



T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA ŞEHİR
HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POSTMENAPOZAL SEMPTOMATİK VE
ASEMPTOMATİK
HASTALARDA ENDOMETRİAL KALINLIK ÖLÇÜMÜ
VE
BİYOPSİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr Ayşegl Ermiş

TIPTA UZMANLIK TEZİ
KONYA -2022



T.C

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA ŞEHİR
HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

**POSTMENAPOZAL SEMPTOMATİK VE
ASEMPTOMATİK
HASTALARDA ENDOMETRİAL KALINLIK
ÖLÇÜMÜ VE
BİYOPSİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr Ayşegöl Ermiş

Doç Dr Nur Gözde Kulhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA -2022

TEŞEKKÜR

Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince her kapısını çaldığımızda bizleri dinleyen geri çevirmeyen bir abi bir baba şefkatiyle yaklaşan ve yol gösteren Başhekimimiz ve Klinik Eğitim Şefimiz Dr. Öğrt. Üyesi Oğuzhan Günenc hocama , asistanlık sürecimde yaşadığım zorluklarda dönüm noktası olarak gördüğüm anda bana el uzatıp yol gösteren ve ışık olan her zaman saygıyla hatırlayacağım Prof.Dr.Mehmet Ali Eryılmaz Hocama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tezim süresince bilgileri ve yardımlarıyla beni destekleyen , cerrahi deneyimlerini bizden esirgemeyen cesur ve yenilikçi anlayışıyla örnek aldığım Klinik Şefimiz tez danışmanım sevgili hocam Doç.Dr.Nur Gözde Kulhan'a teşekkür ederim.

Bir cerrah olarak cesur yetişmemizi sağlayan jinekolojik cerrahimin temellerini atan bize abilik yapan Jinekolojik Onkoloji Uzmanımız Op.Dr. Fatih Yılmaz 'a ve Doç.Dr Fedi Ercan 'a , eğitimim süresince üzerimde emeği olan bir abla şefkati ile yaklaşan Prof.Dr.Sibel Özler 'e , bizimle deneyimlerini paylaşan yol gösteren Doç.Dr.Feyzanur İncseu Çintesun hocama ve Dr.Öğretim Üyesi Ümmügülsüm Esenkaya hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum çalışma ortamını aile ortamına dönüştüren bizlere abilik ve ablalık yapan uzmanlarıma, bu zorlu süreci birlikte yürüdüğümüz , iyiki tanıdığım dediğim sevgili asistan arkadaşlarıma, çoğu zaman anne şefkati ile yaklaşan bizimle tecrübelerini paylaşan ebe hanımlarımıza ,en zor zamanlarımıza şahit olan bizlere yardımcı olan hemşire arkadaşlarımıza ve tüm klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde en büyük destekçim her zaman örnek aldığım ve klinik tecrüberinden her zaman faydalandığım , bu zorlu süreçte benimle birlikte sevinen , birlikte üzülen aynı zamanda meslektaşım canım annem İpek Ermiş'e ,bana hep yol gösteren güçlü, dirayetli durmayı ve pes etmemeyi öğreten çınar ağacı gibi her zaman arkamda varlığını hissettiğim canım babam Ebubekir Ermiş'e ,eğitimim süresince bana hep yardımcı olan desteğini üstümden hiç esirgemeyen bir kardeşten çok daha öte en iyi dostum olan kardeşlerim Hanife Zeynep Ermiş 'e Hatice Kübra Özçelik 'e , Süleyman Enes Ermiş 'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül Ermiş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ	10
2.1 Uterin Embriyoloji Histolojisi ve Anatomi	12
2.2.Endometriumun Bening Ve Malign Hastalıkları	15
2.2.1 Enflamatuar ve Enfeksiyöz Süreçler (Endometritler).....	15
2.2.3 Endometrial Polip	16
2.2.5 Asherman Sendromu	18
2.2.6 İntrauterin Araç Etkisi.....	19
2.2.7 Endometrial Atrofi.....	19
2.2.9 Endometrial Hiperplazi.....	19
2.2.10 Endometrial Kanser (Adenokarsinom).....	25
2.2.11 Uterus Sarkomu	30
3. MENAPOZ.....	30
3.1 Menopozda genitoüriner sistem.....	31
4.1.1 Transvaginal Ultrasonografi (TVUSG)	33
4.1.1.1 Postmenopozal kanamalı kadınlar	34
4.1.1.2 Endometrial kalınlaşma veya endometrial sıvı bulunan asemptomatik kadınlar.....	37
4.1.1.3 Tamoksifen tedavisi alan hastalar	38
4.1.1.4 Hormon replasman tedavisi alan kadınlar	39
4.1.1.5 Premenopozal kadınlar	39
4.1.2 Salin infüzyon sonografi.....	40
4.1.3 Histeroskopi	41

4.1.4 Renkli Doppler Ultrasound (RDUS)	42
4.1.5 Diğer görüntüleme çalışmaları	42
4.2 Endometrial Örnekleme Prosedürleri	42
4.2.1 Örnek yeterliliğini değerlendirme	43
4.2.2 Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar	44
4.2.4 Genel prosedürler	46
4.2.5 Endometrial emilim cihazları	47
4.2.5.1 Düşük basınçlı cihazlar	47
4.2.5.2 Daha yüksek basınçlı cihazlar	48
4.2.6 Yan etkiler ve komplikasyonlar	49
4.2.7 Uygulama sonrası bakım	50
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
5.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri	51
5.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri;	51
6. BULGULAR	53
7.TARTIŞMA	66
9.KAYNAKLAR	79

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG:	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği
AUK:	Anormal uterin kanama
BMI:	Body Mass Index
BRCA 1-2:	Breast Cancer 1-2
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
D&C:	Dilatasyon ve küretaj
DM:	Diyabetes Mellitus
EMB:	Endometrial biyopsi
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
FİGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti
HRT:	Hormon replasman tedavisi
H/S:	Diagnostik (tanısal) histeroskopi
HT :	Hipertansiyon
LH:	Lüteinizan hormon
PCOS:	Polikistik over sendromu
TvUSG:	Transvajinal ultrasonografi
TAS :	Transabdominal sonografi
USG :	Ultrasonografi
SİS:	Salininfüzyon sonografisi
SHG :	Sonohisterografi
RDUS :	Renkli Dopler Ultrasonografi
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Result Program
WHO :	World Health Organisation

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Eski WHO endometrial hiperplazi sınıflaması	20
Tablo 2: EIN sınıflandırma sistemi	200021
Tablo 3: Yeni WHO endometrial hiperplazi sınıflaması	201422
Tablo 4: Endometrium kanserlerinde patogenetik sınıflama	27
Tablo 5: Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri	28
Tablo 6: Endometrial kanser patolojik sınıflandırması	29
Tablo 7: Endometrial kanser patolojik sınıflandırması	54
Tablo 8: Hastaların Özellikleri	55
Tablo 9: Hastaların Biyopsi Sonuçlarına Göre Oranları	56
Tablo 10: Semptom Sınıflamalarına Göre Hasta Özelliklerinin İncelenmesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 11: Semptom Sınıflamalarına Göre Biyopsi Özelliklerinin İncelenmesi	57
Tablo 12: Hastaların Demografik Özelliklerinin Biyopsi Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi	57
Tablo 13: Hastaların Özelliklerinin Biyopsi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 14: Hastaların Malign ve Premalign Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	61
Tablo 15: Endometrium Gruplarına Göre Malinite Oranları	62
Tablo 16: Literatürdeki Kesim Noktalarının Testi	64
Tablo 17: Kesim Noktalarına Göre Malinite Olma Olasılıkları	65
Tablo 18: Çalışmadaki Kesim Noktası Testi	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Kadın Reprodüktif Anatomisi	13
Şekil 2: Semptom olan hastalarda endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına göre ROC Eğrisi	63
Şekil 3 :Semptom olmayan hastalarda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre ROC Eğrisi	64
Şekil 4 : Kanser hastalarında endometrium kalınlığına göre ROC Eğrisi	

ÖZET

AMAÇ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran postmenapozal semptomatik ve asemptomatik hastalarda endometrial kalınlık değerlendirilmiştir. Semptomatik anormal uterin kanaması olan hastalarda birçok yayında endometrial kalınlığa bakılmaksızın endometrial biyopsi alınması önerilmiştir. Ancak asemptomatik endometrial kalınlık artışı saptanan hastalarda endometrial biyopsi sınırında hala bir konsensus sağlanamamıştır. Bu çalışmada İç Anadolu bölgesinde yer alan 3. Basamak hastanemize başvuran postmenapozal semptomatik ve asemptomatik hastalarda basit, ve efektif bir yöntem olan endometrial biyopsi ile endometrial patolojilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız Konya Şehir Hastanesi ve Konya Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran 45 – 80 yaş aralığında postmenapozal semptomatik (anormal uterin kanama ve pelvik ağrı) bütün hastalardan ve asemptomatik olup tvusg de endometrium kalınlığı >4 mm olan hastalardan alınan endometrial biyopsilerin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Endometrium kalınlığı Mindray DC-60 transvajinal usg ile bakılarak ölçüldü. Hastaların gravide ,parite ,yaş ,boy ,kilo , bmi, ilk menarş yaşı , menapoz yaşı , ve ek hastalıkları (ht,dm,obezite,sigara kullanımı,ca öyküsü) gibi parametreler incelendi. Hastaların menapoz durumunu değerlendirirken en az 1 yıl menstrüasyon görmemesi ve fsh>45 olması dikkate alınmıştır. Biz çalışmamızda poliklinik şartlarında sedasyon olmadan (anestezik işlem) pipelle ve karmen kanülle (4,5,6 no lu) alınan biyopsileri dahil ettik.

BULGULAR

Çalışmaya 500 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın 343 'ü semptomatik iken, 157 ' i hasta asemptomatik olarak kaydedildi. Hastaların biyopsi sonucu % 41,8 ile endometrial atrofi, % 29,4 ile endometrial polip, % 6,8 ile düzensiz proliferasyon, % 2 ile endometrit pürülan materyal, % 12 ile endometrium kanseri, % 3,4 ile endometrial intraepitelyal neoplazi ve % 4,6 ile endometrial hiperplazi olduğu görülmüştür. Hastaların semptomatik ve asemptomatik 5 grup arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak endometrial biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında benign hastaların ortalama yaşları $60,15 \pm 7,13$,endometrium kanseri hastaların $62,38 \pm 10,27$, bki düzeylerinin benign grupta $30,82 \pm 5,33$ malign grupta $34,89 \pm 7,24$, gravide ortalamaları benign grupta $3,73 \pm 1,45$ malign grupta

4,18±2,33 ve parite ortalamaları benign grupta 3,59±1,21 malign grupta 4,33±6,29 olduğu bulunmuştur. Hastaların menarş yaşlarının ortalaması benign grupta 13,52±1,15 malign grupta 12,37±1,44 seviyesinde olduğu belirlenmiştir. Hastaların ortalama menapoz yaşlarının benign grupta 50,69±2,89 malign grupta 50,32±7,23 olduğu belirlenmiştir. Çalışmadaki benign hastaların % 38.5’de dm ve malign hastaların % 58.3’de ise diyabet görüldüğü tespit edilmiştir ,benign hastaların %55.5’de hipertansiyon malign hastaların %61.7 ‘de hipertansiyon tespit edilmiştir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Endometrial kalınlıklar benign hasta grubunda 8,53±5,94 malign hasta grubunda 14,7±6,82 olarak bulundu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Postmenapozal kadınlarda endometrial karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitivite ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 11,1 mm olarak saptanmıştır. Asemptomatik hasta grubunda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre hastaların malignite durumları tanı koyma gücünün %81 (G.A.%61-%99) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05). Hassaslık düzeyi %86, özgüllük düzeyi de %87 civarında olduğu tespit edilmiştir.

Semptomatik hasta grubunda endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına göre hastaların malignite durumları tanı koyma gücünün %77 (G.A.%69-%82) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede

olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05). Hassaslık düzeyi %87, özgüllük düzeyi de %84 civarında olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Postmenapozal semptomatik ve asemptomatik hastalarda biyopsi sonucu en sık endometrial atrofi olarak tespit edildi. Endometrium Kanseri için ileri yaş, diyabet hipertansiyon obezite ileri menapoz yaşı risk faktörü olarak bulundu. Postmenapozal kadınlarda endometrial karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitivite ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 11,1 mm olarak saptanmıştır. Asemptomatik postmenapozal hastalarda risk faktörleri dikkate alınarak endometrium < 11 mm endometrium kanseri son derece düşük olduğu için ek >11 mm olan hastalarda biyopsi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Semptomatik(vajinal kanama pelvik ağrı) postmenapozal hastalarda hastanın jinekolojik açıdan (tvusg yada endometrial biyopsi) değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Postmenapozal Endometrial Kalınlık , Endometrial Biyopsi

ABSTRACT

Objective:

Endometrial thickness was evaluated in postmenopausal symptomatic and asymptomatic patients who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic.

In patients with symptomatic abnormal uterine bleeding, endometrial biopsy has been recommended in many publications regardless of endometrial thickness.

However, there is still no consensus on the endometrial biopsy margin in patients with asymptomatic increased endometrial thickness.

In this study, it was aimed to evaluate endometrial pathologies with endometrial biopsy, which is a simple and effective method, in postmenopausal symptomatic and asymptomatic patients who applied to our 3rd step hospital in Central Anatolia.

Materials and Methods:

In our study, the results of endometrial biopsies taken from all postmenopausal symptomatic (abnormal uterine bleeding and pelvic pain) patients between the ages of 45 and 80 who applied to Konya City Hospital and Konya Training and Research Hospital, and asymptomatic patients with endometrial thickness >4 mm on tvusg were retrospectively analyzed.

Endometrial thickness was measured with Mindray DC-60 transvaginal USG.

Parameters such as gravida, parity, age, height, weight, bmi, age at first menarche, age at menopause, and additional diseases (HT, DM, obesity, smoking, history of ca) of the patients were examined.

When evaluating the menopause status of the patients, it was taken into account that they did not menstruate for at least 1 year and that they had fsh>45. In our study, we included biopsies taken with pipelle and carmen cannula (No. 4,5,6) without sedation (anesthetic procedure) in outpatient conditions.

RESULTS

500 patients were included in the study. While 343 of our patients were symptomatic, 157 patients were recorded as asymptomatic. The biopsy results of the patients were endometrial atrophy with 41.8%, endometrial polyps with 29.4%, irregular proliferation with 6.8%, endometritis purulent material with 2%, endometrial cancer with 12%, endometrial intraepithelial neoplasia with 3.4% and 4.6, endometrial hyperplasia was observed.

There was no significant difference between the symptomatic and asymptomatic 5 groups in terms of demographic characteristics. However, when compared according to endometrial biopsy results, the mean age of benign patients was 60.15 ± 7.13 , 62.38 ± 10.27 in endometrial cancer patients, 30.82 ± 5.33 in benign group, and 34.89 ± 7.24 in malignant group. mean gravida scores were found to be

3.73±1.45 in the benign group, 4.18±2.33 in the malignant group, and 3.59±1.21 in the benign group and 4.33±6.29 in the malignant group.

It was determined that the mean age of menarche of the patients was 13.52±1.15 in the benign group and 12.37±1.44 in the malignant group. The mean menopause age of the patients was 50.69±2.89 in the benign group and 50.32±7.23 in the malignant group. In the study, it was determined that 38.5% of benign patients had DM and 58.3% of malignant patients had diabetes. Hypertension was found in 55.5% of benign patients and 61.7% of malignant patients, and these values were statistically significant. Endometrial thicknesses were found to be 8.53±5.94 in the benign patient group and 14.7±6.82 in the malignant patient group, and this value was found to be statistically significant.

In the asymptomatic patient group, according to the cut-off point of the endometrial thickness of 11 mm, the power of diagnosing the malignancy status of the patients was 81% (G.A. 61%-99%) and it was statistically significant at this level ($p=0.01$, $p<0.05$). It was determined that the sensitivity level was 86% and the specificity level was around 87%. According to the cut-off point of the endometrial thickness of 4 mm in the symptomatic patient group, the power of diagnosing the malignancy status of the patients was 77% (G.A. 69%-82%) and it was statistically significant at this level ($p=0.01$, $p<0.05$). It was determined that the sensitivity level was 87% and the specificity level was around 84%.

Conclusion

In postmenopausal symptomatic and asymptomatic patients, the most common biopsy result was endometrial atrophy. Advanced age, diabetes hypertension obesity, advanced menopause age were found as risk factors for Endometrial Cancer. The endometrial thickness limit value (cut off) with the closest sensitivity and specificity to each other, where endometrial carcinoma is observed in postmenopausal women, was found to be 11.1 mm.

Considering the risk factors in asymptomatic postmenopausal patients, we think that biopsy should be performed in patients with an additional >11 mm because endometrial cancer of <11 mm is extremely low. We think that in symptomatic (vaginal bleeding, pelvic pain) postmenopausal patients, the patient should be evaluated gynecologically (tvusg or endometrial biopsy).

Keywords: Postmenopausal Endometrial Thickness, Endometrial Biopsy,

1.GİRİŞ

Endometrium kökenli hastalıklar , jinekoloji hekimleri tarafından sıklıkla karşılaşılan ve inceleme gerektiren sorunlardandır. Hastalar jinekoloji polikliniklerine başvuru şikayetleri arasında genellikle pelvik ağrı, düzensiz ve fazla vajinal kanama vardır. Bu şikayetler içinde endometrial patolojilerle en çok ilgili olan şikayet anormal uterin kanamalardır . AUK peri-postmenopozal hastaların jinekolojik başvurularının %70'ini oluşturmaktadır [1, 2].

Endometriumun değerlendirilmesi için endometrial biyopsi (EMB) ve tvusg, güvenli ve uygun maliyetli bir tanı yöntemidir. Postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamayı (AUK) araştırmak ve endometrial kanseri ekarte etmek için en sık kullanılan yöntem endometrial biyopsilerdir.[3, 4] .

Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde en sık ve gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir.Kadınlarda bütün maligniteler içinde en sık görülen 4. malignitedir. Endometrial atipili hiperplaziler ise endometrial kanserin bir öncü lezyonudur. Endometrial atipili hiperplazi veya endometrium kanseri için risk faktörleri olan kadınlardan postmenapozal kanama varlığında EMB yapılmalıdır[3, 4].

Postmenopozal kanamalı hasta ofis jinekolojisi ziyaretlerinin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturur ve postmenopozal hastaların yaklaşık yüzde 4 ila 11'inde görülür.Postmenapozal kanamayı değerlendirmek ve tanıya ulaşmak için tercih edilen başlangıç prosedürü olarak endometrial biyopsi ve Tvusg kullanılır[4]. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG) ve Ultrason Radyologları Derneği (SRU), postmenopozal kanaması olan hastalarda ilk tanısal adım olarak Tvusg'nin (endometriyal kalınlığı ≤ 4 mm [ACOG] veya ≤ 5 mm [SRU]) veya endometriyal örneklemeinin etkili olduğunu önermektedir[5].

Bening patolojilerin tanısını koymada ve malignitelerin ekartasyonunda endometrial biyopsi ve Tvusg ile inceleme mutlaka yapılmalıdır. Tvusg non invaziv , basit ve kolay yapılan bir işlemdir ve endometrial kanser riski açısından hastaları kategorize etmek için kullanılır ve ultrasonografi muayenesinin sonucu, ileri tanı yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır[6]. Ancak bu hastalarda organik patolojiler ekarte edildikten sonra, detaylı anamnez ve genital muayene mutlaka yapılmalıdır.

EMB günümüzde diğer prosedürlerle birlikte daha sık kullanılmaktadır. H/S , sonohisterografi (Salin infüzyon sonografisi, SİS) endometrial biyopsi ile kombine edilebilirler. Uygun hastalarda EMB yerine de yapılabilir. Ancak EMB maliyet, etkinliği ve ayakta tedavi ortamında kolaylıkla bulunabilmesi nedeniyle diğer yöntemlere göre daha sık kullanılır ve ilk tercih edilen yöntemdir. Endometrial biyopsi çeşitli jinekolojik koşullar için önemli bir tanı aracı olmaya da devam etmektedir[4, 7] .

Postmenopozal hastalarda kanamanın etyolojisi, premenopoz hastalardaki anormal kanamaya göre daha dardır, pmk çünkü çeşitli anovülasyon nedenleri ilgili değildir. Postmenopozal kanaması olan 979 hastanın dahil edildiği çalışmada ; PUK patoloji sonuçları sırası ile atrofi ve yetersiz endometrium %33.5; endometrial polip %26.6 yüzeysel epitel, proliferatif veya sekretuar endometrium % 28.2 oranda izlenmekteydi. Endometrium kanseri hastaların % 4.3 'ünde tespit edildi, hastaların % 2.8'inde servikal patolojiler görüldü[8].

Endometrial kanser premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre nadirdir. Postmenopozal kanamalı kadınların yaklaşık % 10' unda endometrium kanseri olmasına rağmen % 50'sinden fazlasında endometrium patolojisi olmayabilir[9] . Postmenopozal kanamalı bir kadında , ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık 4 mm veya daha düşük olduğunda endometrium kanseri bulma riski düşüktür. Postmenopozal kanamalı yaklaşık 6000 kadını içeren bir metaanalizde, bu riskin hormon replasman tedavisi alan 100 bayandan yaklaşık 1'inde, hormon replasman tedavisi almayan 1000 bayandan yaklaşık 1'inde olduğu tahmin edilmiştir [9].

