرضى. وعادة ما تكون محفوظة للمرضى الغير مستجيبين للعلاج الطبي والذين يرغبون في تجنب العلاج النهائي مع استئصال الرحم. على الرغم من أن استئصال بطانة الرحم هو البديل الجراحي الأقل غزوا من استئصال الرحم، فإنه لا يلغي المخاطر الجراحية ويتبعها مزيد من الجراحة في غضون 4 سنوات في ما يصل إلى 38% من النساء اللاتي يخضعن لهذا العلاج (21). وينبغي اعتبار استئصال بطانة الرحم كبديل لاستئصال الرحم، وخاصة في النساء الأكبر سنا الذين اختاروا الإبقاء على الرحم وليس في النساء مع الرغبة في الخصوبة في المستقبل. عمر المريض هو مؤشر مهم لنجاح العلاج. على النقيض من الجهاز الاصلي، العديد من اجهزة الاجتثاث الجديدة توفر ميزة يجري تنفيذها في العيادة الطبيه. مناقشة مختلف الأجهزة هو خارج نطاق هذا الكتاب الأبيض. ومع ذلك، كلمة حول اختيار المريض أمر بالغ الأهمية. ويبدو اختيار المريض دقيق ليكون المفتاح للحد من حدوث سرطان بطانة الرحم بعد الاجتثاث. في مراجعة منهجية حديثة حيث تم استعراض 22 حالات ما بعد الاجتثاث سرطان بطانة الرحم (22)، والوقت لتشخيص سرطان بطانة الرحم تراوحت بين اسبوعين إلى 10 سنوات بعد اجتثاث بطانة الرحم. معظم المرضى لديهم أعراض النزيف المستمر أو الألم بعد الإجراء. قدم ستة وثمانون في المئة من مرضى السرطان مع عوامل الخطر لسرطان بطانة الرحم مثل السمنة، وتضخم بطانة الرحم غير النمطية المعقدة، والسكري وارتفاع ضغط الدم وحالة ما بعد سن اليأس. وبالتالي، ينبغي أن يقتصر اجتثاث بطانة الرحم علي النساء قبل انقطاع الطمث الذين لديهم عوامل خطر منخفضة لسرطان الرحم والذين توثقت ملامح هيستوباثولوجيك لبطانة طبيعية في تقييم ما قبل الاجتثاث.

تحدث في 25% من النساء في سن الإنجاب وغالبا ما ترتبط مع نزيف الرحم غير طبيعي، ولا سيما النزيف الغير نظامي او الثقيل. على الرغم من أن استئصال الرحم لا يزال علاج شائع للأورام الليفية الرحمية، وينبغي أن تناقش علاجات أخرى من أجل أن تكون المرأة قادرة على اتخاذ خيار مستنير.

مزيج من الأعراض السريرية، وحجم الورم الليفي والموقع، ورغبة المريض في الخصوبة سوف تؤثر على اختيار الطريقة العلاجية المقدمة وقبول من قبل امرأة لعلاج الأورام الليفية أعراضها.

علاج الأورام الليفية

العلاج غير الجراحي

لا يوجد علاج طبي يمكنه علاج الأورام الليفية ولكن هناك العديد من العلاجات التي توفر تخفيف الأعراض. في النساء قبل انقطاع الطمث، تعمل مثل هذه العلاجات الي التخفيف من حدة مرض أعراض حتى انقطاع الطمث.

حمض الترانيكساميك وحمض الميفيناميك

حمض ترانيكساميك (نوقش أعلاه) قد استخدم كخط العلاج الأول لنزيف الحيض الثقيل وغالبا ما تستخدم لأولئك الذين يعانون من الأورام الليفية الصغيرة على الرغم من الأدلة القليلة على فعاليته (23). ومع ذلك، تم إثبات سلامة وفعالية البديل ذو التحرير المعدل في النساء الذين يعانون من الأورام الليفية بالمقارنة مع الدواء الوهمي.

حمض ميفيناميك هو من العقاقير الغير ستيروديه المضاده للالتهاب التي يشيع استخدامها لعسر الطمث ويؤدي إلى انخفاض متواضع في نزيف الحيض الثقيل في النساء اللواتي ليس لديهن أورام ليفية، على الرغم من أنها أقل فعالية من حمض الترانيكساميك. لم يكن هناك أي تجارب حتى الآن لإظهار فوائد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في النساء مع الأورام الليفية (18).

نظام الليفونورجيسريل الرحمي :

يستخدم لعلاج نزيف الحيض الثقيلة (24-25) . وقد أظهرت الدراسات على النساء مع الأورام الليفية تخفيف أعراض الحيض ولكن تأثير ليس له دلالة احصائية على الحجم. ويبلغ إجمالي حالات الطرد التلقائي 9.6% على مدى فترة 3 سنوات. يتم زيادة هذا إلى 15.8% في وجود الأورام الليفية.