Geniş çaplı bir meta-analizde , yaklaşık 3000 hasta dahil olmak üzere 13 çalışmadan bireysel hasta verileri dahil edilmiş[10]. Bu çalışmada, Tvusg'nin 4 mm ve 5 mm endometriyal kanserin tespiti için duyarlılığının sırasıyla yüzde 95 ve 90 olduğu bildirilmiştir; 3 mm'de duyarlılık yüzde 98 olarak bulundu. Postmenopozal kanamalı endometrial kalınlığı 4 mm veya daha düşük olan kadınlarda histolojik bir tanı elde etmek için endometrial örnekleme yapılıp yapılmaması tartışmalıdır[5, 9, 11]. Böyle hastalarda endometrial kanseri dışlayabilmek için 3 mm'lik cut-off değerini kullanmanın daha güvenli olacağını söyleyen yayınlar mevcutken[10] , 4 mm'lik cut-off klinik uygulamada hakim olarak kullanılmaktadır. Ancak postmenopozal kanama tarifleyen bütün hastalardan endometrial örnekleme yapılmasını öneren yayınlarda mevcuttur. Endometriyal kalınlığın asemptomatik hastalarda endometriyal neoplaziyi daha az tahmin ettiği

görülmektedir.Yapılan bir çalışmada , endometriyal kalınlığı >11 mm olan uterin kanaması olmayan postmenopozal hastaların endometriyal kanser riskinin yüzde 6,7 olduğunu bulunmuştur ve bunun postmenapozal kanaması olup endometriyal kalınlığı > 5 mm olan hastalardakine benzer olduğunu hesaplanmıştır[12]. Bu analize dayanarak, endometriyal kalınlığı 11 mm olan asemptomatik postmenopozal hastalardan endometrium örnekleme öneren yayınlar mevcuttur.Asemptomatik postmenapozal hastalarda endometrial biyopsi sınırı ile ilgili otörler arasında hala tam konsensüs sağlanamamıştır .

Bu çalışmadaki amacımız , jinekoloji polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran, postmenapozal hastalara yapılan endometrial örnekleme sonuçlarını değerlendirmek ve bunları menopoz durumuna, epidemiyolojik özelliklerine, semptomlarına, eşlik eden jinekolojik hastalıklarına ve sistemik hastalıklarına ve Tvusg ile ölçülen endometrial kalınlıklarına göre karşılaştırmaktır.

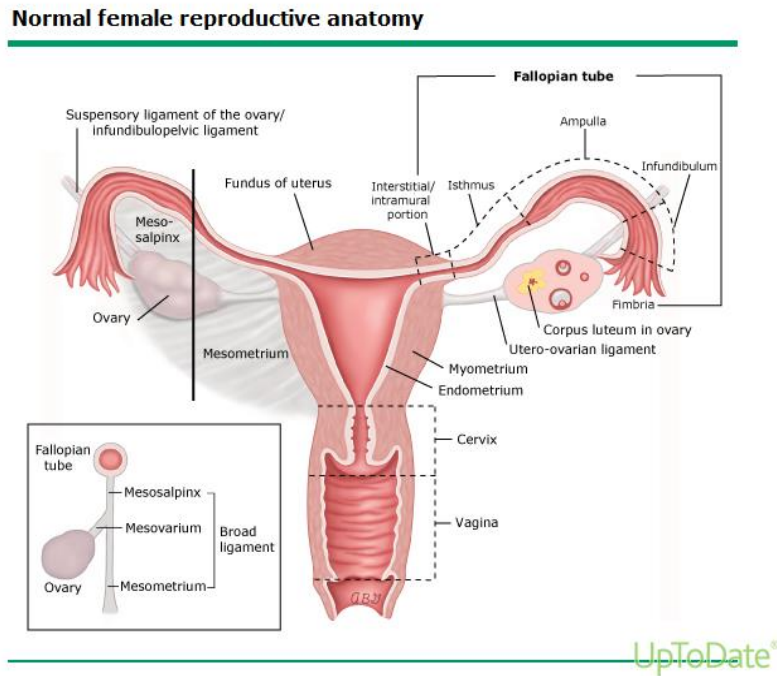
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Uterin Embriyoloji Histolojisi ve Anatomi

Embriyonun cinsiyeti, genetik bakımdan fertilizasyon esnasında belirlenmiştir ancak gonadlar embriyonik dönemin yedinci haftasına gelinceye kadar dişi ya da erkeğin morfolojik özelliklerini sergilemezler. Bu nedenle bu haftaya kadar geçen dönem genital gelişimin farklılanmamış evresi olarak tanımlanır .Endometrium ve uterus mezodermal orijinlidirler. Müllerian (paramesonefrik) kanalların füzyonu sonucunda post ovulatuar 8 ile 9. haftalarda oluşurlar. Serviksin genel olarak müllerian orijinli olduğu kabul edilir. Ancak serviksin müköz membranın ürogenital sinusten kaynakladığına dair tartışmalar vardır.Paramesonefrik kanallar orta hatta birleşirler. Böylece uterus, fallop tüpleri ve üst 1/3 vajenin primordiumunu oluşturacak ‘Y’ şeklinde bir yapı ortaya çıkar. Uterus ,fallop tüpleri, ve vajinanın üst kısmı gebeliğin 10. haftasında müller kanallarının füzyonu ile oluşur. Servikal kanalın , uterus kavitesinin ve vajenin kanalizasyonu 22. gestasyonel haftada tamamlanır.Doğumda uterus korpus ve serviksten oluşur. Yaklaşık 4 cm boyutlu bir organdır ve endometrium 5 mm den daha incedir. Doğumda endometrium Postmenopozal endometriumu benzer

şekilde yüzey ve gland tabakası kısa kolumnar ve küboidal epitelyum ile çevrilidir. Prepubertal yıllarda endometrium hala inaktiftir. Serviks uterusun hala major kısmını oluşturmaktadır. Reprodüktif dönemde ise uterusun boyutları pariteye bağlı değişkenlik gösterir. Uterus nullipar kadınlarda yaklaşık 8 cm boyunda 5 cm genişlikte ve 2,5 cm kalınlıktadır. Parite ile beraber multigravid uterus büyür. Endometrial morfoloji postmenopozal dönemde ise prepubertal yıllara benzerdir(156)

Şekil 1 Kadın Reprodüktif Anatomisi



Uterus corpus

Uterusun korpus ters üçgen bir şekle sahiptir . En üst kısmına fundus, serviks ile sürekli olan en alt kısım ise isthmus denir. Bu bölümleri uterus korpusunun geri kalanından ayıran anatomik bir yer işareti yoktur. Uterus üç katmandan oluşur:

- Endometrium** - Endometrium, glandüler epitel ve stromadan oluşan yüzeysel bir tabaka ile uterus boşluğunun astarıdır. Endometrium bazal (alt 1/3) ve fonksiyonel (üst 2/3) tabakadan (stratum kompaktum -stratum spongiosum) oluşur.

Endometriumun kalınlığı menstrüasyon döngüsü veya diğer hormonal stimülasyon ile değişir.

●**Myometrium** – Myometrium uterusun en kalın tabakasıdır. Çapraz olarak yönlendirilmiş düz kas liflerinden ve uterusun kontralateral tarafından çapraz liflerden oluşur.(157)

●**Seroza** – Seroza, uterusun ince dış astar tabakasıdır. Uterusun visseral peritondan oluşan kısmıdır.

Serviks

Serviks, endometrial boşluk ile vajina arasındaki kanal görevi görür ve tübüler bir yapıdan oluşur. Üst kısım uterus ile ilişkilidir.

Servikal kanal, iç ostaki endometrial boşluğa ve dış ostaki vajinaya açılır.

Uterusun ligamentleri

Kardinal ligament (macendrot bağı, transvers servikal ligament):

Serviks uteri ve vajinanın lateral forniksinden başlayıp, bilateral olarak pelvisin lateral duvarlarına uzanır ve burada sonlanır. Uterusu yerinde tutan en güçlü bağıdır. İçerisinden uterin arter ve üreter geçer. Servikse ve üst vajene destek sağlar ayrıca mesane desteğine yardımcı olur[13].

Sakrouterin ligament:

Uterusu yerinde tutan en güçlü ikinci bağıdır. İstmus uteriden başlar,rektumu çevreler ve sakrumda sonlanır. Inferior hipogastrik ve sakral pleksustan gelen sempatik ve parasempatik lifleri içerir. Serviks ve üst vajene destek sağlar. Serviks yakınında kardinal ligament lifleri ile birleşir[14].

Ligamentum rotundum (round ligament, ligamentum teres uteri):

Embriyolojik olarak gubernakulumun artığıdır. Lig. latum uterinin iki yaprağı arasında yer alır ve tuba uterinanın ön alt kısmında bulunur. Uterus köşelerinden

başlayarak n.genitofemoralisin genital dalları ve n.ilioinguinalis ile birlikte inguinal kanaldan geçerler ve labium majusta sonlanırlar.

Uterusa yapısal bir destek sağlamaz ancak anteversiyona yardımcı olur. Sampson arteri tarafından bu ligamentin arteriyal beslenmesi sağlanır. Bu arter a.uterinanın ya da a. ovaricanın dalıdır[13]

Ligamentum latum uteri:

Tuba uterina, lig. rotundum ve lig.ovarii proprium örer. Uterus yanlarından pelvis duvarına kadar uzanan periton yapraklarına denir. Lig. latum asıcı bir bağ değildir. Destek görevi yoktur ve uterusun yana devrilmesini önleyen bir yapıdır.

Tubayı örten parçası mezosalpinks ,lig.rotundumu örten kısmı mezoteres ,lig.ovarii proprium örten kısmı ise mezovariumu meydana getirir.

Fallop tüplerinin fimbriyal ucunun altından pelvik yan duvara uzanan kısmı ise süspansorium ligamanı ya da infundibulopelvik ligamanı oluşturur[13, 14].

2.2.Endometriumun Bening Ve Malign Hastalıkları

2.2.1 Enflamatuvar ve Enfeksiyöz Süreçler (Endometritler)

Genital traktın infeksiyonları oldukça sık görülür ve büyük bir sağlık problemi oluşturur.Birleşik Devletlerde yıllık 19 milyon vaka olduğu düşünülmektedir ve bu hastaların %20'si pelvik inflamatuvar hastalık tanısı almaktadır.Her yıl tespit edilen 24.000 infertilite olgusundan pelvik enfeksiyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Endometrit endometriumda anormal inflamatuvar infiltrasyon paterninin gözlemlenmesine dayanır ve histolojik bir tanıdır. Tanı için genellikle patoloji gerekmez. Sonografide erken safhalarda normal olarak izlenebilir. İlerleyen zamanlarda ise kalın heterojen bir endometrium ile karşımıza çıkabilir. Malignite ya da öncü lezyonlarının ekartasyonu için alınan biyopsi sonuçlarında tanı alabilir. Histopatolojide tanı diğer organ inflamasyonlarında olduğu gibi inflamatuvar hücrelerin aşırı varlığı ile konulur(Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM. (Eds), Springer, New York 2010:360-361).

Spesifik bir etkene bağı olmayan endometritler için non spesifik endometrit terimi kullanılır. Yoğun nötrofil izlenir ve genelde yamasal tarzda bir birikim vardır. Mikroabseler eşlik edebilir. Hemoraji , ödem ,glandüler düzensizlik venöz genişleme, nekroz ve stromal fragmentasyon izlenebilir. Spesifik endometrit etkenleri ise Klamidya trachomatis, Mikoplasma, Neisseria gonorrhoeae, Sitomegalovirus, Herpes simplex, Mycoplasma tuberculosis ve Actinomyces israelii' dir. Endometrit ayrıca diğer nedenlere bağı olarak piyometra ,granulomatöz endometrit ve histiositik endometrit şeklinde izlenebilir(George I. Mutter jaime pratt. Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2014; 290-295)

Plasma hücrelerinin varlığı kronik endometrit için indikatifdir. Germinatif merkezlerin ve lenfositlerin olması da kronik endometriti işaret eder. Kronik endometrit endometriumda östrojen ve progesteron reseptörlerinin lokal ekspresyonu ile kendini gösterebilir bu nedenle de infertilite nedeni olabilir.

2.2.2 Endometrial Metaplazi

Normal endometriumda olmayan farklı bir selüler tipine dönüşüme endometrial metaplazi denmektedir. Ultrasonografik olarak değışik görüntüler de verebilir. Sıklıkla düzensizlik ve fokal kalınlaşma şeklinde izlenir. Etiyolojisinde stromal yıkım, inflamasyon, yüzeysel tamir mekanizmaları olabilir. Ayrıca etyolojide hormonal indüklenme , premalign ve malign süreçler de olabilir .Genellikle epitelyal kompartmanı tutmakla beraber stroma kompartmanında da görülebilirler. Benign, malign yada premalign olabilir. Squamöz metaplazi, tubal metaplazi, iktiyozis uteri, müsinöz metaplazi, sekretuar metaplazi çeşitleri gelişebilir. Non spesifik hücresel dönüşümler de oluşabilir. Bunlar arasında en sık görülenler ise, mikropapiller metaplazi, eosinofilik metaplazi, papiller sinsityal metaplazi, mikropapiller hobnail metaplazi sayılabilir. Osseo ve extramedüller hemotopoez gibi mezenkimal metaplaziler de gelişebilir (George I. Mutter jaime pratt. Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2014; 290-295)[15].

2.2.3 Endometrial Polip

Premenopoz ve erken postmenopoz dönem kanamalarının sık karşılaşılan nedenlerinde biri poliplerdir. Etiyolojisi net olarak bilinmeyen benign endometrial tümörlerdir polipler. Endometriyal poliplerin gelişiminde rol oynayan için çeşitli

moleküler mekanizmalar bulunmuştur. Bu mekanizmalar monoklonal endometrial hiperplazi , endometrial aromatazin aşırı ekspresyonu ve somatik gen mutasyonlarını içerir. Endometrial polipler hem östrojen hem de progesteron reseptörlerini içerirler ve bu hormonlar (yani östrojen ve progesteron) patogeneze, özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda rol oynayabilir .Polipli hastaların bir alt grubunda (yani tamoksifen tedavisi görenlerde), normal endometrial dokuda olduğu gibi progesteron antiproliferatif bir işleve de hizmet edebilir.Polipler endometrial glandın ve stromal yapıların beraber büyümesi ile oluşan bifazik lezyonlardır. Stromada kan damarları düz kas benzeri yapılar içerebilir. Poliplerin dolaşımdaki hormonlara cevapları değişkendir. Poliplerin frekansını belirlemek zordur.Bunun nedeni poliplere dair az sayıda veri olması ve bazı poliplerin asemptomatik olmasıdır. Klinik olarak tanınan polipler arasında prevalansın artan yaşla birlikte sürekli arttığı görülmektedir.Postmenopozalde premenopozal hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde semptomatik polip olduğu görülmektedir (sırasıyla yüzde 12'ye karşı yüzde 6)[16] . Endometrial poliplerin endometrial biyopsi ya da histerektomi uygulanan hastalar arasında prevalansı yüzde 10 ila 24 'tür[17, 18].Endometrial polipler ergen hastalar arasında daha nadir görülmektedir[19].

Endometrial polipler bütün yaş gruplarında görülebilir ama sıklıkla 30-60 yaş arasında ve en sık olarak da 50'li yaşlarda görülür. Obezite hipertansiyon ve tamoksifen kullanımı endometrial polipler için bilinen risk faktörleridir.Polipler probe küretaj sırasında bol materyal olarak gelebilir yada sapı ile total olarak çıkartılabilirler[20].

Polip >1,5 cm çapında – Yapılan çalışmalarda, polip büyüklüğü ve daha düşük eşikler ile ilgili veriler tutarsızdır ancak, çapı 1,5 cm > poliplerin malignite veya hiperplazi riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir.

●Çoklu polipler – Yapılan çalışmalara göre, birden fazla polip gerileme olasılığı düşüktür ve semptomatik hale gelme olasılığı yüksektir.

●Prolapslı polipler – Prolapslı poliplerin gerilemesi olası değildir, semptomatik hale gelmesi ihtimali yüksektir ve tipik olarak ayakta tedavi ortamında kolayca çıkarılabilen lezyonlardır[21] [20].

Polipler malign değişime uğrayabilirler ve polipler üzerinde izole endometrial karsinom ve sarkom odakları oluşturabilirler. Yapılan bir çalışmada tüm yaş gruplarında

polip için tedavi edilen hastalar izlenmiştir. Poliplerin %1,26 malignite, %2,46 premalign lezyon geliştiği postmenopozal kadınlarında ise poliplerin %10' nun endometrium kanseri ile birlikte olabileceği gösterilmiştir[21-23]. Endometrial polipleri olan hastalar kliniğe menoraji, intermenstural veya premenstural kanamalarla başvurabilirler[16, 24].

Kavitede sapslı geniş veya dar tabanlı şeklinde izlenebilir. Polipler servikal kanala oturabilir yada external ostan doğabilirler. Poliplerin %20'si multiplerdir ve üzerinde nekroz yada kanama olabilir(George I. Mutter jaime pratt. Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Chuchill Livingstone Elsevier 2014; 290-295) .

Postmenopozal hastalarda ise aniden infarkta uğrayan polipler şiddetli kramp tarzında uterin ağrı ve postmenopozal kanama ile polikliniğe başvurabilirler. Bu tip kanamalar genelde kısa sürelidir ve aşırı miktarda olmazlar. Postmenopozal hastalarda poliplerin neden olduğu kanamalar genelde lekelenme ya da nokta tarzında olurlar. Semptomlardan bağımsız olarak postmenopozal hastalarda , tüm endometriyal poliplerin çıkarılması önerilir.Polipte malignite riski postmenopozal hastalarda en yüksektir. Polipektomi ile ilişkili komplikasyon riski ise düşüktür[16].

2.2.4 Atipik Polipoid Adenoma

Genellikle geniş tabanlıdır. Endometrial gland hücreleri ve düz kas hücreleri içerirler. Tipik olarak reproduktif dönemde izlenirler ve menopoza sonra nadir görülürler. Genel olarak endometrial hiperplazinin , endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) ve adenokarsinom prekursor lezyonu olarak kabul edilirler. Eşlik eden karsinom açısından kavitenin dikkatle değerlendirilmesi gerekir[25, 26].

2.2.5 Asherman Sendromu

Missed abortus sonrası yapılan küretaj işlemleri en sık nedendir. Genital tüberküloz gibi çeşitli enfeksiyonlar da neden olabilir[27].

Endometrial kavitenin menstruel düzensizlik ve infertilite ile ilişkilendirilen yapışıklık durumuna denir[28].

2.2.6 İntrauterin Araç Etkisi

Genellikle intrauterin aracın belirgin etkisi olmadığı düşünülmektedir..

Değişiklikler lokaldır ve stromada ödem dilate kan damarları izlenir. Nükleer genişleme pleomorfisi ve skuamöz metaplazi izlenebilir[29, 30]

2.2.7 Endometrial Atrofi

Menopozda hipoöstrojenik değişiklikler meydana gelir.Bu değişiklikler endometrium ve vajinana da atrofiye neden olur. Atrofik endometrial yüzeyler çok az sıvı içerir veya hiç içermez. Bu nedenle yüzey epitelinin mikroerozyonları oluşur. Sonrasında hafif kanamaya veya lekelenmeye eğilimli kronik enflamatuvar reaksiyona neden olur. Kronik endometrit ile sonuçlanır(George I. Mutter Jaime Pratt. Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2014; 250-255.).

2.2.8 Radyasyon Etkisi

Endometrium genellikle incedir. Atrofik endometriuma benzer. Patoloji sonuçlarında izlenebilen bir durumdur

2.2.9 Endometrial Hiperplazi

Hiperplazi ilk kez 20. yüzyılın başlarında Dünya'da jinekolojinin önemli isimlerinden biri olan Dr. Cullen tarafından tanımlanmıştır.Endometium kanserine dönüşebildiği saptanmıştır. Histopatolojik durum olarak tanımlamıştır ve 1947 yılında Dr.Gusberg tarafından bu hastalığın sınıflamasını yapmıştır(John G. Grun Ralph R. Kazer. Endometrial hormonal regulation of menstrual cycle. The Evolution Of Concepts. Springer Science+ Business Media, llc. 1989: 149-165). Geçen zaman zarfında hastalığın patolojisinin daha iyi anlaşıldığı için sınıflamalarda da değişiklikler oluşmuştur. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama 1994 yılında ISGP (Uluslararası Jinekolojik Patologlar Cemiyeti, International Society of Gynecological Pathologists) ve WHO (World Health Organisation ,Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılan sınıflamadır (Tablo 1).

Tablo 1: Eski WHO endometrial hiperplazi sınıflaması

Atipisiz hiperplazi	
Basit atipisiz hiperplazi	
Kompleks atipisiz hiperplazi	
Atipili hiperplazi	
Basit atipili hiperplazi	
Kompleks atipili hiperplazi	

Bu sınıflama da klinisyenler arasında çeşitli tartışmalara neden olmuştur. Patologlar da sınıflamada zorluk çekmiştir. Bunun sonucunda da farklı bir sınıflama sistemi daha ortaya çıkmıştır(Tablo 2). Bu sınıflamada ise benign hiperplazi ve endometrial hiperplazi olmak üzere iki sınıf bulunmaktadır[31]. Sınıflama Clinical Practice Committee of the Society of Gynecologic Oncologists ve WHO tarafından 2014 yılında revise edilerek güncellenmiştir[32-34]

Endometriyal intraepithelial neoplazi sınıflandırması

2000 yılında uluslararası bir jinekolojik patolog grubu tarafından EIN sınıflandırma sistemi önerildi . 2014 WHO sistemindeki belirli kategorilere EIN sınıflandırma kategorileri doğrudan karşılık gelir, ancak bazı çakışmalar vardır[35] .

Bilgisayarlı D-puanlama bileşeni ile maliyet ve / veya deneyim eksikliği nedeniyle EIN sisteminin kabul görmesi yavaş olmuştur.

Bilgisayarlı D-puanlama bileşeni, toplam doku hacminin (stroma +bez + epitel lümen) bir oranı olarak stromal hacmin bir ölçüsüdür[36]. Bu yöntem kullanılarak sınıflama yapılır.Bu sınıflamaya göre örnekler iyi huylu ($D > 1$), belirsiz (0 ile 1 arasında D) veya EIN ($D < 0$) olarak sınıflandırılır[34, 37, 38].

Tablo 2: EIN sınıflandırma sistemi 2000

EIN sınıflandırma sistemi 2000
Benign endometriyal hiperplazi (nonneoplastik)
Endometriyal intraepithelial neoplazi (EIN)

EIN sistemi iki endometriyal değişiklik sınıfı tanımlar:

●**Benign endometrial hiperplazi** (nonneoplastik) – Bu grup tipik olarak östrojene uzun süre maruz kalma ya da anovülasyon ile gözlenen değişiklikleri temsil eder. Benign endometrial hiperplazinin, dağınık kistlerle proliferatif endometrium gibi geniş yelpazesi olan bir morfolojisi vardır[39].Kalıcı proliferatif endometrium diğer sistemlerde "kistik glandüler hiperplazi" ya da "basit hiperplazi" olarak belirlenen birçok karmaşık ve genişlemiş bezli daha hacimli endometriuma kadar değişir.

●**Endometrial intraepithelial neoplazi** (EIN) –Endometrium bu grupta premalign lezyonları temsil eder. Epitelde glandüler kalabalıklaşma olur.Stromal doku hacmi , nonsekretuar endometriumda toplam doku hacminin yaklaşık yarısından daha azdır. Tipik olarak bu hücrelerin morfolojisinde çevredeki endometriumdan farklıdırlar ve klonal olarak çoğalırlar[38].

Tablo 3: Yeni WHO endometrial hiperplazi sınıflaması 2014

Yeni terim	Sinonim	Genetik değişiklikler	Eşlik eden invaziv endometrial karsinoma	İnvasive karsinoma progresyon
Atipisiz hiperplazi	Basit atipisiz endometriyal hiperplazi; Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi; (Benign endometriyal hiperplazi)	.Dağınık gland yapı düşük dereceli somatik mutasyon Hematoksilen eosin boyamada morfolojik değişiklik izlenmez	< 1 %	RR: 1.01–1.03
Atipili hiperplazi/endometrioid intraepithelyal neoplazi	Kompleks atipili endometrial hiperplazi Basit atipili endometrial hiperplazi (Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN))	.Micro satellite instabilitesi; . PAX2 inactivation; .mutation of PTEN, .KRAS and CTNNB1 (β-catenin) gibi pek çok endometrioid endometrial kanser için tipik olan genetik mutasyonlar izlenir.	25–33 % -59%	RR: 14–45

Sınıflamada iki kategoriye düşmenin terimler arasındaki karışıklıkları ortadan kaldırmasını sağlamıştır. Bunun yanı sıra moleküler genetik değişiklikler hakkında da bilgi vermiştir. Bu durumlar bu sınıflamanın avantajlarıdır.

Atipisiz hiperplazilerde genetik değişiklik genelde beklenmez. Değişiklikler ise benignidir. Endokrin olarak stabilleşme durumlarında ise hızla değişiklikler gerilerler. Atipisiz hiperplazilerde belirgin bir genetik değişiklik beklenmez. Çok küçük bir grupta eğer endokrin bozukluk devam ederse (uzun süre baskın östrojen) 1–3% hızında invaziv hastalığa ilerleme görülebilir.

Atipili endometrial hiperplazilerde invaziv endometrial kanser için tipik bir çok mutasyon bulunabilir. Bu hastaların neredeyse % 33 -%60 oranında değişen eş zamanlı eşlik eden bir invaziv kanser mevcuttur yada kansere dönüşüm açısından yüksek risk grubudurlar[34]. EIN

vakaları kansere dönüşebilir, gerileyebilir yada persistans gösterebilir. EIN olan hastalarda body mass index(BMI) 25 üzerinde ise riskin 3 kat arttığı görülmüştür[38, 40].

EH en sık perimenopozal yada erken postmenopozal dönemdeki hastalarda görülür. Büyük bir entegre sağlık planından 18 ila 90 yaşları arasındaki kadınları içeren 18 yıllık çalışmada, EH'nin genel görülme sıklığı araştırılmış ve EH 'nin yıllık 100.000 kadın da görülme sıklığı 133 idi[41] . Atipisiz EH sıklığı en yüksek 50 ila 54 yaş arası hastalarda (100.000 kadın-yılda 142 ila 213) görülürken, atipili EH oranı 60 ila 64 yaş arası hastalarda (100.000 kadın-yılda 56) oranında olarak en yüksek olduğu görüldü[42].

Endometrial hiperplazilerin en sık görülen semptomu anormal uterin kanama ve bununla birlikte pıhtılaşmış kanın atılmasına bağlı alt abdominal kramptir. Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların yaklaşık %5-10'unu nedenini oluşturmaktadır. Endometrial hiperplazinin kesin tanısı yalnızca yapılan küretaj ve bu küretaj materyalinin patolojik incelemesi ile konabilir. Yani hastalık klinik bir tablo değil patolojik bir tanıdır. Transvajinal ultrasonografinin yaygın kullanımı ile son yıllarda endometrial kalınlık rahatlıkla ölçülebilir hale gelmiştir. Endometrial kanserin en sık görülen formu olan endometriod tip adenokanserdir.Bu tablonun tipik olarak endometrial hiperplazilerden geliştiği düşünülmektedir. Bu hiperplazilerin gelişmesindeki en önemli etken ise östrojen baskınlığının yanısıra yetersiz progesteron seviyeleridir. Premenopozda anovulatuvar sikluslar ,polikistik over sendromu yada yetersiz korpus luteum, metabolik sendromun eşlik ettiği obezitedir.Bu durumlarda ise adipoz dokuda androjenlerin aromataz ile östrojene dönüşümü söz konusudur. Bu duruma sebep olan ise postmenopozal uygunsuz hormon replasman tedavisi yapılması ,östrojen salgılayan tümörler veya androjen salgılayan tümörler sayılabilir . Lynch sendromu olan hastalarda bile herediter endometrioid karsinomun endometrial hiperplazinin progresyonu ile geliştiği yapılan çalışmalarda bulunmuştur[43, 44].

Birleşik Devletlerde genellikle EIN histerektomi ile tedavi edilir. Yapılan bir çalışmada 6 ay içinde EIN için yapılan histerektomi hızı %83 olarak bulunmuş . Histerektomi örneklerinin patolojisinde yaklaşık üçte birinde karsinoma gösterilmiştir [45]. Başka yapılan bir çalışmada EIN vakaları uzun dönem izlenmiştir.Bu çalışmanın sonucuna göre bir yıl içinde opere olmayan EIN vakalarında kanser gelişme riski atipisiz hiperplazili hastalara göre 45 kat daha fazla bulunmuştu[43]. Histerektomi yapılmayan 170 hastanın 1 ile 26,7(ortalama 13,4 yıl) yıl izlenmiştir.Bu çalışmanın sonucuna göre endometrial

örneklerde atipi izlenenlerin %23'ünde hastada endometrial karsinom geliştiği görülmüştür ve atipi izlenmeyen hastaların ise %1,6'sında kanser gelişimi görülmüştür[46].

Alt sınıflama yapılacak olursa basit atipisiz hiperplazilerde %1, kompleks atipisiz hiperplazilerde %3, basit atipili hiperplazilerde %8 ve kompleks atipili hiperplazilerde %29 oranında endometrial karsinoma ilerleme riski vardır. Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına da bağlı olduğu gösterilmiştir[47].

Yapılan biyopsilerde histopatolojik olarak tanı konulamayan yetersiz materyal gelen hastalarda (Endometrial hücreleri yetersiz olan) endometrial patoloji(yani, EH atipili veya atipisiz, endometriyal karsinom) açısından klinik bir şüphe varsa bir ofis biyopsisi yada dilatasyon ve küretaj (D&C) ile örnekleme tekrarlanmalıdır. Yeterli bir örnek vermede iki ofis endometrial biyopsisi işlemi başarısız olursa, bir D&C yapılmalıdır. Başarısız bir biyopsinin yaygın bir nedeni olan servikal darlıktır.Bu durumlarda ise işlem öncesinde vajinal misoprostol kullanılabilir.

Bening histopatolojisi olan hastalarda endometrial örneklemeden sonraki üç ila altı ay içinde kanamanın devam ettiği durumlarda yada semptomların nüks ettiği hastalarda daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır . Çünkü bu semptomlar altta yatan endometrial patolojilerden (yani EH, endometrial karsinom) kaynaklanabilir.

Kalıcı veya tekrarlayan postmenopozal kanama için tekrar değerlendirilen hastalarda bildirilen EH yada endometrial karsinom oranları, yüzde 4 ila 22 arasında değişmektedir[47]

Özellikle, endometrial karsinom için altta yatan risk faktörleri olan hastalarda şikayetler tekrar ediyorsa yeniden örnekleme yapılmalıdır.

Tedavide ise atipisiz hiperplaziler konservatif olarak tedavi edilirler. Siklusun normalleştirilmesi, obez ise kilo vermesi, oral kontraseptifler, siklik gestagenler, , metformin , progestron içeren rahim içi araç gibi yöntemler seçilebilir. Koruyucu histerektomi kilo veremeyen aşırı obezitesi olan seçilmiş bazı vakalarda yapılabilir. Cerrahide serviksi de içeren total histerektomi yapılması uygundur[48].

Atipili hiperplazi/EIN tedavisi genel olarak total histerektomi yapılması uygundur. Fertilite arzusu olan ve uyumlu bireylerde yüksek doz gestagen verilmesi

başka bir tedavi şeklidir[7]. Atipili hiperplazi görülme yaşı ortalama olarak 53'tür. Endometrium kanser ortalama görülme yaşı olan 62'den yaklaşık 9 yıl daha erkendir[44]. 2004'de National Institutes of Health Workshop bir çok dokuda hiperplazilerde ortak olarak izlenen özellikleri belirlemişlerdir. Bu ortak özellikler ise normal dokudan farklı olma, kanserden farklı olma, hastalarda artmış kanser riski, prekanser ve kanser hücreleri arasında bir geçiş olması, lezyona tanı konulabilmesi olarak belirlenmiştir[48, 49].

Endometrial hiperplaziler östrojen üreten tümörlerle (granuloza hücreli tümör, ovarian tekoma) birlikte görülebilirler ve hormonal tedavi sonucu oluşabilirler. EH endometrial kanserle birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri sebebi ile klinik olarak da çok önemlidirler[49] .

2.2.10 Endometrial Kanser (Adenokarsinom)

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir ve gelişmekte olan ülkelere ise 2. en sık gözlenen jinekolojik kanserdir. Kadınlarda tüm kanserler arasında meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri sonrasında 6. sırada gözlenen kanserdir. İnsidansı 8.71/100.000 olarak bildirilmiştir ve 2020 yılında tüm dünyada 417,367 yeni vakanın tanısı koyulmuştur. Endometrium kanserinden 97,370 ölüm bildirilmiştir [1]. Ülkemizde ise kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserden sonra 4. sıklıkta görülen kanserdir[50, 51].

National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)' in verilerine göre 2021 de Amerika Birleşik Devletlerinde yeni tanı alan endometrium kanseri vakası tahmini olarak sayısının 66.570 olduğu ve endometrium kanserinden ölüm sayısıysa 12.940 olduğu açıklanmıştır [51].

Türkiye'de endometrium kanser insidansı 10,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarında kadınlarda görülen kanserler incelendiğinde uterin kanserler %5'ini oluşturur. Yine aynı veriler endometrium kanserini tanı anındaki yayılımlarına göre incelendiğinde uterin kanserlerin %74'ü lokalize, %18,6'sı bölgesel, %7,4'ü uzak yayımlı olduğunu bulmuştur[52, 53].

Son zamanlarda toplumda obezite ve diyabet sıklığındaki artış olması , postmenopozal hormon tedavilerinin kullanımındaki azalma, üreme alışkanlıklarındaki

değişim (nulliparitede artış) gibi çeşitli sebeplerle bağlı olarak endometrium kanseri insidansı artış görülmektedir[53].

Endometrium kanserinde ortaya çıkan ilk rastlanan ve en sık görülen semptom %90 oranında vajinal kanamadır. Bu semptom intermenstruel kanama yada postmenopozal anormal vajinal kanama şeklindedir. Hastaların çok az bir kısmı ise anormal servikal sitoloji bulguları ile tanı almaktadır.

Endometrium kanserinde vajinal kanama çok sık görülmektedir. Buna rağmen postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastaların ancak % 20' sinde jinekolojik malignensi tespit edilmiştir. Pelvik ağrı batında distansiyon, mesane barsak disfonksiyonuna bağlı şikayetlerle de jinekoloji polikliniklerine başvurabilmektedir (Mehmet Macit, Arvas Nedim Tokgözoğlu. Erken Evre Endometrium Kanseri Yönetim 2014;7(3);59-66).

Endometrium Kanseri geleneksel olarak Bokhman sınıflamasında histomorfolojik özelliklere göre 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar ise daha yaygın, daha düşük riskli, östrojen kaynaklı olan tip 1 kanserler ve daha az yaygın, daha agresif seyreden , östrojen bağımsız tip 2 kanserler şeklinde tanımlanır[54].

Tip I endometrium ca östrojen bağımlı olup genellikle grade 1 ve grade 2 tümörlerdir. Endometrium karsinomlarının yaklaşık %80'ini tip 1 endometrium ca oluşturmaktadır. Prekürsör bir lezyonların atipili endometrial hiperplazi gibi lezyonların zemininde gelişim gösterebilir. Bu hastalar tanı konulduğunda daha genç yaşadılar. Risk faktörü olarak obezite, nulliparite, yüksek östrojen maruziyeti, diyabet ve hipertansiyonun sebep olduğu bulunmuştur. Tanı sırasında genellikle uterusu lokalizedirler. Bu nedenle için iyi prognozlu olduğu kabul edilir[54].

Tip II tümörler ise endometrium kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Östrojen bağımsızdır ve atrofik endometrium zemininden gelişir. Bu grubun prekürsör bir lezyonu genellikle yoktur. Grade 3 olan endometrioid tümörleri ve nonendometrioid tümörleri içermektedirler. Hastalar tanı sırasında tip 1'e göre daha yaşlılardır. Tanı sırasında genellikle ileri evredirler ve uzak metastaz mevcuttur. Bu nedenle kötü prognozlu kabul edilirler[12, 54].

Tip 1 endometrium kanseri için birincil risk faktörü progestin ile karşılanmamış uzun süreli kronik östrojen maruziyetidir. Östrojen ekzojen ya da endojen kaynaklı olabilir. Uterusu olan bir hastada herhangi bir yoldan uygulanan östrojen tedavisi (oral, transdermal yama, vajinal ring) eş zamanlı progestin ile desteklenmelidir. Eğer desteklenmezse östrojen maruziyetine bağlı hiperplazi gelişebilir ve bu da endometrial kanseri için zemin hazırlamış olur [55].

Tablo 4: Endometrium kanserlerinde patogenetik sınıflama

ÖZELLİK	Tip1 Endometrium kanseri	Tip2 endometrium kanseri
Sıklık	%80-90	%10-20
Yaş	Genç yaş, perimenapozal	Yaşlı popülasyon, Menapozal
Fenotip	Obez, Diyabet, Hipertansiyon	Zayıf
Genotip	PTEN mutasyonu	P53 mutasyonu
Östrojen ilişkisi	var	Yok
Diferansiyon	İyi (GRADE 1-2)	Az (grade 3)
Gelişim zemini	Premalign endometrium	Atrofik endometrium
Evre	Erken	İleri
Prognoz	iyi	Kötü
Histolojik tip	endometrioid	Seröz papiller ve şeffaf hücreli

Tablo 5: Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

1. İleri yaş
2. Karşılanmamış östrojen tedavisi
3. Tamoksifen tedavisi
4. Erken menarş
5. Geç menopoz (55 yaş sonrası)
6. Obezite
7. Polikistik over sendromu (Kronik Anovulasyon)
8. Nulliparite
9. Diabetes mellitus , Hipertansiyon
10. Östrojen salgılayan tümörler
11. Lynch Sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser)
12. Cowden Sendromu
13. Ailede endometrial, ovaryan, meme, kolon kanseri öyküsü olması

Obezitenin endometrial kansere neden olduğu bilinmektedir. Obez hastalarda periferik dokularda androstenedionun estrona dönüşümü ve androjenlerin estrodiole aromatisasyonu gerçekleşir. Bunun sonucu olarak endojen östrojen seviyeleri yükselir. Ayrıca obez hastalarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi azalmaktadır. Bu da serbest östrojen seviyesinin artmasına neden olur.

14.000'den fazla endometrial kanser vakası ve 35.000'den fazla kontrol vakasını içeren 10 kohort ve 14 vaka-kontrol çalışmasının verileri analiz edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre Tip 1 endometrial kanser riski; VKİ'i 25-30 kg/m² olan fazla kilolu hastalarda 1,5 kat, VKİ'i 30-35 kg/m² olan sınıf 1 obez hastalarda 2,5 kat, VKİ'i 35- 40 kg/m² olan sınıf 2 obez hastalarda 4,5 kat ve VKİ'i > 40 kg/m² olan sınıf 3 obez hastalarda 7.1 kat artış olduğu görülmüştür. Tip 2 endometrium kanserinde bu oranlar fazla kilolular için 1.2 kat, sınıf 1 obezite için 1.7 kat , sınıf 2 obezite için 2.2 ve sınıf 3 obezite için 3,1 kat risk artışı olarak bildirilmiştir[56, 57].

Polikistik over sendromu (PCOS) ve menopozal geçiş dönemi anovulatuvar siklusların sıklıkla görüldüğü iki klinik durumdur. Anovulatuvar sikluslarda seks steroidleri üretilmeye devam eder. Ancak bu üretim sıklık bir şekilde olmaz ve üretilen endojen

östrojen, progesteron tarafından karşılanmaz. Bu durum endometrium üzerindeki normal döngüyü bozar ve endometrium devamlı östrojen maruziyeti altında kalır. Devamlı proliferasyona uğrayan endometrium endometrial hiperplazi ve endometrial kanser için zemin hazırlamış olur[58, 59].

Bazı çalışmalarda erken menarşın ve geç menopoz yaşının endometrial kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu her iki durumda da östrojen maruziyeti ve anovuluar siklus sayısının artması ile ilişkilidir. Geç menopoz yaşının endometrial kansere yol açma riski erken menarşa göre daha düşük olduğu bulunmuştur[59, 60].

Diyabet ve hipertansiyon endometrium kanseri için risk faktörüdür[61, 62].

Koruyucu faktörler ise hormon replasman tedavisi ,artmış gravide ve parite, emzirme ,ileri yaşta doğum yapmak , fiziksel aktivite ,diyet ,sigaradır[63].

Endometrium kanserinin standart tedavisi bilateral salpingo-ooferektomi ve total ekstrasfasiyal histerektomidir. Tek başına cerrahi, hastalığın kalıcılığı yada nüksetme riski düşük olan kadınlar için genellikle iyi sonuç verir. Orta yada yüksek riskli hastalığı olan kadınlar, adjuvan tedaviden yararlanabilir. Endometrial karsinom için adjuvan tedavi hakkındaki verilecek kararlar, klinikopatolojik faktörlere (örneğin; derece, evre , tümör boyutu ve hastanın yaşı) dayanır[63-65].

Endometriumdan kaynaklanan karsinomların Dünya Sağlık Örgütüne göre sınıflaması ise Tablo 6 ' de görülmektedir (42).

Tablo 6: Endometrial kanser patolojik sınıflandırması

- Endometrioid adenokarsinom
* Villoglandüler
* Sekretuar
* Silialı
* Adenokarsinoma ile skuamöz diferansiasyon
- Müsinöz adenokarsinom
- Seröz adenokarsinom
- Şeffaf hücreli adenokarsinom
- Mikst tip adenokarsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Andiferansiye karsinom

2.2.11 Uterus Sarkomu

Uterus sarkomu uterus kanserlerinin % 3-5' ini oluşturmaktadır. Bu kanserler endometrial stromadan (endometrial stromal sarkom) yada myometriumdan köken almaktadır. Benign leiomyom gibi hissedilir ve görünürler. Tanıları ise ancak histerektomi ile konulabilir. Leiomyosarkomlar genellikle anormal uterin kanama ,menoraji yada hızlıca büyüyen myomlarla prezente olurlar. (Barbara Hoffman. Williams Gynecology, Second Edition. 2012;320-326).

3. MENAPOZ

Menopoz, bir kadın 12 aylık amenoreyi patolojik veya fizyolojik bir neden olmadan yaşadıktan sonra geriye dönük olarak belirlenen adet dönemlerinin kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlanır. Ortalama 51.4 yaşta ortaya çıkar ve ortaya çıkan hipoöstrojenemi ve yüksek folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonları neredeyse tam over foliküler tükenmesinin bir yansımasıdır[66, 67].

Menopoz geçişi (veya perimenopoz), ortalama olarak, son adet döneminden (FMP) dört yıl önce başlar ve bir kadının yaşam kalitesini etkileyebilecek bir dizi fizyolojik değişiklik içerir. Düzensiz adet döngüleri ve belirgin hormonal dalgalanmalar ile karakterizedir, genellikle sıcak basmaları, uyku bozuklukları, ruh hali semptomları ve vajinal kuruluk eşlik eder. Ek olarak, lipitlerde ve kemik kaybında değişiklikler meydana gelir ve her ikisinin de uzun süreli sağlık için etkileri vardır. Menopoz sonrası östrojen eksikliği osteoartrit gelişimine katkıda bulunabilir, ancak veriler sınırlıdır[68].

Kısmen östrojen eksikliğine bağlı olduğu düşünülen menopoz sonrası kardiyovasküler hastalık riski artar. Bu kısmen perimenopoz sırasında değişmeye başlayan lipit profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerindeki değişikliklerle aracılık edebilir[69].

Postmenopozal yılların başlarında östrojen tedavisi almayan kadınlar tipik olarak yağ kütlesi kazanır ve yağsız kütle kaybederler[70].

Hemen hemen tüm kadınlar klinik menopozdan önce adet düzensizliği ve hormonal dalgalanmalar yaşar; yüzde 80'e kadar sıcak basmaları (en yaygın menopoz belirtisi) geliştirir, ancak sadece kadınların yüzde 20 ila 30'u tıbbi yardım ister[71, 72].

Oluş Biçimine Göre Menopoz Çeşitleri

Fizyolojik Menopoz:

Kadınlarda fizyolojik olarak görülen, overdeki aktivitenin azalıp menstrual döngünün son bulması doğal menopoz olarak isimlendirilmiştir[72].