مضادات الهرمون المحفز للجونادوتروبين :

يمكن أن تستخدم قبل الجراحة الورم الليفي حيث انه يعمل علي تقليل حجم الرحم وحجم الورم الليفي (26). و يصححون فقر الدم ونقص الحديد قبل الجراحة ويقللون من فقدان الدم اثناء الجراحة. وقد يؤدي الي تجنب لجراحه خط المنتصف مع استعمالها.

ومع ذلك، فإن البعض يقولون أنهم يجعل استئصال الورم العضلي أكثر صعوبة لأنها تدمر خطوط الأنسجة، وزيادة خطر التكرار، وترتبط مع الآثار الجانبية في الحالات التي لا تمنح أي فائدة، أو حيث تكون الأدوية المتاحة أرخص مع آثار جانبية أقل. يمكن أن تبدأ العلاج الخلفي في نفس وقت العلاج بمضادات الهرمون المخفر للجونادوتروبين للحد من الآثار الجانبية من نقص هرمون الاستروجين مثل اعراض الاوعيه الدمويه وفقدان كثافة المعادن في العظام، وإذا كان من المتوقع استخدام أكثر من 6 أشهر في أولئك الذين لا يرغبون في الجراحه.

المغيرات الانتقائية لمستقلات هرمون البروجسترون

خلات سولبيريستال هو حاليا الوحيد من المغيرات الانتقائية لمستقلات هرمون البروجسترون في بعض البلاد.

يؤدي الي انقطاع الطمث في 63.1% من النساء ويتحكم في النزيف بنسبه 91% بجرعات 5 جرام يوميا وبنسبه 71.3% و 92% قد انخفضت نزيف الطمث بجرعه 10 جرام يوميا . وقد اقتصر النزيف غير المنتظم الذي تم الإبلاغ عنه على أولئك الذين يعانون من الأورام الليفية المخاطية. له أيضا بعض التأثير على حجم الورم الليفي على الرغم من انه أقل من تأثير مضادات الهرمون المحفز للجونادوتروبين(27).

الأثار المحتملة على المدى الطويل منه على بطانة الرحم هي قيد الدراسة بسبب النمط النسيجي الغير عادي للتغيرات الحميدة، "غير فسيولوجية" لبطانة الرحم التي حدثت للكثير من النساء اللاتي عولجن به . ويشار إلى هذه باسم بيك (تغيرات بطانة الرحم المرتبطه بهرمون البروجسترون). الأثار الجانبية الشائعة لاستخدامه هي الصداع، التهاب البلعوم الأنفي، آلام في البطن و الهبات الساخنة
خصائص مضادة البروجسترون من الميفيبريستون استخدمت لعلاج الاورام الليفية وقد ثبت فعاليتها في تقليل حجم الورم وتحسين نوعية الحياة بجرعات منخفضة

العلاجات الطبية الأخرى

يمكن استخدام علاجات طبية أخرى، على الرغم من أنها غالبا ما تكون أقل فعالية في وجود الأورام الليفية. تلك التي تحفز انقطاع الطمث مثل حبوب منع الحمل عن طريق الفم و خلات نوربيثستيرون قد تكون قيمة، وقد أجريت دراسات مع مثبطات أروماتاس، على الرغم من أن التأثير الجانبي من هذا الأخير قد يقلل من الاستخدام على المدى الطويل .

العلاج الإشعاعي: الانصمام الشريان الرحمي

الانصمام الشريان الرحمي التي يقوم بها أخصائي الأشعة التدخلية المدربين تدريباً مناسباً، هو الخيار العلاجية الأقل غزوا للأورام الليفية الرحمية. يتم إدخال قسطرة من خلال الشريان الفخذي في الفخذ تحت مخدر موضعي وتوجه نحو الشرايين الرحمية باستخدام التنظير. يتم حظر الشريان الرحمي على كل جانب باستخدام عامل صامد مناسب. والهدف من ذلك هو احتشاء جميع الأنسجة الليفية مع الحفاظ على الرحم والمبايض والهيكل المحيط.
كانت انصمام الشريان الرحمي ستخدم في البداية لنزيف التوليد الضخم. يوصف في حالات الأورام الليفية أعراض و هو بديل لأستنصال الرحم ، لأنه يسمح بالحفاظ على الرحم و يحتاج إقامة قصيرة في المستشفى. المشكلة الأكثر شيوعا المرتبطة به هو الألم بعد العملية التي يمكن عادة أن تسيطر عليها المسكنات. طرد بقايا الورم الليفي المتاكله ، والإفرازات المهبلية المزمنة وفشل المبيض المبكرة هي أقل شيوعا مع انصمام الشريان الرحمي.