Cerrahi Menopoz:

Kadının menapozla girmesinin, overlerinin ameliyat sonucu çıkarılmasıyla ilişkili olduğu duruma denir. Histerektomi ameliyatı ya da Bilateral Salphingo Ooferektomi ile overlerin çıkarılması ile olur. Kanser kemoterapisi esnasında görülen over fonksiyonlarının kaybı cerrahi menapozdan farklı olarak geçici görülür[68, 73]

Menopoz İle İlgili Terimler

Postmenopoz; bu terim amenoreik geçen bir yıldan sonraki kesin menopoz hali ile geçen yılları kapsayan döneme denir[74].

Prematür overyan yetmezlik (POY); genel olarak kabul edilen ortalama menopoz yaşından önce de menstürasyon sonlanabilir ve bunun asıl sebebi de POY' dir ve 40 yaş öncesi fsh düzeylerinin artışına eşlik eden menopoz durumunu ifade eder[75]. Over yetmezliğinin altındaki patolojik olan bu nedenin araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle araştırılması gereken nedenler arasında; kromozom anomalileri, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, sigara, galaktozemi, radyasyon ve kemoterapi yanı sıra iatrojenik olabileceği de unutulmamalıdır[76].

Perimenopoz; diğer bir ifade ile 'klimakter' eski ifadeler olup, 40-50 yaşlardaki kadınların son dönem üreme çağlarını , düzensizleşen menstrüel siklulardan sonraki bir yılı ifade eder. "Menapozal geçiş" daha açıklayıcıdır. Değişmekle birlikte genel olarak 5-7 yıllık bir süreyi kapsar [74].

Erken menopozal geçiş döneminde halen düzenli olan aylık menstrüel siklularda 7 gün kadar bir değişiklik yaşanabilir . Siklularda kısaltmaya ek olarak, fsh ve erken foliküler fazda östrojen düzeyleri serumda artmış olarak saptanabilir[74, 77]

3.1 Menopozda genitoüriner sistem

Eskiden vulvovajinal atrofi olarak adlandırılan menopoz genitoüriner sendromu (GSM), menopozlu kadınlarda meydana gelen labia, klitoris, vajina, üretra ve mesanede

meydana gelen hipoestrojenik değişikliklerin neden olduğu belirti ve bulguların bir koleksiyonu olarak tanımlanır. Genel olarak, bu semptomlar sıcak basmaları gibi diğer menopoş semptomlarından daha geç gelişir. Östrojen eksikliği vajinaya ve vulvaya kan akışının azalmasına yol açar. Bu azalma, menopozal kadınlarda vajinal yağlama ve cinsel işlev bozukluğunun azalmasının önemli bir nedenidir. Genitoüriner atrofi ile ilgili semptomlar östrojen tedavisine, özellikle vajinal östrojen tedavisine iyi bir şekilde yanıt verir[78].

4.Postmenapozal Endometriumun Değerlendirilmesi

Menopoş ile beraber hormonların seviyesinin düşmesi ile beraber endometrium zamanla atrofiye uğrar. Reprodüktif çağda erişkin bir kadında normal uterus uzunluğu 7-10 cm, eni 5 cm ve yüksekliği 4 cm olarak ölçülür.Postmenapozal dönemde 15-20 yıl içinde ise uterus atrofiye uğrar ve uterus yaklaşık 5-6 cm uzunluğunda ölçülür. Endometrium yıllar içinde ince ve inaktif olur. Histopatolojisinde nadir bez yapıları izlenir. Epiteyum küboidal veya yassı hücrelerden oluşur[74].

Endometrium değerlendirilirken aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır.

4.1 Görüntüleme Yöntemleri

USG (Transvajinal veya Transabdominal)

Renkli Dopler Sonografi(RDUS)

Salin infüzyon sonografi(SİS)

Manyetik Rezonans (MR)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Histolojik Değerlendirme

Fraksiyone küretaj veya Dilatasyon & Küretaj

Endometrial biyopsi

-Novak Küret

-Karmen Kanül

-Vabra aspiratörü

-Pipelle Endoskopik Değerlendirme

Histeroskopi

Sitolojik Değerlendirme

Servikovajinal Papanicolaou smear

Endometrial lavaj

Endometrial fırça

4.1.1 Transvaginal Ultrasonografi (TVUSG)

Transvajinal sonografi 1984 yılında tanımlanmıştır. Bu zamandan itibaren jinekolojik muayenelerin önemli bir parçası olmuştur. Gelişen teknolojiler ile beraber tvusg ile hemen hemen tüm pelvik peritoneal kaviteyi görüntülenebilmektedir. Tvusg nin temel endikasyonu, endometrial veya myometrial patolojileri, tubaların ,overlerin hastalıklarını değerlendirmek, küçük pelvik kitleleri incelemek cul-de-sac'ı incelemek ve kistik kitlelerin aspirasyonuna klavuzluk etmektir. Ancak vajen apeksinden 6-8 cm' den daha uzakta olan yapılar vajinal prob sınırları dışında kalabilir[79]. Ultrasonografi şüphelenilen patolojinin varlığı yada yokluğunu onaylayacak ve fizik muayeneye yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Ultrasonografi tek tanısal yöntem olarak güvenilmemelidir[3].

TVS ve TAS ın birbirine avantaj ve dezavantajları vardır. TVS' de kullanılan yüksek frekanslı (5-7,5 Mhz) problarla görüntü kalitesi TAS incelemeye göre daha yüksektir. TVS hastanın şişman veya kitlenin küçük olması patolojinin tanımlanmasında önemli dezavantaj oluşturmaz[3, 80-82].

TAS hastanın obezitesi, , retrovert uterus ,barsak gazları, aşırı dolu-gergin mesane, kalsifiye myomlu uterus ve yalancı pelvik kitle yansıması sebebi ile incelemelerde her zaman yeterli sonuç elde edilemeyebilir. Bu nedenle TVS, TAS' ye göre daha olumlu sonuçlar vermektedir ancak büyük pelvik kitlelerde ise kitlenin probun alanının dışına taşması nedeniyle tvs yetersiz kalabilir[3, 80-82]. TAS ile TVS e göre pelvik organların panoramik görüntüsü daha iyi elde edilebilir.

TVS uygulanırken hastaya yapılacak işlemler önceden ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır. TVS öncesi hastanın mesaneyi boşaltması istenir. Hasta litotomi pozisyonuna alınır ve jinekolojik masaya hazırlanır. Kullanılan vajinal prob üzerine jel sürülür , proba bir latex kondom takılır. Böylece vagenle probun teması engellenmiş olur.

Ardından probun kolay uygulanması için prob kılıfının üzerine bir kayganlaştırıcı (lumbrikan) sürülür[82, 83].

TVS ile pelvis içerisindeki yapılar koronal sagittal ve transvers planda sistemik şekilde taranır. Ultrasonografi kayıtları tıbbi dökümantasyonun önemli bir parçasıdır. Uygun şekilde kaydedilmeli ve saklanması gerekmektedir[79-82].

TVS ile incelerken ilk olarak önde mesane arkada rektosigmoid tanımlanır. Uterusun pozisyonu , uterus içerisindeki veya dışındaki kitlelere göre mesane ve rektosigmoidin distansiyonuna bağlı olarak değişir. Sistemik bir tarama yapılığında endometrium, myometrium, vasküler yapılar ve ligamentlerin çeşitli patoloji incelenebilir. Endometrium uzun eksenle tanımlandığında uterusun koronal ,sagittal ve yarı aksiyel plandaki görüntüleri elde edilebilir[81, 83].

Reproduktif çağda erişkin bir kadında normal uterus uzunluğu 7-10 cm, yüksekliği 4 cm ve eni 5 cm ‘ dir. Postmenopozal dönemde ise uterus zamanla 15-20 yıl içinde ise yaklaşık 5-6 cm uzunluğundadır[83].

Endometriumun ultrasonografi ile değerlendirilirken kantitatif ve morfolojik değerlendirme aynı anda yapılmaktadır. Kantitatif değerlendirme yapılırken endometrium çift duvar kalınlığı ölçülür. Morfolojik değerlendirme yapılırken endometrial kavitede sıvı yada kitle olup olmadığı , endomyometrial bileşkenin düzensizliği araştırılmaktadır. Endometrium kalınlığı ölçülürken uterus kavitesinde sıvı varsa ölçüm sırasında sıvı kalınlığı ölçüme dâhil edilmemelidir. Çalışmalar göstermektedir ki [80, 82, 83]

İnterobserver değişkenlik dediğimiz ultrasonografik değerlendirmeyi yapan kişiler arasında endometrial kalınlığın ölçümünde 2 mm‘ lik farklılık olmasıdır. Bu nedenle endometrial kalınlık esas alınarak yapılacak invaziv girişimlerde bu durum da dikkate alınarak işlem yapılmalıdır[3, 80, 82, 83].

4.1.1.1 Postmenopozal kanamalı kadınlar

Postmenopozal hastalarda kanamanın ayırıcı tanısı, menopoz öncesi anormal kanaması olan hastalara göre göre daha dar spektrumludur Çünkü çeşitli anovülasyon nedenleri ilgili değildir. Uterin kanaması olan 454 postmenopozal hastayı içeren prospektif yapılan bir çalışmada endometriyal patoloji sıklığı aşağıdaki gibidir [6]:

- Polip (yüzde 37,7)
- Hipotrofi/atrofi (yüzde 30,8)
- Proliferatif/salgı (yüzde 14,5)
- Karsinom (yüzde 6.6)
- Fibroid (yüzde 6.2)
- Atipi olmadan hiperplazi (yüzde 2)
- Atipi ile hiperplazi (yüzde 0.2) olarak bulunmuştur.

Postmenopozal kanaması olan kadınlarda ve hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda, endometrium kalınlığı 4 ya da 5 mm'ye eşit veya daha düşük ise endometrial hastalık riski düşük olarak saptanmıştır. [136,137]. Yapılan bir çalışmada endometrium kanserli 759 kadının incelenmiştir. Bu çalışmada ortalama endometrial kalınlık değeri 20 mm olarak bulunmuştur [84]. Endometrium kalınlık değeri 20 mm'ye yaklaştıkça, benign hastalıklara kıyasla malign hastalıklar , daha sık görülmektedir.

Postmenopozal kanaması olan kadınları değerlendirirken tanının ilk aşamasında, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ve Ultrason Radyologları Derneği (SRU), TvUSG'nin (endometrium kalınlığı ≤ 5 mm [SRU] veya ≤ 4 mm [ACOG]) veya endometrial örnekleme etkin olduğunu bildirmektedirler [138,139]. Buna ilave olarak, ACOG, endometrial örnekleme doku yetersiz geldiğinde, TvUSG'nin ikinci basamak test olarak yapılmasını önermektedir. Bu gibi durumlarda endometrial kalınlık ≤ 4 mm ise, malignite nadir olarak görülür[5].

Buna ek olarak, ultrason yapısal bir lezyonları da (örneğin polip ,myom) tanımlayabilir. Bu öneriler , postmenopozal kanamalı yaklaşık 6000 kadından elde edilen 35 prospektif çalışmanın bir meta-analiz sonuçları ile desteklenmektedir. TvUSG'nin endometrium kanseri tespiti için 4 mm kalınlık eşiğinde, duyarlılığı ve

özgüllüğü % 96 ve % 53 iken, 5 mm eşğinde duyarlılık ve özgüllüğü % 96 ve % 61 olarak bu çalışma da bulunmuştur[85].

TvUSG kullanırken öncelik tüm kanserlerin saptanması olduğundan postmenopozal kanamayı değerlendirmek için duyarlılığın en üst düzeye çıkarılması amaçlanır. Pozitif sonuçlar, kesin tedaviden önce endometrial örnekleme ile takip edilir. Düşük bir özgüllük oranı daha az önemlidir[85].

Yapılan bir çalışmada, normal (< 5 mm endometrial kalınlık) ölçülen TvUSG'yi takiben endometrium kanseri ihtimalinin (postmenopozal kanamayla ilişkili ortalama riske dayanılarak) % 1 olduğu bulunmuştur[85]. Bununla birlikte, takip eden süreçte yapılan meta-analizler farklı sonuçlara varmıştır.

En iyi tasarlanmış bir meta-analizde, neredeyse 3000 kadının dahil olduğu 13 çalışmadaki hasta verileri kullanılmıştır [86]. Bu yapılan çalışma, TvUSG'nin 3 mm 4 mm ve 5 mm'lik eşik değerlerinin, endometrium kanserini saptama duyarlılığını, sırasıyla % 98 ve % 95, ve % 90 olarak bildirmiştir. Başka bir meta-analiz ise 9031 hasta ve 57 çalışmadan oluşmaktadır[2]. En yüksek dört kaliteli çalışma ≤ 5 mm eşik değerini kullanmıştır. Negatif bir sonucun (≤ 5 mm) genellikle endometrial neoplaziyi dışladığı sonucuna varılmıştır bununla birlikte, endometrial kalınlığın tek başına ultrasonografi ile ölçümünün, güvenilir şekilde kanseri dışlamak için yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır.

Endometrium kanseri olmayan 3483 kadın ve olan 380 kadın değerlendirildiği dokuz çalışmanın sonuçlarının birleştirildiği başka bir meta-analizde, endometrium kanseri tespit oranının, test için kullanılan parametrelere göre değiştiği bulunmuştur[87]. Sadece yüzde 10'luk yanlış-pozitif bir oran ile sonuçlanan endometrial kalınlık göz önüne alındığında algılama oranı yüzde 63 (%95 CI 58-69) idi; ancak yüzde 50'lik yanlış-pozitif bir oranın kabul edilebilir görülmesi durumunda tespit oranı yüzde 96'ya (%95 CI 94-98) yükselmiştir[87].

Daha düşük bir eşik değeri kullanıldığında bile, endometrial kanserlerin yüzde 4'ünün gözden kaçırılabilceği sonucuna varılmıştır. Bu sebepten, ince endometrial kalınlığı olan tüm semptomatik kadınlarda daha ileri invaziv tanı testlerinin endike olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, medyan endometrial kalınlıkların merkezler arasında

farklılık gösterir ve bu nedenle 5 mm endometrial kalınlığın evrensel olarak güvenilir bir eşik olmayabileceği belirtilmiştir.

Tekrarlayan veya kalıcı kanaması olan hastalar için ileri tanısal değerlendirme (örneğin histeroskopi ile değerlendirme ve küretaj, salin infüzyon sonografisi) endikedir. Kalıcı tekrarlayan kanama varlığında , Tvusg'da ince (yani, ≤ 4 mm) endometrial şerit gibi veya "iyi huylu" endometriyal biyopsi olsa bile endometrial karsinom belirtisi olabilir.

4.1.1.2 Endometrial kalınlaşma veya endometrial sıvı bulunan asemptomatik kadınlar

Endometrial kavite boşluğundaki sıvı ya da kalınlaşmış bir endometrium, endometriumun değerlendirilmesi dışında bir endikasyon için yapılan ultrason muayenesinde tesadüfen bulunabilmektedir. Böyle kadınlarda endometriumun daha ileri değerlendirilmesi bazen endikedir olabilir. Çoğu endometrial kanser vakasında, AUK ile birliktelik gösterir. Ancak vakaların yaklaşık % 5-20' sinde anormal uterin kanama yoktur[12].

Asemptomatik kadınlarda (postmenopozal uterin kanaması olmayan, hatta pembe, kırmızı ya da kahverengi lekelenme görülmeyen) endometrial neoplazinin teşhisinde endometrial kalınlık ölçümünün daha az prediktif değeri olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuca, 11.000 hormon tedavisi kullanmayan asemptomatik postmenopozal kadının dahil edildiği 32 çalışmadan yapılan bir meta analiz sonuçlarında gösterilmiştir. Bu çalışmada ortalama endometrial kalınlık 2.9 mm olarak bulunmuştur[88]. Endometrium kalınlığının 5 mm'den büyük olduğunda, endometrium karsinomunun tespitinde yüzde 72'lik bir özgüllük yüzde 83'lük bir duyarlılık bulunmuştur. Semptomatik kadınlarda bu değerin daha düşük olduğu görülmüştür.

Endometrial kalınlık 5 mm'den daha büyük durumlarda çok az veri bulunmaktadır. İyi tasarlanmış bir analizde, endometrium kalınlığı > 11 mm olan ve postmenapozal uterin kanaması olmayan postmenopozal kadınların % 6.7'lik bir endometrium kanseri riski taşıdığını hesaplanmıştır[12] [144]. Endometrium kanseri riski endometrial kalınlığı > 5 mm olan kanamalı postmenopozal kadınlarda da benzerdir.

Bu analize dayanarak endometrium kalınlığı > 11 mm olan ve postmenapozal uterin kanaması olmayan postmenopozal kadınlara endometrial örneklenme yapılması önerilmektedir.

Uterin kanaması olmayan asemptomatik postmenopozal kadınlar, TvUSG'de endometrial sıvı izlenmesi halinde daha düşük endometrial kalınlaşma oranlarıyla örneklendirilebilirler. Endometrial sıvı bu kadınların çoğunda servikal stenoz ile ilişkilendirilmiştir[89-92].

Gözlemsel çalışmalar, endometrium kalınlığı 3 mm'den küçük olan ve endometrial sıvısı olan asemptomatik postmenopozal kadınların endometrium kanseri veya hiperplazisine sahip olmadığını bulmuştur[89-91, 93] . Bununla beraber, endometrium kalınlaşması > 3 mm olan ve endometrial sıvı olan kadınlarda endometrium kanseri riski artmaktadır. Bu nedenle, bu kadınlardan biyopsi alınması önerilmektedir[92]. Pelvik görüntüleme için yaygın bir neden olan AUK pelvik ağrı veya şüpheli sonografik bulguların yokluğunda endometrial örnekleme için endikasyon değildir.

4.1.1.3 Tamoksifen tedavisi alan hastalar

Hem meme kanserinin tedavisinde ve korunmasında tamoksifen kullanan kadınların , kalınlaşmış endometrial çizgileri olduğu bilinmektedir.

Myometriumun iç tabakasındaki adenomyozis odaklarının yeniden faaliyete geçmesi nedeniyle Tvusg'de görünüm kistik olabilir Adenomyozis odakları reaktivasyonunu olur. Bu hastalarda patolojik endometrial kalınlığa karşı normal görünüm için bir eşik değer mevcut değildir. Genel olarak, bazal endometrial değerlendirmesinde tamoksifenin bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Ancak ,tamoksifen alan kadınlarda endometrial kanser riskinde (kabaca 1/1000) hafif bir artış tespit edilmiştir, herhangi bir anormal kanama meydana gelmesi durumunda endometrial biyopsi yapılması önerilir[94]. Endometrium ince ve atrofik olduğunda tamoksifen alan bir hastada bu güven verici bir bulgudur ve genel olarak biyopsiden kaçınmak için < 5 mm kalınlığı kullanılabilir. Endometrium kistlerle heterojen olduğunda, ayırıcı tanı polipler, hiperplazi ve kanseri içerir. Ancak bu tanıları dışlandıktan sonra adenomyozisin tamoksifen etkisi/yeniden aktasyonu tanısı

konulabilir. Sonohisterografi endometrialin kistik görünümün subendometrial nedenlerinden ayırt edilmeye yardımcı olabilir[95].

4.1.1.4 Hormon replasman tedavisi alan kadınlar

Sürekli kombine östrojen ve progesteron tedavisi olan hastalar için endometrial astarın ince ve atrofik olması beklenir ve bu tür hastalarda Tvusg tarama için kullanılabilir.

Tvusg, karşılanmamış hormon replasman tedavisi (HRT) alan, veya siklik (sürekli olmayan) progesteron verilen kadınlarda endometriyum hiperplazisi ve kanserinin tespiti için yararlı bir tarama aracı olarak görünmemektedir[96, 97]. Endometrial kalınlık bu kadınlar için eşik değerleri hala iyi belirlenmemiştir. Sonuç olarak endometrial hiperplazi ve / veya endometrial karsinomu dışlamak için endometrial örnekleme halen altın standart yöntemdir. HRT alan kadınlar da , Tvusg sadece adneksiyal patolojiyi değerlendirmek gibi standart klinik endikasyonlar için yada anormal kanama olup ve endometrial biyopsi yapılamadığı durumlarda uygulanmalıdır. Siklik progesteron alan kadınlarda anormal kanama olması halinde, siklusun başında yani endometriumun en ince olması beklenen dönemde Tvusg, yapılmalıdır[97].

Persiste eden uterin kanamalarda ultrasonografi bulgularına bakılmadan endometrial biyopsi yapılmalıdır. Hastalara, HRT başlandığında kanamanın yaygın bir semptom olduğunu ve zamanla bu kanamanın azalacağı söylenmelidir. Eğer bu uterin kanama azalmazsa ve ağırlaşır ya da kanama uzun bir süre sonra ortaya çıkarsa, o zaman biyopsi yapılması gerekmektedir[84, 98]

4.1.1.5 Premenopozal kadınlar

Tvusg'nin premenopozal kadınlarda endometrial anormallikleri dışlamak için kullanımı postmenopozal kadınların aksine standartize edilmemiştir[99, 100] . AUK'ı olan 200 premenopozal kadınla yapılan bir çalışmada, endometrial kalınlık < 5 mm olan 80 kadının 16 'sında (% 20) daha sonra, kanamanın kaynağı submukozal leiomyom ya da endometrial polip olarak bulunmuştur[100] .

Premenopozal kadınlarda proliferatif fazda normal endometrial kalınlık 4 ila 8 mm, sekresyon fazında 8 ila 14 mm arasındadır.

Premenopozal kadınlarda Tvusg, endometriumun en ince olmasının beklenildiği kanama döngüsünün 4., 5. ve 6. günlerinde uygulanmalıdır [101]. Anormal endometrial kalınlık için premenopozal kadınlarda standart bir eşik değeri yoktur. Daha ileri değerlendirme bir polip gibi yapısal bir anormallikten şüphelenilmesi durumunda ya da medikal tedaviye yanıt vermeyen kalıcı anormal kanaması olan kadınlarda yapılmalıdır. Asemptomatik premenopozal kadınlarda endometrial kalınlık tek başına biyopsi için bir endikasyon değildir. Endometrial değerlendirme yapılırken servikal sitoloji sonuçları glandüler anomalileri ya da endometrial hücreleri şeklinde sonuçlanmış ise kronik östrojen maruziyeti öyküsü veya anovulasyon (PCOS) dahil olmak üzere çeşitli faktörler düşünülmelidir[99].

4.1.2 Salin infüzyon sonografi

Salin infüzyon sonografisi (SIS) (ayrıca sonohisterografi olarak da adlandırılır) TVS eşliğinde steril salinin endometrial boşluğa verildiği bir görüntüleme yöntemidir. Bu prosedür ile Tvusg'de gözden kaçabilecek küçük lezyonları (ör. polip veya küçük submukoz myom) tespit etmek için uterus boşluğunun dikkatli bir yapısal değerlendirmesini sağlar.

Bir çalışmada, poliplerin saptanmasında SİS'nin duyarlılığı ve özgüllüğü Tvusg'nin tek başına yapılmasına göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (SİS için % 93 ve 94, Tvusg için % 75 ve % 76) . SİS'nin dezavantajı ise histolojik teşhis için doku elde edilemez ve hasta için rahatsız edici bir işlem olabilmesidir. Ağrıyı ve salin hacmini en aza indirmek için balon kateterin rahim içi yerine intraservikal yerleştirilmesini önerilir[102, 103].

Muayene, endometriumun lekelenmenin son gününden veya iki gününe kadar mümkün olduğunca ince olacağı zaman, kanama sona erdikten üç ila dört gün sonrasına kadar planlanır. Üst genital sistem enfeksiyonu riski, geleneksel histerosalpingogram ile benzerdir. Kültürlerin elde edilip edilmediği ve profilaktik antibiyotik reçete edilip edilmediği hastanın risk faktörlerine ve klinisyen tercihlerine bağlıdır.

Kör biyopsi ile SIS kombine tekniği, H/S gibi daha invaziv prosedürlere gerek duyulmadan , çoğu kadında AUK etyolojisinin teşhisine izin vermiştir[104] . Simetrik olarak kalınlaşmış endometriuma sahip kadınlarda kombine teknik çok kullanışlı bulunmuştur. SIS de fokal bir lezyon saptanır ise , H/S yapılması düşünülmelidir.Yapılan randomize çalışmalarda, ofis H/S nin SIS'den daha fazla ağrıya neden olduğu gösterilmiştir[105, 106]. H/S 'de olduğu gibi, kanserin yayılması SISde ' de teorik bir endişe kaynağıdır[102].

4.1.3 Histeroskopi

İnsan vücudundaki kavitelerin incelenmesine yönelik girişimler 18.yy.da başlamıştır. İlk kez 1807 yılında Frankfurt am Main‘ de çalışan Philipp Bozzini uterus ve rektum içini ışıkla incelemiştir ve bulgularını yayınlamıştır[107].

Endometrial kavitenin servikal kanal aracılığı ile doğrudan endoskopik görüntülenmesi anlamına gelen “Histeroskopi “uterus (hystera) ve eski Yunancadaki görüntü (skopeo) kelimelerinden köken almaktadır.Diagnostik Histeroskopi intrauterin patolojilerin tespitinde kavite içerisinin doğrudan görülerek incelenebilmesi ve yönlendirilmiş biyopsi alınabilmesi nedeniyle teorik olarak körlemesine alınan biyopsilere göre daha üstündür[104, 107].

Diagnostik histeroskopinin sağladığı en önemli ilave bulgular diğer yöntemlerle her zaman tespit edilemeyen endometrial polip ve submukoz myomların görüntülenebilmesidir(42) Birden fazla çalışma, tanısal histeroskopinin sadece D&C tarafından kaçırılabilen endometrium yüzeyinin fokal lezyonlarının tespitinde yardımcı olabileceğini göstermiştir (küretaj örneklerinin yaklaşık yüzde 60'ı endometrial kavitenin yarısından daha azını örneklemektedir) . Histeroskopide, herhangi bir lezyon görülürse biyopsi yapılmalıdır[18, 104, 108].

Kanser riski olan hastalarda, histeroskopi sırasında endometriyal hücrelerin intraperitoneal dökülmesine bağlı olası kanser yayılma riski hala tartışılmaktadır[108].

4.1.4 Renkli Doppler Ultrasound (RDUS)

Endometriumun pre-malign ve malign tümörlerinin belirlenmesinde transvajinal renkli doppler ultrason (TV- RDUS)‘ un yararlı olacağı görüşü bulunmaktadır. Ancak ortak kanı bu yöntemin tek başına özgül bir ayırıcı tanı yapamayacağı yönündedir[109]. Endometrium kanserlerinin ayırıcı tanısı arasında yer alan, trofoblastik hücreler nedeni ile oluşan yoğun vaskülarizasyon ve arteriovenöz şantların görüldüğü trofoblastik hastalıklarda hem tanıda hem de myometrium invazyonunun belirlenmesinde TV-RDUS duyarlı bir yöntem olduğu düşünülmektedir[110]. Ayrıca serviks kanserinde TV-RDUS‘nin gerek tümör içerisindeki neovaskülerizasyonu göstermede etkilidir. Ayrıca uterin arterdeki volüm artışı nedeniyle benign tümörlerden ayırımında yararlı olabileceği düşünülmektedir[111]

4.1.5 Diğer görüntüleme çalışmaları

Bilgisayarlı tomografi (BT) jinekolojik problemi olan olgularda pelvis ve abdomeni tümüyle görüntülemeyi ve temelde malign tümörlerin evrelendirilmesini sağlamakta kullanılır. BT; USG ve Manyetik Rezonans Görüntüleme‘ye(MRG) ilaveten tanısal anlamda fazla bir bilgi sağlamaz. Özellikle metastazları değerlendirirken kullanılır. BT toraks ve karaciğer metastazlarını, obstrüktif üropatilerde böbreklerin değerlendirilmesini sağlayan uygun bir yöntemdir

Postmenopozal bir kadında standart abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) normal endometrial kalınlığı iyi tespit aracı değildir. Yapılan bir çalışma da , 26 asemptomatik postmenopozal kadında ortalama kısa eksen kalınlığı 7.5 mm olarak bulunmuştur[112] . BT'de endometrium da anormallik izlendiğinde Tvusg ile daha ileri değerlendirme yapılmalıdır. Normal postmenopozal endometrium MRİ ‘de, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve 5 mm'den daha az kalınlıkta olmalıdır [113]. Pelvik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemelerinde en önemli endikasyon malign hastalıklarda; hastalığın evrelendirilmesi ve ilişkili lenfadenopatinin tanısıdır.

4.2 Endometrial Örnekleme Prosedürleri

Hastanede yapılan diagnostik D&C’nin yerini ofis merkezli endometrial örnekleme için kullanılan ekipman ve teknikler almıştır . Ofis merkezli endometrial

örnekleme teknikleri hiperplazi ,endometrial kanser ve diğer endometrial patolojilerin teşhisi için minimal invaziv bir seçenek sunmaktadır[114] .

Ofis endometrial örneklemenin D&C'ye göre avantajları şu şekilde anlatılmıştır;

- Operasyon yeri, bir ameliyathane yerine bir poliklinik şartlarıdır.
- Endometrial örnekleme süresi yaklaşık 5 ila 15 saniye arasında sürmektedir ve çalışma süresi kısadır .
- Anestezi uygulanmadan yapılabilir ya da sadece lokal anestezi ile uygulanabilen bir yöntemdir.
- Maliyeti D&C'ye göre ofis endometrial örneklemenin daha ucuzdur[114]
- Servikal dilatasyona minimal gerek duyulmaktadır.
- Uterin perforasyon riski ofis endometrial örneklemede D&C 'e göre daha azdır (ofis endometriyal örnekleme: % 0,1-0,2; D&C; % 0,3-2,6).

4.2.1 Örnek yeterliliğini değerlendirme

Birçok yapılan geniş çaplı çalışmada endometriumun ofis örnekleme teknikleriyle yeterince değerlendirildiğini göstermiştir.Bu yöntemlerle hastaların % 90 veya daha fazlasından, örnek elde edilebilmektedir [115]. Bununla beraber, tüm numune alma aletlerinin uterin boşluğun görüntülenmesini sağlamadığını anımsamak önemlidir. Bu nedenden dolayı, patoloji, fokal odaktan (örn. Polip) ziyade küresel ve yaygın olduğunda ofis örnekleme teknikleriyle daha iyi performans gösterebilmektedirler.

Endometrial örnekleme, patologun endometrial patolojiyi doğru tanımlaması için yeterli hacimde olmalı ve histolojik bir örneği içermelidir. Numunenin yeterliliği operatörün tekniğine ve tecrübesine bağlı olarak değişebilmektedir.

Jinekolojik Onkoloji Cemiyeti çok küçük ağızlı cihazların , ezici (jawed cihazlar) yada koterize (sıcak looplar) edici cihazların kullanılmasını önermemektedir [7]. Anormal görüntüleme sonuçlarına bağlı olarak bazı gerekli endikasyonlarda normal bir ofis endometrial örneğe ek olarak operatif müdahale gerekebilir (örn: D&C, H/S)[116].

4.2.2 Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Endometrial biyopsi endikasyonları şunları içerir:

- Anormal uterin kanama ya da spesifik servikal sitoloji(smearde atipik glandüler hücreler ve AGC dışında alt grupları) sonuçları olan kadınlarda endometrial neoplazi için değerlendirme
- Endometriyal patolojisi olan hastaların izlenmesi (örneğin, endometriyal hiperplazi).
- Endometriyal kanser riski yüksek olan hastalarda tarama (örneğin Lynch sendromu).
- Operatif müdahaleden önce endometrial patolojiyi gösteren bir görüntüleme çalışmasının değerlendirilmesi (örn. Pelvik ultrason)
- Kronik subklinik endometritin advers gebelik sonuçları için bir açıklama olarak değerlendirilmesi için kullanılabilir[116, 117]

Endometrial kanser nedeni ile uterin koruyucu cerrahi geçiren kadınlardan, düzenli olarak endometrial örnekleme yapılmalıdır[118] .

Lynch sendromlu kadınlara (kalıtsal nonpolipozis kolon kanseri), endometrium kanseri için kalıtsal olarak riskli gruptadır bu nedenle gözetim altında olması gerekmektedir. Bu bayanların diğer risk faktörlerine yönelik taranması için tutarlı bir kılavuz henüz yoktur. Yöntem burada hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir[119, 120].

Bazı klinisyenler ise infertilite değerlendirmesinin bir parçası olarak endometrial örnekleme yapmaktadır ancak bu sınırlı bir klinik yarar sağladığı gösterilmiştir[120].

Endometrial biyopsinin tek mutlak kontrendikasyonu ise viabl ve istenen bir gebeliğin varlığıdır .

Kanama bu hastalarda aşırı olabilmektedir.Bu nedenle kanama diatezi göreceli bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Antikoagülan tedavi alan kadınlarda pıhtılaşma parametreleri standart terapötik aralık dahilinde ise, endometrial örnekleme yapılabilmektedir. Laboratuvar testleri biyopsiden önceki bir ay içinde yapılmış olması gerekmektedir[121].

Kontrolsüz bir kanama diyatezi olan bir hastada biyopsi yapılması gerekiyorsa, hastayı hematolojik yönden takip eden klinisyene danışılmalıdır. Bu hastaların antikoagülasyonun durumunun tersine çevrilmesine yada başka tedavilere (örn. Desmopressin) ihtiyaç olabilmektedir[121].

Kontrolsüz kanama diyatezi olan hastalarda kan ürünlerine ve anesteziye erişimi olan bir ameliyat odasında endometrial örnekleme yapılması daha uygun olur[121].

Endometrial biyopsinin'nin serviks kanseri olan bir kadında yapılması gerektiği nadir durumlarda, servikal lezyonun serviks ağzını tıkayıcı etkisi olabilir. Böyle durumlarda EMB kanama veya uterin delinme riskini artırması nedeniyle, rölatif bir kontraendikasyon oluşturabilmektedir.

Akut aktif pelvik, servikal yada vajinal enfeksiyon varlığında, mümkünse enfeksiyon önce tedavi edilmelidir ve işlem tedavi sonrasında ertelenmelidir. Bu, biyopsi endikasyonunun bir subklinik enfeksiyonun değerlendirilmesi olan durumlarda geçerli değildir[121, 122]

4.2.3 Uygulama öncesi hazırlık

Profikaltik antibiyotik uygulaması: Cerrahi alan enfeksiyonu önlemek için yada bakteriyel endokarditin önlenmesi için endometrial örneklemede öncesi profilaktik antibiyotikler gerekli değildir [122].

Servikal hazırlama ve dilatasyon: Bir çok kadında, özellikle de multipar premenopozal kadınlarda servikal hazırlama yada dilatasyon gerekli değildir. Servikal dilatasyon olmadan endometrial örnekleme cihazının serviksten zor geçirilebileceği düşünülen kadınlar için işlem öncesi gece oral veya vajinal yolla misoprostol (200-400 µg) verilebilmektedir [123]. Vajinal yol oral uygulama yolundan daha etkilidir. Servikal stenozu olan bayanlarda, prosedürün genel veya bölgesel anestezi altında, ultrason eşliğinde ve mekanik servikal dilatasyonla yapılması gerekebilmektedir .

Anestezi: Ofis örnekleme prosedürleri genellikle hasta tarafından çok fazla ağrı duyulmadan yapılabilmektedir. İşlem sırasında hasta rahatsızlık duyduğunda , hastayı rahatlatmak için mümkün olduğunca her adımı anlatmak gerekir ve sözel telkin verilebilir. Eğer mümkünse mekanik servikal dilatörler ve / veya tenekulum kullanmaktan kaçınarak ağrı hissini en aza indirilebilir[124].

Çoğu klinisyen, kramp sıklığını ve ağrıyı azaltmak için işlemde 30 ila 60 dakika öncesinde oral nonsteroid ilaç kullanılmasını önermektedir. Bazı klinisyenler paraservikal bir blok yapmakta yada lokal anestetik maddeyi intrauterin uygulayabilmektedir[124, 125].

4.2.4 Genel prosedürler

Tüm endometrial örnekleme işlemlerinde ortak olan temel prosedürler şunlardır:

- Hastayı jinekolojik masada yada ameliyathane şartlarında dorsal litotomi pozisyonu verilir
- Uterusa bimanuel muayene yapılarak boyutu, şekli ve yönünü muayene edilir
- Spekulum yerleştirilir ve serviks vizüalize edilir .
- Serviks antiseptik solüsyonlar (örn. Povidon iyot) ile temizliği yapılır.(Bazı klinisyenler tarafından uygulanmaktadır). Steril preparatlar iyot allerjisi olan kadınlarda ayrı olarak tartışılmaktadır[126].
- Birçok bayanda , serviks tenekulum ile tutulmadan bir endometrial örnekleme cihazı yerleştirilebilmektedir. Endometrial örnekleme sırasında tenekulum kullanılması hastanın rahatsızlığını arttırabilmektedir. [166].

Uterus aksiyal eksene yakın değilse tenekulum kullanılarak uterus aksiyal plana getirilmeye çalışılır. Bu tarz durumlarda, ön servikal kısım bir tenekulum (dişler yatay konumda) yardımı ile tutulur ve servikouterin açığı düzeltmek için tenekulum dışarı doğru çekilmelidir. Uterin delinme riskini azaltabilmek için uterus eksenini düzleştirmek gerekir. Rahatsızlık hissi hastada oluşmaması için tenekulum yerleştirmeden önce, hedeflenen bölgeye lokal anestetik uygulanabilmektedir (örn. % 2 benzokain jeli veya % 20 benzokain spreyi). Aynı zamanda tenekulumu yerleştirirken hastayı öksürmeye yönlendirmek de rahatsızlığı azaltabilmektedir [126, 127]

- Sabit ve orta basınç kullanılarak örnekleme cihazını servikal os'dan yavaşça uterin fundusa doğru ilerletilmeli ve dirençle karşılaşıldığında durulup kontrol edilmelidir.

- Cihaz serviksten geçemezse, tenekulum ile uterus çekilir ve servikal kanalın hafifçe açılması için bir dizi küçük (1 ila 4 mm) Hegar dilatörleri kullanılmalıdır.

- Birçok cihaz santimetre ile işaretlendiğinden bu cihazlar uterusun derinliğini ölçmek için kullanılabilirler. Ortalama bir uterus 6-8 cm uzunluğundadır.
- Kılıf bir elimizle dengede tutulmalı ve negatif basınç oluşturup emme kuvveti oluşturmak için piston olabildiğince dışarıya doğru çekilmelidir
- Emme gücünü koruyarak, tekrarlayan cephalic-kaudal hareketler yapılmalıdır. Cihazın ucu, endometrial yüzey boyunca 360 derece hareket ettirilmelidir.
- Tüm boşluk örneklendiği düşünüldüğünde endometrial örneklem cihazı çıkarılmalıdır. Formalin kabına örnek boşaltılmalıdır. Teşhis için kaptaki doku yetersiz görünüyorsa o zaman cihazla ikinci bir geçiş daha yapılabilir. Cihaz formaline temas ettirilmemelidir[127].
- Tenekulum varsa çıkarılır ve kanama kontrolü yapılır.Çoğu kanama basınçlı pamuklu çubuklar veya bir sünger çubuk ile kontrol edilebilmektedir.

4.2.5 Endometrial emilim cihazları

Çoğu emme örnekleme cihazı düşük basınç kullanmaktadır ve negatif basınç oluşturulma prensibine göre çalışır. Bununla birlikte, bazı cihazlarda ise proksimal ucunda bir kutu veya enjektör barındırır. Böylece daha yüksek miktarda basınç oluşturularak daha fazla doku elde edilmesi sağlanır[166].

4.2.5.1 Düşük basınçlı cihazlar

Düşük basınçlı endometrial emme cihazları (örn., Pipelle, Endocell) endometriumun numunelenmesi için en popüler yöntemlerdendir. Bunlar tipik olarak çapı < 3 mm olan aletlerdir ve bir dış kılıfı esnek polipropilenden yapılmıştır. Cihaz, endometrial numunenin elde edildiği distal uca ve daha küçük bir yan bölüme sahiptir. Bu tip örnekleyici kanüller esneklerdir.

Bu esneklik kanülün rahim konturuna uymasını sağlar ve hastada rahatsızlık hissinin oluşumunu en aza indirir[128].

Tipik bir prosedürde, endometrial yüzey alanının % 5 ila 15'i örneklenebilmektedir. [175].

Düşük basınçlı endometrial emme cihazlarında doku almanın başarısızlığı, yaklaşık % 0 ile 8'i oranındadır[116, 128, 129]. Doku yeterliliğini arttırmaya yönelik çeşitli yaklaşımlar vardır. Bunlardan biri tirbuşon büküm hareketidir. Bu yöntemi kullanırken, cihaz fundus içine sokulur ve daha sonra bir tirbuşon büküm hareketi ile endometriumu kürete etmek için kullanılan hareket arasında dönüşümlü olarak alt uterin segmente alet çekilerek daha fazla örneklem alınması sağlanır. Bu kombine yaklaşımın etkinliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Tek tip patoloji değerlendirmesi yapılan retrospektif bir çalışmada , tirbuşon büküm hareketi ve uterin küretaj hareketi kullanımı, vakaların yüzde 95'inde yeterli doku sağladığı gösterilmiştir. Bu kombine tekniğin başarı oranı, tek başına tirbuşon tekniği ile elde edilen %77'lik başarı oranından daha yüksek bulunmuştur[116, 130]

4.2.5.2 Daha yüksek basınçlı cihazlar

Daha yüksek basınçlı cihazlar (örneğin, Vabra aspiratör, Karman kanülü) hastaya daha fazla rahatsızlık verdiğinden dolayı düşük basınçlı cihazlara göre daha az kullanılmaktadır. Bu cihazlar daha az esnektirler ve tipik olarak tenekulum, servikal dilatasyona ihtiyaç duyulur ve paraservikal blok kullanmayı gerektirebilir[182]. Vabra ve Karman örneklem cihazlarının bir avantajı, D&C ile kıyaslanabilir ölçüde doku örneği elde edilebilmesidir. Bu cihazlar, orta kanamalı kadınlarda daha yararlıdır. Çünkü tecrübeler göre, intrauterin pıhtıları atlatıp ve düşük basınçlı cihazlara nazaran endometrium yüzeyine daha güvenilir bir şekilde ulaşabilirler.

- **Karmen:** Karman kanül 4-6 mm çapındadır . Distal ucunda iki bağlantı noktası olan esnek bir plastikten yapılmıştır . Emme işlemi, tek kullanımlık kanüle bağlı yeniden kullanılabilen bir enjektör ile sağlanmaktadır veya bir vakum pompası da kullanılabilir[131].

- **Vabra:** Vabra aspiratör paslanmaz çelik cihaz yada 4 mm tek kullanımlık plastik cihaz olarak mevcuttur. Emme işlemi, gürültülü olabilecek bir vakum pompası ile başlatılır. Doku numunesi bir doku kapaından alınıp formaline aktarılır[132].

- **Endometrial fırça**

Endometrial fırça (örn., Tao Fırça), endoservikal örnekleme için yaygın olarak kullanılan fırçaya benzerdir . Distal ucunda bir fırça bulunan tek kullanımlık bir alettir. Birkaç gözlemsel çalışmada , endometrial fırça ile endometrial emme örnekleme cihazlarını endometrial örnekleme sonuçlarını karşılaştırmıştır [133-135]. Yapılan en büyük çalışmada, 526 premenopozal ve postmenopozal kadın hem pipelle hem de Tao Fırça kullanılarak değerlendirilmiştir . Postmenopozal kadınlarda, fırçayla yapılan endometrial örnekleme ile emme cihazı karşılaştırıldığında, endometrial fırçayla yeterli endometrial örneğin elde edildiği görülmüştür.