وخلص استعراض كوكرين الذي تم نشره مؤخرا إلى أن انصمام الشريان الرحمي هو علاج آمن وفعال لاضطرابات الدورة الشهرية ذات الصلة بالألياف الليفية. وكانت المضاعفات الرئيسية نادرة، وذكرت أنها لا تكون أكثر شيوعا من بعد الجراحة. وبما أن الأثار على الخصوبة والحمل لا تزال غير واضحة، فهو خيار جيد لمعظم النساء في فترة ما حول انقطاع الطمث (28-29).

ويرتبط انصمام الشريان الرحمي أيضا مع بعض الانخفاض في وظيفة المبيض لدى النساء الأكبر سنا من 45 عاما والتي قد تؤدي إلى انقطاع الطمث (30).

العلاج الجراحي

استئصال الرحم

استئصال الرحم هو العلاج الجراحي المناسب للنساء الذين لم تعد تخطط للولادة وأكملت أسرهم. على الرغم من أن استئصال الرحم هو إجراء جراحي رئيسي للنساء اللواتي يعانين من الأورام الليفية، فإنه يؤدي إلى حل معظم الأعراض، وخاصة عندما تتعلق باضطرابات الدورة الشهرية، ولها معدل رضا عالية (31).

استئصال الورم العضلي

استئصال الورم العضلي هو إجراء جراحي لإزالة الأورام الليفية الرحمية وإعادة بناء الرحم. يتم استخدامه كخيار يحافظ على الخصوبة. استئصال الورم يمكن أن يترافق مع نزيف كبير، خطر استئصال الرحم، البقاء لفترة ما بعد الجراحة لفترات طويلة، تشكيل التصاق بعد العملية الجراحية وتكرار الأورام الليفية (32-33).

استئصال الورم العضلي يمكن أن يجري كإجراء مفتوح ومن خلال تنظير البطن أو تنظير الرحم، اعتمادا على موقف الأورام الليفية ومهارة الجراح. وقد تعتمد أيضا على حجم وعدد الأورام الليفية التي يمكن علاجها بالمنظار، والمهارات المطلوبة غالبا ما تكون متاحة فقط في وحدات متخصصة (34). هذه القيود تنطبق أيضا على استئصال الورم المهليليو هو الأنسب للأورام الليفية تحت 5 سم في القطر وحيث تكون غالبية الورم اليفي داخل تجويف الرحم (35-36). الورم تحت الغشاء المخاطي أو المعلق يغير من تجويف بطانة الرحم ويمكن تغطيتها بالاويعه الدموه التي تنهار، مما يؤدي إلى نزيف غير منتظم. تلك أقل من حوالي 5 سم في القطر يمكن إزالتها بالمنظار وهو إجراء يسر الآن من خلال تطوير الأجهزة الجديدة التي زادت من سلامة وسهولة الإجراء. إذا كان أكبر من 5 سم في القطر، يمكن استخدام إجراء من خطوتين و / أو مع استعمال ادويه مسبقه مثل مضادات الهرمون المحفز للجونادوتروبين التي من شأنها أن تقلص الورم اليفي

الخبیثة والمرض الخامل

الاورام الحميدة في بطانة الرحم

وعادة ما تتم إزالة الاورام الحميدة بطانة الرحم لأن إمكاناتها الخبيثة غير مؤكدة وقد تسبب نزيفا غير منتظم. يمكن أن تتم الإزالة في كثير من الأحيان تحت مخدر موضعي.

على الرغم من أن مجموعة واسعة من مشاكل أمراض النساء حميدة مع نزيف غير طبيعي، قد يكون أيضا عرضا مشتركا لسرطان بطانة الرحم، تضخم بطانة الرحم، وسرطان عنق الرحم، والأقل شيوعا، كسرطان المهبل أو حتى الشفوه.

علاج تضخم بطانة الرحم

تضخم بطانة الرحم ذات الاحتماليه الخبيثه المنخفضة

في كثير من الأحيان حالات تضخم بطانة الرحم ذات الاحتماليه الخبيثه المنخفضة، التي يشار إليها سابقا باسم تضخم بسيط أو معقد ويمكن التعامل مع تعالج تحفظيا مع توقيت مناسب لاعادة أخذ العينات من البطانة للتحقق من التآكل. في كثير من

الأحيان، ومع ذلك، بروجستيرونات، التي تدار إما عن طريق الفم أو عن طريق LNG-IUS، ممكن ان تعمل وخلص استعراض منهجي للعينات البروجستيرونية لعلاج فرط التنسج إلى أن LNG-IUS هو علاج جيد للتضخم غير الشاذ، مع كل من معدلات النجاح العالي ومعدلات الامتثال العالية (37). العلاج النهائي في حالات مختارة قد تستخدم استئصال الرحم.