İki teknik arasında premenopozal kadınlarda örnekleme yeterliliği açısından bir fark bulunamamıştır. Başka bir yaklaşımda ise aynı prosedür sırasında fırça ve emme cihazı sırayla kullanmıştır. 101 kadının incelendiği bir çalışmada, kanser ya da endometrium hiperplazisi tanısı için kombine teknik kullanımının sensitivite ve özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur[135, 136]

4.2.6 Yan etkiler ve komplikasyonlar

- EMB'nin en sık görülen yan etkisi kramptir. Prosedür tamamlandıktan sonra bu yan etki hızla azalmaktadır. Kramp sıkışması, daha yüksek basınçlı emme cihazlarıyla daha şiddetli olma eğilimindedir.

- Hafif vajinal kanama veya lekelenme işlemi izleyen birkaç gün boyunca bir çok kadında görülebilmektedir.

- EMB sırasında vazovagal reaksiyonlar nadir değildir. Bu tür reaksiyonlar, genellikle, hastanın işlemden önce yemesine ve içmesine izin verilerek, analjezik kullanılarak ve gerekiyorsa lokal anestezi ile ağrıyı en aza indirgeyerek engellenebilmektedir[116].

- Uterin perforasyon riski, 1000 işlem başına yaklaşık 1 ile 2'dir[118, 133].

- Nadir görülen komplikasyonlar ise uterin perforasyon (% 0.1-1.3 risk), aşırı uterin kanamalar (özellikle tanı konmamış koagülopatilerde), pelvik enfeksiyon ve bakteriyemi (sepsis ve endokardit dahil) kapsamaktadır[133]. Ofis EMB 'de uterin perforasyon seyrekdir ancak tespit edilmesi zordur çünkü çoğu vakanın asemptomatik olması muhtemeldir. Uterin perforasyon hastada prosedür sırasında gerçekleşmişse atipik ağrıya neden olabilir. Teorik bilgi olarak, periton tipi berrak sıvı sızıntısı vajinadan gelmesi muhtemel bir perforasyonu işaret edebilir ancak spesifik olmayan bir bulgudur. Perforasyondan şüpheleniliyorsa, değerlendirme ve yönetim için ek önlemler alınmalıdır ve hastaya kötüleşen karın ağrısı veya ateş durumunda geri dönmesi gerektiği anlatılmalıdır [116].

4.2.7 Uygulama sonrası bakım

Kadınlar, vasovagal atak olasılığını azaltmak için işlemden sonra birkaç dakika yarıyatar pozisyonda yatırılmalıdır. Bilinci açık ve fazla kanaması olmayan hastalar klinikten ayrılabilirler. Sürekli kramplar alışılmadık olsa da, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla tedavi edilebilirler.

Hastaya, 48 saat veya daha fazla süre kramplarının devam etmesi durumunda , ağrısında artma , kötü kokulu vajinal akıntı, normal bir periyottan daha fazla kanama ve ateşi olması durumunda geri hastaneye başvurusu gerektiği söylenmelidir.Koitus dahil günlük faaliyetlerine hasta hazır olduğu anda dönebileceği bilgisi verilmelidir[116].

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Konya Şehir Hastanesi 01.12.2020 – 01.03.2021 ve Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine 01.01 2017 – 30.11.2020 tarihlerinde başvurmuş olan postmenapozal hastalardan alınan endometrial biyopsileri inceleyen arşiv taraması yapılmıştır. Endometrial örneklemelerin 01.01. 2017 – 01.03.2021 tarihleri arasında retrospektif olarak analizi yapılmıştır.

Çalışmamıza postmenopozal dönemdeki hastalar dahil edilmiştir. Postmenapozal kanama tarifleyen endometrial düzensizlikleri olan, sonografik incelemede polip görüntüsü, intrauterin sıvı birikimi, asemptomatik postmenopozal endometrial kalınlık artışı saptanan , postkoital kanama tarifleyen , önceki endometrial örneklemelerde patoloji saptanan, diğer jinekolojik nedenlerle cerrahi planlanan

hastalarda preoperatif değerlendirme için, servikal smear örneklerinde patolojik hücreler saptanılması gibi nedenlerle probe küretaj planlanan hastalar dahil edilmiştir.

5.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 45-80 yaş arası anormal uterin kanama ya da pelvik ağrı tarifleyen postmenapozal hastalar ve postmenapozal asemptomatik olup tv usg de ek >4 olan hastalar
- Endometrial örneklemin ofis şartlarında yapılmış olması
- ek hastalığı olan (dm, ht, infertilite , sigara kullanımı ,obezite ,pcos , ca öyküsü, lync send) hasta grubu dahil edilmiştir

5.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- < 45yaş , > 80yaş hasta grubu
- meme ca olup tamoksifen kullanan hastalar ,
- antikoagulan kullanan hastalar ,
- hormon replasman tedavisi alan hasta grubu
- Hastanın anamnezi tam olarak alınamadığı , genel vücut muayenesi, jinekolojik muayenesi ve transvajinal ultrasonografinin yapılamadığı durumlar
- Hastanın uterin kanamasının jinekopatolojik bir lezyon dışında nedene bağlı ortaya çıkması (external travma, uterin travma,perforasyon..v.b)
- Kliniğimizde değerlendirilmemiş bir hasta olması ve ultrasonografik değerlendirmenin , vajinal muayenenin başka bir merkez tarafından yapılmış olan.
- Ameliyathane şartlarında anestezi verilerek endometrial örnekleme yapılan hasta grupları çalışmaya dahil edilmemiştir

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine hastanemizin bilgi- kayıt işlemcisi KEYDATA ve DEVA , hastaların bireysel kayıtlı dosyaları ve bazı verilerine tam

ulaşılamayan hastalarda birebir özel telefon görüşmeleriyle sağlanmıştır. Ocak2017-Mart 2021 tarihleri arasında toplam 1500 postmenapozal hastaya probe küretaj yapılmış, dahil edilme kriterlerinin karşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 500 hasta seçilip incelemeye alınmıştır.

Bu hastaların jinekolojik ve obstetrik anamnezi detaylı kaydedilmiştir. Sonrasında hastaların menopozal durumları, menopozda kaç yıldır oldukları, hastaneye başvuru şikayetleri, probe küretaj endikasyonları, cerrahi özgeçmişleri , medikal özgeçmişleri, kullandığı sistemik ilaçlar, transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ile ölçülen endometrium kalınlıkları, uterus boyutları, eşlik eden başka jinekolojik ek patoloji olup olmadığı, yapılan örnekleme tipi, patoloji tarafından raporlanan histopatolojik tanı hakkında bilgileri not edilmiştir.

Hastaların tümünde Tvusg ölçümü, örnekleme uygulamasından önce bakılmıştır. Endometrial kalınlık Mindray DC-60 transvajinal usg ile bakılarak ölçüldü.

Transvajinal ultrason hasta idrarını yaptıktan sonra mesanesi boşken hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınarak yapılmıştır. Transvajinal ultrasound probunun ucuna jel sürülerek kondom yerleştirilmiştir bunu takiben kondomun üzerine de jel sürülerek Tvusg ile görüntüleme gerçekleştirilmiştir. Prob vajinaya yerleştirilerek serviks, servikal kanal, endometrial kavite, koronal ve sagittal kesitler alınarak ayrıntılı değerlendirilmiştir. Adneksler ve overler ayrıca Tvusg ile değerlendirilmiştir. Normal endometrium ve uterin kavite uterusun ortasında sınırları belirgin olarak myometriumdan ayrılmış, homojen ve hiperekoik çizgi olarak tanımlanmıştır. Endometrial kavite değerlendirilirken endometrial düzensizlikler, myometrial düzensizlikler, myoma uteri, adenomyozis, adneksiel kitle gibi saptanan organik patolojiler de kaydedilmiştir. Endometrial kalınlık sagittal kesitte ultrason görüntüsünde alt ve üst duvar endometriumun her iki dış sınırından ölçülmüştür ve endometriumun en kalın alanı alınmıştır. Endometrial kavitede sıvı varsa ölçüme dahil edilmemiştir ve endometrial kalınlıklar tek tek ölçülerek toplamı not edilmiştir

Endometrial biyopsi işlemi yapılırken hasta jinekolojik masaya alınıp dorsolitotomi pozisyonu verilmiştir. Vajene spekulum yerleştirilmiştir ve sonrasında Povidon iyot ile vulva ve vajen temizliği yapılmıştır. Gerekli durumlarda serviks tenakulum ile tutularak pipelle ya da karmen kanülü aracılığı ile endometrial örnekleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneler formalin içeren kaplara konulmuştur.

Hasta ile ilgili gerekli bilgilerin olduğu bir belge ile birlikte patoloji bölümüne gönderilmiştir.

Hastaların postmenopozal durumları son bir yıldır hiç adet görmemiş ve

FSH >45 olması olarak tanımlanmıştır ve bu hastaların verileri kaydedilmiştir.

Histolojik incelemeler öncelikle, Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın onayladığı sonuçlara göre kaydedilerek gruplandırılmıştır. Endometrial polip, endometrial atrofi ,düzensiz proliferatif endometrium, endometrit , endometrium karsinomu , endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial hiperplazi olarak sınıflandırılmıştır.Tablolar oluşturulurken ve malignite değerlendirilirken endometrial polip, endometrial atrofi ,düzensiz proliferatif endometrium, endometrit gösteren endometrium şeklindeki histolojik sonuçlar benign kategorisinde kaydedilmiştir.

Çalışmada biopsi gruplarına ve semptom gruplarına göre hastaların genel özellikleri hastalık durumlarının incelenmesi için ki-kare analizi uygulanmıştır. Hasta ölçümlerinin biopsi gruplarına göre incelenmesinde Varyans analizi ve bağımsız örneklem bağımsız t testi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda anlamlı çıkan ölçümlerin hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için Sidak ikili kıyaslama testi yapılmıştır.

Çalışma semptomsuz ve semptomlu grupta kesim noktasının belirlenmesi ve tutarlılığının incelenmesi için ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapıldı. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 19.0 Windows paket programı ile yapılmış, kritik karar verme değeri olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır.

6. BULGULAR

01.01 2017- 01.03. 2021 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi ve Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalara uygulanan endometrial örneklemelerin retrospektif olarak analizi yapılan 1500 hasta taranmıştır. Çalışmaya girme kriterlerini karşılamayan ve verilerine tam ulaşamadığımız hastalar çalışma dışı bırakılarak çalışmamıza toplam 500 hasta dahil

edilmiştir. 500 hastanın veri analizi gerçekleştirilmiştir. Hastalarımızın 343 'ü semptomatik iken, 157 hasta asemptomatik olarak kaydedildi.

Hastalarımızın demografik verileri Tablo 7.de izlenmektedir. Hastaların ortalama yaşlarının $60,24 \pm 7,64$, bki düzeylerinin $31,40 \pm 5,69$, gravide ortalamaları $3,84 \pm 1,65$ Ve parite ortalamaları $3,73 \pm 2,47$ olduğu görülmüştür. Hastaların menarş yaşlarının ortalama $13,35 \pm 1,22$ seviyesinde olduğu belirlenmiştir. Hastaların ortalama menapoz yaşlarının $50,67 \pm 3,68$ olduğu belirlenmiştir. Hastaların ortalama endometrium kalınlık düzeylerinin $9,59 \pm 6,39$ mm olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7: Hastalarımızın demografik verileri

Hasta Ölçümleri	$\bar{x} \pm s.s.$
Yaş	$60,24 \pm 7,64$
VKİ	$31,40 \pm 5,69$
Gravide	$3,84 \pm 1,65$
Parite	$3,73 \pm 2,47$
Menar Yaşı	$13,35 \pm 1,22$
Menepoz Yaşı	$50,67 \pm 3,68$
Endometrium Kalınlık	$9,59 \pm 6,39$

Çalışmadaki hastaların % 55,8'de HT ve % 40,4'de ise diyabet görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların % 50.8 de endometrium düzenli izlenmiş ve %8,2 de endometrial kavitede sıvı koleksiyonu izlenmiştir. Hastaların % 2,8'de malignite öyküsünün olduğu, % 1,4'de kolon ca , % 0,4'de over ca , % 1'de işe meme kanseri görüldüğü tespit edilmiştir. Hastaların % 4 de ailesinde (1.derece akrabalarında) kanser öyküsü olduğu , %2,2 ' de endometrium ca , % 1 ' de kolon ca , 0,8 ' de meme kanseri olduğu görülmüştür.(Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Hasta Özellikleri		N	%
Semptom	Şikayet Var	343	68,8%
	Şikayet Yok	157	31,2%
Ht	Hipertansif	279	55,8%
	Normotansif	221	44,2%
Dm	Diyabetik	202	40,4%
	Nondiyabetik	298	59,6%
	Yok	486	97,2%
Hastada Kanser Öyküsü	Kolon Ca	7	1,4%
	Over Ca	2	0,4%
	Meme Ca	5	1,0%
Ailede Kanser Öyküsü	1.Derece Akrabada Endometrium Ca	11	2,2%
	1.Derece Akrabada Meme Ca	5	1,0%
	1.Derece Akrabada Kolon Ca	4	0,8%
		n	%
Endometrium Düzeni	Düzenli	254	50,8%
	Düzensiz	246	49,2%
Kavitede Sıvı Koleksiyon	Var	41	8,2%
	Yok	459	91,8%

Tablo 9: Hastaların Biyopsi Sonuçlarına Göre Oranları

Hasta Özellikleri	Düzenli	N	%
Semptom	Semptom Var	343	68,8%
	Semptom Yok	157	31,2%
Endometrium Gruplandırması	<4 Semptom	106	21,2%
	4-11 arası±Semptom	113	22,6%
	>11 Semptom	124	24,8%
	4-11 Semptom Yok	91	18,2%
	>11 Semptom Yok	66	13,2%
Biyopsi Sonucu	Endometrial Atrofi	209	41,8%
	Endometrial Polip	147	29,4%
	Düzensiz Proliferasyon	34	6,8%
	Endometrit Pürülan Materyal	10	2,0%
	Endometrium Kanseri	60	12,0%
	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	17	3,4%
	Endometrial Hiperplazi	23	4,6%

Çalışmada hastaların % 68,8'nin semptom gösterdiği, % 31,2'nin ise semptom göstermediği tespit edilmiştir. Endometrium gruplandırmasında semptomlu hastaların <4mm ve altında olan grupta % 21,2 , 4 -11mm arasında olan grupta % 22,6 ile, > 11mm olan grupta % 24,8 olarak dağılmıştır. Semptomsuz olan grupta ise 4-11 mm olan grupta % 18,2 , >11mm ve üzerinde olan grupta % 13,2 oranında dağılmıştır.

Hastaların biyopsi sonucu % 41,8 ile endometrial atrofi, % 29,4 ile endometrial polip, % 6,8 ile düzensiz proliferasyon, % 2 ile endometrit pürülan materyal, % 12 ile endometrium kanseri, % 3,4 ile endometrial intraepitelyal neoplazi ve % 4,6 ile endometrial hiperplazi olduğu görülmüştür.(Tablo 10 ve Tablo 10)

Tablo 11: Semptom Sınıflamalarına Göre Biyopsi Özelliklerinin İncelenmesi

	Semptomatik Hasta	Asemtomatik Hasta
Endometrial Atrofi	%35.5 (122)	%55 (87)
Endometrial Polip	%29 (96)	%32 (51)
Düzensiz Proliferasyon	%7.5 (26)	%5 (6)
Endometrit Pürülan Materyal	%2.9 (10)	%0
Endometrium Kanseri	%15.7 (54)	%3.8 (6)
Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	%4.3 (15)	%1.27 (2)
Endometrial Hiperplazi	%5.8 (20)	%1.9 (3)

Tablo 12: Hastaların Demografik Özelliklerinin Biyopsi Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

Ölçüm	Bening Grubu ¹	Endometrium Kanseri ²	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi ³	Endometrial Hiperplazi ⁴	P	fark
	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.	X±s.s.		
Yaş	60,15±7,13	62,38±10,27	59,76±8,24	56,43±6,3	0,01*	2>4
BKİ	30,82±5,33	34,89±7,24	32,41±4,56	31,73±4,69	0,01*	1<2
Gravide	3,73±1,45	4,18±2,33	4,59±1,97	4,43±2,25	0,01*	1<2,3,4
Parite	3,59±1,21	4,33±6,29	4,24±1,71	4,17±1,4	0,10	-
Menar Yaşı	13,52±1,15	12,37±1,44	13,05±0,87	13,09±0,73	0,01*	2<1,3,4
Menepoz Yaşı	50,69±2,89	50,32±7,23	51,59±2,15	50,7±3,31	0,66	-

Hastaların yaşlarının biyopsi sonuç gruplarına göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada endometrium kanseri grubu hastalarının yaşlarının endometrial hiperplazi hastalarına göre daha büyük oldukları görülmüştür (p=0,01, p<0,05). Endometrium kanseri hastalarının yaş ortalamasının 62,38 olduğu diğer gruplardan daha büyük olduğu görüldü.

Hastaların BKİ düzeylerinin biyopsi sonuç gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada endometrium kanseri grubu hastalarının BKİ düzeylerinin Bening grubu hastalarına göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (p=0,01, p<0,05).

Hastaların gravide düzeylerinin biyopsi sonuç gruplarına göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada Benign grubu hastaların gravide düzeylerinin diğer tüm hastalara göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p=0,01$, $p<0,05$).

Hastaların parite düzeylerinin biyopsi sonuç gruplarına göre farklı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,10$, $p>0,05$)

Hastaların menarş yaşlarının biyopsi sonuç gruplarına göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada endometrium kanseri grubu hastalarının menarş yaşlarının tüm gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p<0,05$).

Hastaların menapoz yaşlarının biyopsi sonuç gruplarına göre farklı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,66$, $p>0,05$) (Tablo 11)



Tablo12: Hastaların Özelliklerinin Biyopsi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Hasta Özellik		biyopsi sonucu								p
		Bening Grubu		Endometriu m Kanseri		Endometrial İntraepitelval Neoplazi		Endometrial Hiperplazi		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Semptom	<u>Sikayet Var</u>	256	64,0%	53	88,3%	15	88,2%	20	87,0%	0,01*
	<u>Sikayet Yok</u>	144	36,0%	7	11,7%	2	11,8%	3	13,0%	
<u>Ht</u>	<u>Hipertansif</u>	222	55,5%	37	61,7%	11	64,7%	9	39,1%	0,01*
	<u>Normotansif</u>	178	44,5%	23	38,3%	6	35,3%	14	60,9%	
<u>Dm</u>	<u>Diyabetik</u>	154	38,5%	35	58,3%	7	41,2%	6	26,1%	0,01*
	<u>Nondiyabeti k</u>	246	61,5%	25	41,7%	10	58,8%	17	73,9%	
<u>Endometriu m Düzeni</u>	<u>Düzenli</u>	228	57,0%	12	20,0%	7	41,2%	7	30,4%	0,01*
	<u>Düzensiz</u>	172	43,0%	48	80,0%	10	58,8%	16	69,6%	
<u>Kavitede Sıvı Koleksiyon</u>	<u>Var</u>	30	7,5%	8	13,3%	2	11,8%	1	4,3%	0,03*
	<u>Yok</u>	370	92,5%	52	86,7%	15	88,2%	22	95,7%	
<u>Hastada Kanser Öyküsü</u>	<u>Yok</u>	391	97,8%	55	91,7%	17	100,0 %	23	100,0 %	0,04*
	<u>Var</u>	9	2,3%	5	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	
<u>Ailede Kanser Öyküsü</u>	<u>Yok</u>	389	97,3%	53	88,3%	16	94,1%	22	95,7%	0,04*
	<u>Var</u>	11	2,8%	7	11,7%	1	5,9%	1	4,3%	
<u>Endometriu m Gruplandırma sı</u>	<u>Semptom Var</u>	256	64,0%	53	88,3%	15	88,2%	20	87,0%	0,01*
	<u>Semptomyo k</u>	144	36,0%	7	11,7%	2	11,8%	3	13,0%	
ENDOMETRİ M KALINLIK		8,53+_5,94		14,7+_6,82		13,21+_5,58		12+_5,74		0,01 1<2,3,4

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların semptom görülme durumunun biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedeninin benign grubu hastaların semptom görülme oranlarının, endometrium kanseri, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazi grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür(p=0,01). Yani malign grupta başvuran hastaların %88,3 de şikayeti (postmenapozal kanama ,karın ağrısı ...) olduğu görüldü.

Hastaların HT görülme durumunun biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedeninin endometrial kanseri ve endometrial intraepitelyal neoplazi olan

grupta HT görülme oranlarının benign grubu, endometrium hiperplazi gruplarına göre daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür($p=0,01$).

Hastaların DM görülme durumunun biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedenin endometrial kanseri olan grupta DM görülme oranlarının benign grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. ($p=0,01$) Ayrıca endometrial intraepitelyal neoplazi grubundaki DM görülme oranı endometrial hiperplazi grubuna göre daha yüksektir ($p=0,01$).

Hastaların bakılan tvusg ‘ de endometrium düzenin biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedenin benign grubu hastalarının endometriumun düzenli olma oranlarının, endometrium kanseri, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazi grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. ($p=0,01$). (Endometrium kanseri olan grupta hastaların %80 de endometrium düzensiz olduğu bulunmuş.)

Hastaların kavitede sıvı koleksiyon durumuna göre biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedeninin endometrium kanseri ve endometrial intraepitelyal neoplazi grubu hastalarının kavitede sıvı koleksiyon olma oranlarının benign ve endometrial intraepitelyal neoplazi grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür($p=0,03$).

Hastaların kanser öyküsü görülme durumunun biyopsi sonucu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Farkın nedeninin endometrium kanseri olan grubun kanser öyküsü olmasının diğer tüm gruplara göre daha yüksek göre düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Ailede kanser öyküsü bulunma durumunun endometrium kanseri biyopsi sonucu ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür . Endometrium kanseri olan grubun ailede kanser öyküsü olmasının diğer tüm gruplara göre daha yüksek göre düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,04$).

Hastaların endometrium kalınlık düzeylerinin biopsi sonuç gruplarına göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada benign grubu hastaların endometrium kalınlık düzeylerinin diğer tüm hastalara göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p=0,01$, $p<0,05$). Endometrium kanseri olan grupta endometrium ortalama kalınlığının 14.7 olarak diğer tüm gruplardan daha kalın olduğu bulunmuştur. (Tablo 12)

Tablo13: Hastaların Malign ve Premalign Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

A-) Endometrium Kanseri Sınıflandırma
1.) Endometrioid Tip Adenokanser %60 (36)
2.) Endometrial Seröz Karsinom %10 (6)
3.) Mixt Tip (Endometrioid +Seröz karsinom) %13 (8)
4.) Diğer Alt Tipleri %16 (10) .Berrak Hücreli Karsinom (2) .Maling Tümör (4) .Maling Müllerian Mixt Tümör (1) .Yüksek Dereceli Stromal Sarkom (1) .Yüksek Dereceli Endometrial Karsinom (2)
B-) Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (17)
C-) Endometrial Hiperplazi (23)

Endometrium Kanseri 60 hastada tespit edildi. Hastaların %60'ında (36) endometrioid karsinom (tip 1 endometrium kanseri) bulundu. Endometrial Seröz Karsinom %10'unda (6) ,mixt tip %13'ünde(8) , diğer alt tipler %16'ında(10) bulundu , hastaların %40 'ında tip 2 endometrium kanseri tespit edildi. 1 tane hastada polip zemininde endometrioid tip adenokanser tespit edildi.

17 hastada Endometrial İntraepitelyal Neoplazi tespit edildi. 4 hastada polip zemininde atipili hiperplazi bulundu.

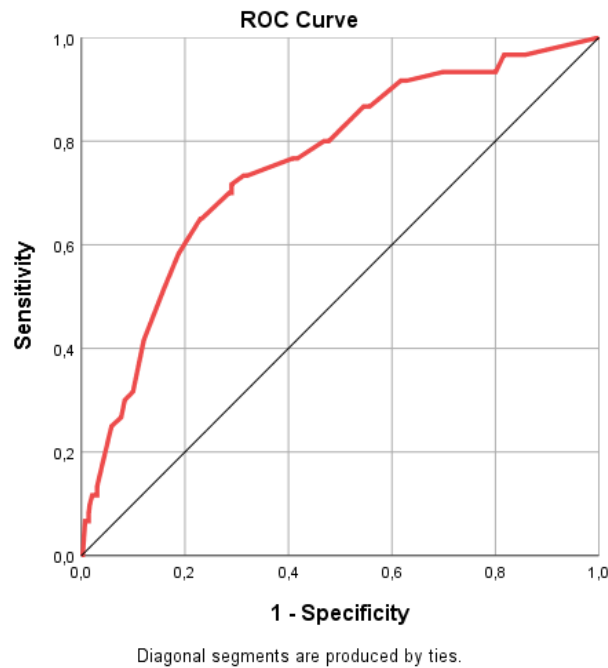
23 hastada Endometrial Hiperplazi tespit edildi.3 hastada polip üzerinde atipisiz hiperplazi tespit edildi.(Tablo 13)

Tablo 13: Endometrium Gruplarına Göre Malinite Oranları

		Endometrium Gruplandırması					p
Biyopsi Sonucu		<4 semtomatik	4-11(±) semtomatik	>11 (±) semtomatik	4-11(-) asemtomatik	>11(-) asemtomatik	
Endometrium Kanseri	n	5	11	38	1	5	0,39
	%	8,3%	18,3%	63,3%	1,7%	8,3%	
	n	1	4	10	1	1	
Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	%	5,9%	23,5%	58,8%	5,9%	5,9%	

Çalışmada semtoplu ve semptomsuz olan 5 grupta biyopsi sonuçlarının farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,39). Endometrium kanseri olan hastaların %63,3 ‘nın >11 semptomatik grupta daha fazla olduğu bulunmuştur. Grup içi endometrium kanser sayılarının düşük olması nedeni ile p değeri verilememiştir. (Tablo 14)

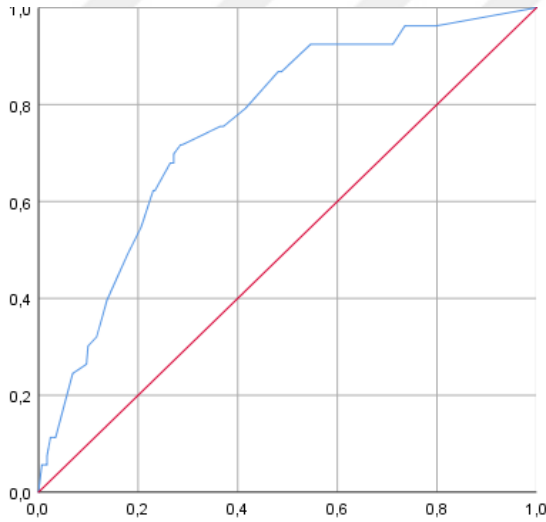
Şekil 4 : Kanser hastlarında endometrium kalınlığına göre ROC Eğrisi



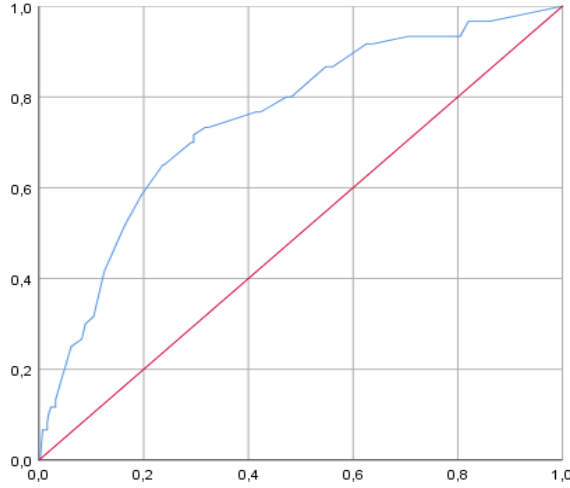
Tablo 18: Çalışmadaki Kesim Noktası Testi

Grup	Roc Area	Özgüllük	Hassaslık	p	Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Endometrium Kanseri	0,76	%72	%71	0,01	%69	%80
Endometrium Kanseri + Neoplazi	0,77	%71	%73	0,01	%70	%82

Postmenapozal kadınlarda endometrial karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitivite ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 11,1 mm olarak saptanmıştır. Çalışmamıza göre tüm hastalarda endometrium kanseri açısından tanı koyma gücü %76 (G.A.%69-%80) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p<0,05$). (Tablo 18) Hassaslık düzeyi %71, özgüllük düzeyi de %72 civarında olduğu tespit edilmiştir Roc analizi yapıldı ve endometrium kalınlık 11,1 roc analizine göre anlamlı bulundu.(Şekil 4)



Şekil 2: Semptom olan hastalarda endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına göre ROC Eğrisi



Şekil 3 :Semptom olmayan hastalarda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre ROC Eğrisi

Tablo 14: Literatürdeki Kesim Noktalarının Testi

Grup	Roc Area	Özgüllük	Hassaslık	p	Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Semptom Var (Kalınlık 4)	0,77	%84	%87	0,01	%69	%82
Semptom yok (Kalınlık 11)	0,81	%87	%86	0,01	%61	%99

Semptom olmayan hastalarda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre hastaların malignite durumları için ROC analizi uygulanmış ve kesim noktasına göre tanı koyma gücünün %81 (G.A.%61-%99) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p<0,05$). (Şekil 3) Hassaslık düzeyi %86, özgüllük düzeyi de %87 civarında olduğu tespit edilmiştir. Özetle literatürde belirlenen 11 mm kesim noktası malinite tanısı için oldukça etkin bir tanı koyma kriteri olarak görülmüştür.

Semptom olan hastalarda endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına göre hastaların malinite durumları için ROC analizi uygulanmış ve kesim noktasına göre tanı

koyma gücünün %77 (G.A.%69-%82) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür ($p=0,01$, $p<0,05$). (Şekil 2) Hassaslık düzeyi %87, özgüllük düzeyi de %84 civarında olduğu tespit edilmiştir. Özetle literatürde belirlenen 4 mm kesim noktası malinite tanısı için oldukça etkin bir tanı koyma kriteri olarak görülmüştür.

Tablo 15: Kesim Noktalarına Göre Malinite Olma Olasılıkları

Semptom Var				Semptom yok			
Endometrium Kalınlığı Kesim Noktası 4 mm				Endometrium Kalınlığı Kesim Noktası 11 m			
Malinite Yok		Malinite Var		Malinite Yok		Malinite Var	
n	%	n	%	n	%	n	%
Altında	34,30%	4	7,40%	98	64,90%	1	16,70%
Üzerinde	65,70%	50	92,60%	53	35,10%	5	83,30%

Semptom olan hastalarda endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına göre; malinite olan hastaların % 92,6 (n=50) kesim noktası üzerinde olduğu görülmüştür. Endometrium Kanseri olan hastaların % 7,4'nün (n=4) 4 mm altında endometrium kalınlığına sahip olduğu görülmüştür.

Semptomsuz hastalarda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre; ; malinite olan hastaların % 83,3 (n=5) kesim noktası üzerinde olduğu görülmüştür. Endometrium Kanseri olan hastaların % 7,4'nün (n=1) 11 mm altında endometrium kalınlığına sahip olduğu görülmüştür.

7.TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise 2. en sık gözlenen jinekolojik kanserdir. Ülkemizde ise kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserden sonra 4. sıklıkta görülen kanserdir.

Türkiye’de endometrium kanser insidansı 10,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarında kadınlarda görülen kanserler incelendiğinde uterin kanserler %5’ini oluşturur[50, 51]. Son zamanlarda, postmenopozal hormon tedavilerinin kullanımındaki azalma, toplumda obezite ve diyabet sıklığındaki artış olması ,üreme alışkanlıklarındaki değişiklikler olması ve nulliparitede artış gibi çeşitli sebeplere bağlı olarak endometrium kanseri insidansında artış görülmektedir[52].Endometrium kanserinde ortaya çıkan ilk rastlanan ve en sık görülen semptom %90 oranında vajinal kanamadır.Bu semptom intermenstruel kanama yada postmenopozal anormal vajinal kanama şeklindedir.Postmenopozal kanaması olan hastalarda klinik yaklaşım olarak , karsinomu dışlamak yada teşhis etmek için hızlı ve etkili bir değerlendirme yapılması gerektirmektedir. Detaylı bir anamnez ve genital muayene yapılmalıdır. Malignitelerin ekartasyonunda , bening patolojilerin tanısını koymada endometrial biyopsi ve Tvusg ile inceleme mutlaka yapılmalıdır[2]. Tvusg non invaziv , basit ve kolay yapılan bir işlemdir ve ileri tanı yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır. Endometrial biyopsi ile H/S , sonohisterografi (Salin infüzyon sonografisi, SİS) kombine edilebilirler[9, 10, 50].

Van Hanegem N. ve arkadaşlarının 2012 yılında “Postmenopozal kanamalı kadınlarda öngörü modelleri” isimli metaanalizinde , MEDLINE ve EMBASE veritabanı sistemleri kullanılarak tespit edilen 754 makale arasından toplam 9 makale incelemeye dahil edilmiştir.Endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabilecek, 27 farklı değişken 9 ayrı makalede araştırılmış incelenmiştir .Yaş, dokuz makalenin tamamında test edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmış ve tahmin modelinde kullanılmıştır. Aynı metaanalizde, hasta öyküsündeki en önemli prediktör değişkenlerin yaş, VKİ, kanama sıklığı, diyabet antikoagülan kullanımı ve HRT olduğu tespit edilmiştir[137].

37 çalışmanın değerlendirildiği Endometriyal Kanseri Konsorsiyumu Epidemiyolojisi ’nda (E2C2) endometrial kanserin 60-70 yaş arasında pik yaptığı belirtilmektedir[138]

Bizim çalışmamızda da incelenen postmenopozal hastalardan benign hasta grubunda ortalama yaş 60,15 endometrium kanseri olgularında ise 62,38 olduğu bulunmuştur. Endometrium kanseri olgularının yaş ortalamasının daha büyük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda endometrium kanserinin 60-70 yaş aralığında pik yaptığı görülmüştür. Buradan hareketle yaş faktörünün, postmenopozal hastalarda endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabileceği öngörülmüştür.

Van Hanegem N. ve arkadaşlarının 2012 yılındaki aynı metaanalizde, endometrial kalınlık, sekiz makalede test edilmiş, bu sekiz makaledeki tahmin modelinde kullanılmış ve çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[137].

Bizim çalışmamızda benign hasta grubunda Tvusg'lerinde endometrial kalınlık $8,53 \pm 5,94$ mm bulundu ve tespit edilen endometrium kanseri vakalarında ise yapılan Tvusg'lerinde endometrial kalınlık ölçümlerinin ortalaması $14,7 \pm 6,82$ mm olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Tvusg ile yapılan incelemede artmış endometrial kalınlık değerinin ölçümünün, postmenopozal hastalarda endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Endometrial kanseri öngörmede Doppler kullanımını üç makalede incelenmiştir, vaskülarite indeksi ve endometrial renk skoru en önemli değişken olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta gruplarına doppler incelemesi yapılmamıştır. Bu yüzden endometrium kanserli hastalarda meydana gelen endometrial vasküler değişikliklerle ilgili veriler mevcut değildir[137].

14.000'den fazla EC vakası ve 35.000'den fazla kontrol dahil olmak üzere 10 kohort ve 14 vaka kontrol çalışmasından elde edilen verilerinin analizinde obezite hastaları vücut kitle indeksine (vki) göre sınıflandırılmış ve VKİ'i 25-30 kg/m² olan fazla kilolu hastalarda 1,5 kat, VKİ'i 30-35 kg/m² olan sınıf 1 obez hastalarda 2,5 kat, VKİ'i 35- 40 kg/m² olan sınıf 2 obez hastalarda 4,5 kat ve VKİ'i > 40 kg/m² olan sınıf 3 obez hastalarda 7.1 kat artış olduğu görülmüştür, tip 2 endometrium kanserinde bu oranlar fazla kilolular için 1.2 kat, sınıf 1 obezite için 1.7 kat, sınıf 2 obezite için 2.2 ve sınıf 3 obezite için 3,1kat risk artışı olduğu bulunmuş[56, 139, 140].

Lindemann K, Vatten LJ ve arkadaşlarının 15.7 yıllık takip süresince 36.761 Norveçli kadından oluşan bir kohortta vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet ve sigara içmenin endometriyal kanser riski ile ilişkisi incelenmiştir. Norveç Kanser Sisteminde bağlantılı tanımlanan 222 endometriyal kanser vakasının çok değişkenli analizlerinde, VKİ'nin

artmasıyla endometriyal kanser riskinde güçlü bir artış olmuştur. Başlangıçta bilinen diyabeti olan kadınlar, diyabeti olmayanlara göre üç kat daha yüksek risk altındaydı. Sigara içen kadınların ,hiç sigara içmeyenlere kıyasla daha az risk altındaydı[141].

Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Montella ve arkadaşlarının İtalya ve İsviçre'den 777 endometriyal kanser vakası ve 1550 kontrol arasında, diyabet için 1.7 risk oranı ve obez diyabetik olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında obez diyabetik kadınlar için risk oranı 5.1 idi[143].

Rubio ve Alcazar arkadaşlarının prospektif yaptığı bir çalışmada antihipertansif ilaç kullanan asemptomatik postmenopozal kadınları sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak, ultrasonografik ve histolojik bulgularında fark olup olmadığını araştırmıştır. Antihipertansif kullanan grupta (n=182) normotansif gruba göre endometrial kalınlık daha kalın olarak saptanmış. Ayrıca antihipertansif kullananlarda polip gibi benign patolojilerde anlamlı artış izlenmiş fakat adenokarsinom açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Endometrial kalınlık açısından kullanılan antihipertansif ajan anlamlı fark yaratmamıştır[144].

E. Weiderpass 1, Ben Persson ve arkadaşlarının İsveç'te menopoz sonrası 50-74 yaş aralığındaki kadınlar arasında, histopatolojik olarak doğrulanmış endometriyal kanserli 709 vaka ve 3368 kontrol grubu dahil olmak üzere popülasyon tabanlı, ülke çapında bir vaka kontrol çalışması gerçekleştirilmiş. Bu çalışmada postmenapozal hastalarda VKİ, diabetes mellitus ve hipertansiyonun endometriyal kanser gelişmesi üzerine etkisi araştırılmış. Obez kadınlarda 3 kat artmış risk ve belirgin şekilde obez kadınlarda 6 kat artmış risk bulunmuş. Hipertansiyon ise sadece obez kadınlar arasında riski arttırdığı bulunmuş[145].

Bizim çalışmamızda da dahil edilen hastaların BKİ'leri ortalaması benign hasta grubunda $30,82 \pm 5,33$, endometrial hiperplazi grubunda $31,73 \pm 4,69$, endometrial intraepitelyal neoplazi grubunda $32,41 \pm 4,56$, endometrium kanseri olgularında ise $34,89 \pm 7,24$ olduğu bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre; BKİ değerleri 18,5 altında olanlar “zayıf”, 18,5-24,9 arasında olanlar “sağlıklı veya normal”, 25,0-29,9 arasında olanlar “fazla kilolu”, 30,0 veya üzerinde olanlar ise “obez” olarak kabul edilir ve obez olanlar 3 gruba ayrılır , bizim çalışmamızdaki hastaları sınıf 1 obezite olarak değerlendirebiliriz. Hastaların VKİ düzeylerini biyopsi sonuç gruplarına göre karşılaştıracak olursak malign olan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,01$, $p<0,05$)..

Endometrial kanseri olan grupta diyabet ve hipertansiyon görülme oranlarının benign grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,01$) görülmüştür. Buradan hareketle obezitenin diyabetin ve hipertansiyonun postmenopozal hastalarda endometrium kanseri için risk faktörü olduğu öngörülmüştür.

Çalışmamızda hastaların sigara içme verilerine ulaşamamıştır. Bu nedenle endometrium kanserli hastalarda sigaranın oluşturduğu değişikliklerin verileri mevcut değildir.

Gupta JK, Chien PF, ve arkadaşlarının 57 çalışmadan oluşan 9031 hasta içeren çalışmasında amaç postmenopozal kanaması olan hastalarda endometriyal karsinom ve hastalığı (hiperplazi ve/veya karsinom) öngörmek için pelvik ultrasonografi ile endometriyal kalınlık ölçümünün tanısal doğruluğunu belirlemektir. En yaygın olan kesme değerleri, endometriyal tabakayı 4 mm ölçen (9 çalışma) ve 5 mm ölçen (21 çalışma) idi. ≤ 4 mm kesme seviyesini kullanan dokuz çalışmanın kalite kriterine göre iyi kalitede olmadığı görülmüş. ≤ 5 mm kesme seviyesini baz alan dört çalışmanın en iyi kalite kriterlerini kullandığı görülmüş ve sadece bu dört çalışmadan toplanan tahminleri kullanarak, pozitif bir test sonucu karsinom olasılığını % 14.0'dan (% 95 CI 13.3-14.7) % 31.3'e (% 95 CI 26.1-36.3) yükseltirken, negatif bir test bunu % 2.5'e (% 95 CI 0.9-6.4) düşürdü bulunmuş. Sonuç olarak, endometrial kalınlığın ultrason ölçümü tek başına, en kaliteli çalışmalar kullanılarak doğru bir şekilde yönetilemeyeceğini ve endometriumun ≤ 5 mm'lik kesme seviyesinde negatif bir sonucun endometriyal patolojiyi kesin olarak dışlayacağını savunmuşlar. Bu araştırmanın sınırlaması endometrial patolojileri saptamada alt grup analizlerine izin verecek bireysel hasta verilerini kullanan çalışmaların yetersizliğidir[2].

Timmermans A, Opmeer BC, ve arkadaşlarının 2010 yılında postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometriyal kanser saptanmasında endometriyal kalınlık ölçümünün doğruluğunu, farklı meta-analitik stratejiler kullanarak bireysel hasta verileri ile tahmin etmeyi öngören 2000 ve 2006 yılları arasında 13 farklı çalışmanın derlemesinde 259'unda karsinom bulunan 2.896 hastanın verileri incelenmiş. Tvusg'nin endometrial karsinomun 5 mm, 4 mm ve 3 mm'de saptanması için duyarlılığı sırasıyla yüzde 90, 95 ve 98 olarak bulunmuş[10]. Bu çalışma postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial karsinomun dışlanması için 3 mm'lik kesme seviyesinin kullanılmasını önermiş. Bu analizin sınırlaması ise bireysel hasta verileri mevcut olmayan birçok çalışmanın dışlanmasıydı.

Patel V., Wilkinson EJ., Castagno J. ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımlanan makalesinde histopatolojik tanı ile Tvusg'nin sonuçlarını karşılaştırmak ve karsinomu güvenilir şekilde dışlayabilecek bir cut off değeri bulmak amaçlanmıştır[146] . Bu çalışmaya 304 hasta dahil edilmiştir ve 32'sine endometriyal karsinom tanısı konulmuş, 272 kadına ise malign olmayan bir patolojik tanı konulmuştur. Çeşitli cut-off değerlerinde, spesifite ve sensitivite farklı olarak bulunmuştur. Sensitivite, 3 mm'lik bir cut-off baz alındığında yaklaşık % 97 olarak ölçülüp, en üst düzeye çıkmaktadır, ancak spesifite çok düşük kalmaktadır. Cutoff'tan bağımsız olarak pozitif prediktif değeri (PPV) negatif prediktif değeri (NPV) analiz edildiğinde , NPV'nin % 95 civarında olduğu gösterilmiştir. Cut off değeri olarak 3 mm gibi düşük bir değeri kullanıldığında sensitivitenin en üst düzeye çıktığı bulunmuş, ancak PPV 'nin sadece % 12.3 olduğu görülmüştür. Aynı zamanda testin doğruluğu, düşük cut-off ile daha düşük bulunmuş ve artan cut-off değerleriyle birlikte arttığı izlenmiştir[146]

Acog'un 2018 yılında Postmenapozal Kanamaları Değerlendirmede Transvajinal Ultrasonografinin Rolü isimli komite görüşünde postmenapozal kanama ile başvuran hastalarda maligniteyi dışlamak için değerlendirme önerilmektedir. İlk değerlendirme de transvajinal ultrasonografi ya da endometrial biyopsi ile değerlendirilmeli ; her iki testin yapılmasının gereklilik arz etmediğini belirtilmektedir. Postmenapozal kanaması olup endometrial kalınlık 4 mm'den fazla olan hastalarda alternatif değerlendirme (sonohisterografi , ofis histeroskopisi veya endometriyal biyopsi) önerilmektedir. Postmenapozal kanaması olup endometrial kalınlık 4 mm'den az olan hastalarda ise endometrial örnekleme gerekli değildir ancak ilk değerlendirmelere rağmen kanama devam ederse, genellikle ek değerlendirme endikasyonu olduğu görüşündedirler[5].