تضخم غير نمطي

حالات فرط التنسج غير نمطية عادة ما تعامل مع استئصال الرحم الكلي والمبايض والانابيب . في حالات مختارة، وخاصة للمحافظة علي الخصوبة ، جرعة عالية من بروجستينونس قد تستخدم.

الأورام الخبيثة النسائية

وصف مفصل للعلاج من الأورام الخبيثة النسائية هو خارج نطاق هذه المادة. وفي معظم الأحيان، سيشمل ذلك الإحالة إلى أخصائيين / استشاريين مناسبين.

استنتاج

باختصار، النزيف الرحمي قبل انقطاع الطمث شائع وهو جزء مشترك ومهم من الممارسة السريرية لمقدمي الرعاية الصحية للنساء. لحسن الحظ، فإن معظم الحالات لا تنطوي على امراض خبيثة او ماقبلها ، على الرغم من أنها يجب ان تستبعد . بعض الأحيان، كمية النزيف يمكن أن يؤدي إلى فقدان كبير في الدم مما يؤدي إلى فقر الدم، وفي الحالات القصوى، نقص حجم الدم أو صدمة نزفيه . مثل هذه الحالات ا تتطلب تدخلات فورية. في معظم الأحيان، ومع ذلك، فإن النزيف مزعج ، له تأثير سلبي على نوعية الحياة . وقد تم استعراض إيجابيات وسلبيات الاختبارات التشخيصية المختلفة، فضلا عن العلاجات الطبية والجراحية أعلاه، مع الأخذ في الاعتبار أنه بمجرد الوصول إلى التشخيص المناسب، فإن العلاج الأنسب لذلك المريض الفردي يمكن أن يحمل بنجاح

المراجع :

References

1. <https://www.meriam-webster.com/dictionary/perimenopause>. Accessed on March 20, 2017
2. Grady D. Clinical practice management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338–47
3. American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin No. 128, Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206
4. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:623–32
5. Basila D, Yuan CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res* 2005;117:49–53

6. Wittkowsky AK. A systematic review and inventory of supplemental effects on warfarin and other anticoagulants. *Thromb Res* 2005;117:81–6
7. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2010;116:168–76
8. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandlers LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:954–6
9. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553–5
10. Larson DM, Krawisz BR, Johnson KK, Broste SK. Comparison of the Z-Sampler and Novak endometrial biopsy instruments for in-office diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:64–7
11. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:76–8
12. Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL, Lacarra M, Lobo RA. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:810–14
13. Goldstein SR. Pregnancy. 1. Embryo. *Endovaginal Ultrasound*, 2nd edn. New York: Wiley-Liss, Inc, 1991
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol* 2009;114:409–11
15. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:565–70
16. Matteson KA, Anderson BL, Pinto SB, *et al.* Practice patterns and attitudes about treating abnormal uterine bleeding: a national survey of obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:321.e1–8
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121. Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2011;118:184–96
18. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000400

19. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000249
20. Barbieri RL. A new (to the US) first-line agent for heavy menstrual bleeding (Editorial). *OBG Management* 2010;22:9–12
21. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, *et al.* Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000329
22. AlHilli MM, Hopkins MR, Famuyide AO. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:393–400
23. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2089–95
24. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, *et al.*; ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health Technol Assess* 2015;19:i-xxv, 1-118
25. Senol T, Kahramanoglu I, Dogan Y, Baktiroglu M, Karateke A, Suer N. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use as an alternative to surgical therapy for uterine leiomyoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42:224–7
26. Lumsden MA, West CP, Thomas E, *et al.* Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:438–42
27. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, *et al.* Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409–20
28. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005073
29. Manyonda IT, Bratty M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli AM. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35:530–6
30. Rashid S, Khaund A, Murray LS, *et al.* The effects of uterine artery embolization and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG* 2010;117:985–9

31. McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, *et al.* Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG* 2004;111:688–94
32. LaMote AI, Lalwani S, Diamond MP. Morbidity associated with abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol* 1993;82:897–900
33. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD005355
34. Palomba S, Zupi E, Falbo A, *et al.* A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933–41
35. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, *et al.* Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD009461
36. Varma R, Soneja H, Clark TJ, Gupta JK. Hysteroscopic myomectomy for menorrhagia using Versascope bipolar system: efficacy and prognostic factors at a minimum of one year follow up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:154–9
37. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification--a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008;111:68–73