Bizim çalışmamıza dahil edilen 500 kişiden 343 hastanın postmenapozal kanaması ve semptomu mevcuttur. Semptomatik hastalardan 4 mm altında 5 hasta da endometrium kanseri ve toplam 54 hastada endometrium kanseri tespit edilmiştir. İnce endometrium sahip 4 endometrium kanseri hastasının 2 kişinin seröz karsinom 2 kişinin endometrioid tip adenokarsinom olduğu görülmüştür. Semptom olan hastalarda malignite durumları için endometrium kalınlığının 4 mm olan kesim noktasına ROC analizi uygulanmıştır ve 4 mm kesim noktasına göre tanı koyma gücünün %77 (G.A.%69-%82) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05).

Hassaslık düzeyi (sensivite düzeyi) %87, özgüllük düzeyi de (spesifite) %84 civarında olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatür taramalarında ön görülen 4 mm kesim noktasının malignite tanısı için oldukça etkin bir tanı koyma kriteri olduğu görülmüştür.

Thompson ve ark, meme kanserli olgularda meme kanseri öyküsü olmayanlara göre endometrial seröz adenokarsinomların daha sık görüldüğünü göstermiştir Endometrial karsinom gelişiminde BRCA1 geninin rol oynayıp oynamadığı konusu tartışmalıdır[147].

Barakat ve ark, meme kanseri olan kadınlarda endometrium üzerine adjuvan tamoksifen tedavisinin etkisini inceledikleri prospektif çalışmalarında, hastaların % 95'inde endometriumu değerlendirmek için endometrial biyopsi kullanmışlardır. Sonuç olarak çalışmalarında tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda tarama için rutin endometrial biyopsi kullanımının sınırlı görüldüğü sonucuna varmışlardır[148]. ACOG'a göre tamoksifen alan meme kanserli hastalara yılda bir kez PAP smear testi ve pelvik muayene yapılmalıdır[149].

Bizim çalışmamızda endometrial karsinom tanısı koyulurken eş zamanlı meme kanseri tanısı koyulan 4 hasta mevcuttur. Tamoksifen kullanan meme kanserli hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle tamoksifenin endometrium üzerine etkisini değerlendirecek verileri mevcut değildir.

Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada vajinal kanaması olmayan postmenopozal bir kadında biyopsi gerektirecek endometrial kalınlık eşiğini belirlemeyi amaçlamışlar. Vajinal kanaması olan semptomatik kadınların yüzdesini ve vajinal kanaması olmayan kadınlarda ortaya çıkan kanser yüzdesini belirlemek için yayınlanmış tüm verileri kullanılmış ,veriler karşılaştırılmış , tahminin aralıkları, her tahminin genel sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemek için bir duyarlılık analizleri çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler analiz edilirken 3 ila 20 mm arasındaki her kalınlık eşiğinde TVS'nin yanlış pozitif oranlarını hesaplanmış ve postmenopozal asemptomatik kadınlarda, endometrium kalınsa (>11 mm) kanser riski yaklaşık % 6.7 ve endometrium inceyse (<veya = 11 mm) kanser riski % 0.002 olarak bulunmuş. . 11 mm eşiğini kullanılarak, kalın bir endometriumla ilişkili kanser riski, 50 yaşındayken % 4.1' iken 79 yaşındaki bir hastada risk % 9.3'e yükselmektedir. Bu bilgiden hareketle bir kadının yaşı arttıkça, her endometrial kalınlık ölçümünde kanser riski artacağı öngörülmüştür[12].

ACOG ‘un 2022 yılında yayımladığı “Uterin kanser literatür taraması” kitapçığında , Endometrial kanser prevalansını bildiren 15 çalışmayı içeren bir meta-analizde, asemptomatik postmenopozal kadınlarda karsinom prevalansının %0.62 olduğu ,hiperplazi prevalansının %0,59 ve hiperplazi veya karsinom prevalansının %1,21 olduğu belirtilmiş. Asemptomatik postmenopozal kadınları taramada transvajinal ultrasonografinin düşük pozitif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiş. Asemptomatik postmenopozal 1926 kadının incelendiği osteoporoz önleme çalışmasında randomizasyondan önce ultrasonografi ve endometriyal aspirasyon yapılmış ve bu hastaların 1.792'sine transvajinal uygulanmış. Endometrial kalınlık eşiği 6 mm olarak değerlendirildiğinde , endometrial karsinom için pozitif prediktif değer %2 idi ve negatif prediktif değeri %99'dan fazla olduğu bulunmuş. (duyarlılık: %16, özgüllük: %98)[150].

Bizim çalışmamızda da asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı eşiğini 11 mm olarak kabul edip hastalarımızı ona göre değerlendirdik . Asemptomatik postmenopozal 157 hastadan 99 hastanın endometrial kalınlığı < 11 mm olup 1 endometrial kanser hastası tespit edilmiştir ve endometrioid tip adenokarsinom olduğu görülmüştür. 58 hastanın endometrial kalınlığı >11 mm olup 5 endometrial kanser vakası tespit edilmiştir. Asemptomatik postmenopozal hastalarda endometrium kalınlığının 11 mm olan kesim noktasına göre hastaların malignite durumları için ROC analizi uygulandı ve kesim noktasına göre tanı koyma gücünün %81 (G.A.%61-%99) olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede olduğu görülmüştür (p=0,01, p<0,05). Hassaslık düzeyi %86, özgüllük düzeyi de %87 civarında olduğu tespit edilmiştir. Endometrium kanser riski endometrial kalınlık < 11 mm % 0.6 olduğu ve endometrial kalınlık > 11 mm de riskin %3.1 olduğu bulundu. Literatür çalışmalarında öngörülen 11 mm kesim noktasının malignite tanısı için oldukça etkin olduğu görülmüştür ve bizim çalışmamızdaki bulgularında literatür bigileriyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Van Hanegem N. , Prins MM, Bongers MY ve arkadaşlarının 2016 yılında “Postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial örneklemenin doğruluğu “ İsimli meta-analizinde, postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial örneklemenin kör D&C ve histeroskopik biyopsi olmak üzere iki farklı yöntemle yapılmasını karşılaştıran sistematik bir literatür araştırmasıdır[151]. Postmenapozal kanaması olan 1029 kadın üzerinde yapılan 12 çalışma bu meta-analize dahil edilmiştir ve bu çalışmalardan 5 tanesi D&C ile, 7 tane

çalışma ise histeroskopik biyopsi alma yöntemi ile yapılmıştır. D&C ile yapılan çalışmada endometrial kanser tanısı için endometrial örneklemin ağırlıklı sensitivitesi % 100 (dağılım % 100-100) ve atipili hiperplazi tanısı için % 92 sensitivite (71-100) bulunmuştur. Sadece bir çalışma, endometrial hastalık için % 76'lık sensitivite bildirmişti. Histeroskopi ile yapılan çalışmalarda ise endometrial örneklemin ağırlıklı sensitivite değerleri endometrial kanser için % 90 (dağılım 50-100), atipili hiperplazi için sensitivite % 82 (dağılım 56-94) ve endometrium hastalığı tanısı için sensitivite % 39 (21-69) olarak bulunmuştur. Çalışılan tüm teşhisler ve kullanılan referans testler için spesifitenin % 98-100 olduğu tespit edilmiştir. Yetersiz örneklem % 31 (dağılım 7-76 %) ve endometrial örneklemin ağırlıklı başarısızlık oranı % 11 (1-53 %) bulunmuştur. Başarısız yada yetersiz örneklem bulunan bu kadınların % 7' sinde (% 0-18 arasında) endometrial prekanseröz lezyon ve kanser tespit edilmiştir. Endometrial örneklemin benign bir sonucundan sonra, hastanın şikayetlerinin devam etmesi durumunda fokal patoloji için daha ileri tanı yöntemlerinin uygulanması gerektiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda yer alan hastalardan ofis şartlarında endometrial örnekleme elde etmek için pipelle ve karmen kanül yöntemleri uygulanmıştır. Çalışmamıza tanısıl H/S yapılan hastalar ve sedoaneljezi altında yapılan D&C dahil edilmemiştir. Bu yüzden körlemesine yapılan biyopsi yöntemleriyle, tanısıl H/S ile yapılan biyopsi sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Endometrial örneklem sonucu yetersiz materyel gelen hastalar çalışmaya dahil edilmediği için endometrial örneklemin başarısızlık oranı hesaplanamamıştır. Çalışmamızda benign patoloji görülen hastaların hastanemizde devam eden takip bigilerine ulaşamamıştır.

T. Günay ve arkadaşlarının “ Histeroskopik Endometrial Polip Tanılı Hastalarda Polip Lokalizasyonu ve Malignite Riski “ çalışmasında endometriyal polip ön tanısı ile histeroskopi yapılan 523 hastada polip zemininde gelişen veya eş zamanlı bulunan premalign veya malign (atipili hiperplazi veya endometriyal kanser) hastalık sıklığını tespit etmek ve hastaların demografik ve klinik özellikleri ile malignite arasındaki ilişki araştırılmıştır. 405 (%76,8) hastada endometrial polip, 51 (%9,6) hastada polip + atipisiz hiperplazi, 60 (%11,3) hastada diğer benign bulgular (myom, proliferatif/ sekretuar/ atrofik endometrium) izlenirken, 4 (%0,8) hastada polip + atipili hiperplazi ve 7 (%1,3) hastada ise polipe eşlik eden endometrial karsinom tespit edilmiş[152].

Bizim çalışmamıza dahil edilen 500 hastadan 147 hastaya endometrial polip tanısı koyulmuştur.3 hastada polip üzerinde atipisiz hiperplazi ,4 hastada polip zemininde atipili hiperplazi ,1 hastada ise polip zemininde endometrioid tip adenokanser tespit edildi.Çalışmamızda körleme küretaj yöntemleri kullanılmış olup histereskopik yöntemlerle alınan biyopsiler çalışmaya dahil edilmemiştir.Endometrial polip tanısı alan hastalarda tekrarlayan semptomları var ise fokal patolojileri gözden kaçırmamak için ileri tanı ve tedavi seçenekleri (op.h/s) ile değerlendirilmelidir.

Van den Bosch T, Ameye L, ve arkadaşlarının “ Anormal uterin kanaması olan kadınlarda intra-kaviter uterin patoloji” isimli çalışmada 1220 kadın prospektif olarak incelenmiş ve hastaların %37'si postmenopozal dönemdeymiş. Hastaların sonuçlarının %54'ü normal , %26'sında polipler, %11'inde intrakaviter fibroidler, %4'ünde atipisiz hiperplazi ve %3'ünde kanser tanısı konulmuş ve tüm kanserlerin %7 ' i postmenopozal dönemde ve %1 ' perimenopozal dönemde teşhis edilmiş[153].

Z.Aslı Oskovi –Kaplan, Özlem Evliyaoğlu ve arkadaşlarının postmenopozal uterin kanama (PUK) ile başvuran hastalarda ultrasonografik bulgularını ve patoloji sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında; 979 hasta çalışmaya dahil edilmiş.PUK patoloji sonuçları sırası ile atrofi ve yetersiz endometrium %33.5; endometrial polip %26.6 yüzeysel epitel, proliferatif veya sekretuar endometrium % 28.2 oranda izlenmekteydi. Endometrium kanseri hastaların % 4.3 'ünde tespit edildi, hastaların % 2.8'inde servikal patolojiler gözlemlendi.Postmenapozal kanama nedeniyle endometrial örnekleme yapılan 979 hastanın ortalama yaşı 55 (42-88), gravidelerin ortalaması 5 (0-22), parite ortalaması 3 (0-15) ve transvajinal ultrasonografide saptanan ortalama endometrial kalınlık 7.3 ± 6.5 mm olarak hesaplanmış[8].

Cem Batukan^a, Tuncay Özgün ve arkadaşlarının “ Asemptomatik Postmenopozal Kadınlarda Endometrium Kalınlığı ile Dilatasyon ve Kürtaj Sonrası Histopatolojik Sonuçların Korelasyonu “ makalesinde 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 38'inde (%50.6) atrofik endometrium, 8'inde (%10.7) normal endometrium, 16'sında (%21.3) proliferatif/sekretuar endometrium, 2'inde (%2.7) atipisiz endometrial hiperplazi, 2'sinde (%2.7) atipili endometrial hiperplazi ve 9'unda (%12) endometrial polip saptamıştır. [154]

Bizim çalışmamıza postmenapozal dönemde olan semptomatik ve asemptomatik toplam 500 hasta dahil edildi. Sonucu yetersiz endometrium olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların biyopsi sonuçları endometrial atrofi % 41,8 endometrial polip %29.4,

Endometrium Kanseri %12 Düzensiz Proliferasyon % 6.8 endometrial hiperplazi %4.6 Endometrial İntraepitelyal Neoplazi %3.4 şeklindedir. Ancak biyopsi sonuçlarını semptomatik ve asemptomatik olarak iki alt grup şeklinde tekrar değerlendirecek olursak 343 semptomatik hasta 157 asemptomatik hasta mevcuttur. Asemptomatik 157 olgunun 87'inde (%55) atrofik endometrium , 51'inde (%32) endometrial polip , 8'inde (%5) düzensiz proliferasyon, 6'inde (%3.8) endometrium kanseri, 2'inde (%1.27) endometrial intraepitelyal neoplazi , 3'ünde (%1.9) endometrial hiperplazi saptandı. Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuştur.

Semptomatik hastalarda ise 122'inde (%35.5) atrofik endometrium, 96'inde (%29) endometrial polip, 26'inde (%7.5) düzensiz proliferasyon, 10 'unda (%2.9), 54'ünde (%15.7) endometrium kanseri, 15'inde (%4.3) endometrial intraepitelyal neoplazi, 20'inde (%5.8) endometrial hiperplazi saptandı. Türkiye Halk Sağlığı verilerine göre ülkemizde menapoz yaş ortalaması 47-48 yaş aralığındadır ancak Konya ili ve çevresinde yapılan çalışmamızda menapoz yaş ortalamasını 50,67±3,68 olarak bulunmuştur. DSÖ verilerine göre çalışmamıza dahil edilen hastaların VKI 'leri ortalaması grup 1 obezite ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda endometrium kanseri oranını %15.7 olarak yüksek bulmamızı obeziteye ve menapoz yaş ortalamasının yüksek olmasından dolayı olabileceği düşünmekteyiz.

J V Bokhman. ve arkadaşlarının “ iki patogenetik endometriyal karsinom tipi “ adlı makalesinde tümörün biyolojik özelliklerinin, klinik seyrini ve hastalığın prognozunu belirlediğini araştırmaktadır. Endometriyal karsinomlu 366 hastanın prospektif bir çalışmasına dayanarak incelenen hasta grubunda ilk patogenetik tipin sıklığı %65 iken (tip 1 endometrium kanseri), ikinci tipin (tip2 endometrium kanseri) sıklığı %35 olarak bulunmuş. Hastalığın ilk patogenetik tipi anovulatuvar uterin kanama, infertilite , geç menapoz, obezite, hiperlipidemi ve hiperöstrojenizm belirtileri olan kadınlarda ortaya çıktığı ve düşük dereceli tümörler olduğu bulunmuş. Hastalığın ikinci patogenetik tipinde yüksek dereceli, klinik olarak agresif histolojilerin (örneğin, seröz, berrak hücre) çeşitli bir karışımını içerdiği, progesteronlara zayıf bir yanıt oranına sahip olduğu bulunmuş[155].

Bizim çalışmamızda 60 endometrium kanser hastasının %60'ında (36) endometrioid karsinom (tip 1 endometrium kanseri) bulundu. Endometrial Seröz Karsinom %10'unda (6) ,mixt tip %13'ünde(8) , diğer alt tipler %16'ında(10) bulundu , hastaların %40 'ında tip 2 endometrium kanseri tespit edildi. Endometrium kanser alt tip

sınıflandırmamız yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Ancak bizim çalışmamızda endometrium kanserinin alt patogenetik tiplerinin klinik ,epidemiyolojik özelliklerinin verileri mevcut değildir.



8. Sonuçlar

Çalışmamızda nc basamak bir merkez olan hastanemizin 2017-2021 yılları arasındaki polklinikimize başvuran postmenapozal hastaların endometrial biyopsi sonuçlarını ve transvajinal ultrasondaki endometrium kalınlıklarını değerlendirdik. Biyopsi sonuçlarını değerlendirirken ,hastaların şikayetleri ,diyabet, hipertansiyon, bmi, gravide, parite ,menapoz ve menarş yaşları gibi faktörler göz önünde bulunduuruldu.

Bizim alışmamızda da ileri yaş, diyabet, hipertansiyon,obezite gibi risk faktörleri olan hastalarda endometrium kanseri literatürle uyumlu olarak daha fazla görüldü. Konya ili ve çevresinde menopoz yaşı Türkiye ortalamasına göre yüksek bulundu. Östrojen bağımlı kanserlerden biri olan endometrium kanseri de bu nedenle bizim çalışmamızda genel popülasyonda görülme sıklığından daha yüksek olduğunu düşündük. Gravide, parite, yaşlarında anlamlı sonuç bulunamadı.

Postmenapozal semptomatik ve asemptomatik hastalarda biyopsi sonucu en sık endometrial atrofi olarak tespit edildi.

Postmenopozal semptomatik (vajinal kanama ,ağrı şikayeti) olan hastalarda, endometrial patoloji ve endometrium kanseri görülme olasılığı asemptomatik hastalara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu.

Postmenapozal kadınlarda endometrial karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitivite ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 11,1 mm olarak saptanmıştır.

Asemptomatik hastalarda endometrium 11 mm ve üstünü kalınlık artışı olarak değerlendirdik ve ek > 11 mm üzerinde endometrium kanseri oranı %3.1 olarak bulundu ve ek < 11 mm 1 hastada endometrium kanseri bulundu. Endometrium kanser riski ek < 11 mm son derece düşük olduğu için biyopsiye gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Semptomatik hastalarda ek > 4 mm değerini kalınlık artışı olarak değerlendirdik. Ek < 4 mm endometrium kanserli hasta sayısı 4 olup oranı % 1.1 olarak bulundu. Ek > 4 mm endometrium kanseri oranı % 15,7 olarak bulundu.4 mm kesme değeri anlamlı bulundu. Ek >4 mm üzerinde biyopsi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ek <4 mm ve altında endometrium kanser oranının düşük olmasına rağmen hastanın şikayeti olması nedeni ile kanserlerin gözden kaçmaması için hastanın jinekolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Endometriyal polip tanısı alan postmenapozal olgular hastanın yaşı, menopoz durumu, semptomu ve klinik risk faktörleri dikkate alınarak fokal patolojiler gözden kaçırılmadan tedavi planı kişiselleştirilerek planlanmalıdır.

Postmenopozal endometrial kalınlık artışı olan hastalarda anormal uterin kanama endometrial patolojiler açısından uyarıcı bir semptomdur. Semptomu olan hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Endometrial biyopsi sınır belirlenmesinin atrofi zemininde de gelişebilecek endometrium kanserlerinden dolayı kararı zor olacaktır.Halen daha biyopsi için endometrium sınırı klinisyen insiyatifine bırakılmıştır.Bu konuyla ilgili konsensus sağlanamamıştır.Endometrial biyopsi alınan postmenapozal hastaların ileriye dönük takiplerinin yapılması uzun vadede daha kıymetli olacaktır.

9.KAYNAKLAR

1. Spencer, C., M.J.B.A.I.J.o.O. Whitehead, and Gynaecology, *Endometrial assessment re-visited*. 1999. **106**(7): p. 623-632.
2. Gupta, J.K., et al., *Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002. **81**(9): p. 799-816.
3. Murdock, T.A., et al., *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach*. 2018: Springer.
4. *in 2020 Surveillance of suspected cancer: recognition and referral (NICE guideline NG12)*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2020.: London.

5. ACOG Committee Opinion No. 734: *The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(5): p. e124-e129.
6. Stachowiak, G., et al., *2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings*. Ginekol Pol, 2016. **87**(12): p. 787-792.
7. Trimble, C.L., et al., *Management of endometrial precancers*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1160-75.
8. KAPLAN, Z.A.O., et al., *Hastanemize Başvuran Postmenopozal Uterin Kanamalı Hastaların Değerlendirilmesi*. **17**(3): p. 450-452.
9. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. Jama, 1998. **280**(17): p. 1510-7.
10. Timmermans, A., et al., *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(1): p. 160-167.
11. Gull, B., et al., *Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(2): p. 401-8.
12. Smith-Bindman, R., E. Weiss, and V. Feldstein, *How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(5): p. 558-65.
13. Ramanah, R., et al., *Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments*. Int Urogynecol J, 2012. **23**(11): p. 1483-94.
14. DeLancey, J.O., *Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(6 Pt 1): p. 1717-24; discussion 1724-8.
15. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J.J.C. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. 1985. **56**(2): p. 403-412.
16. Salim, S., et al., *Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature*. J Minim Invasive Gynecol, 2011. **18**(5): p. 569-81.
17. Van Bogaert, L.J., *Clinicopathologic findings in endometrial polyps*. Obstet Gynecol, 1988. **71**(5): p. 771-3.
18. Epstein, E., et al., *Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(12): p. 1131-6.

19. Davis, V.J., C.D. Dizon, and C.F. Minuk, *Rare cause of vaginal bleeding in early puberty*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2005. **18**(2): p. 113-5.
20. Kim, K.-R., et al., *A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium*. 2004. **28**(8): p. 1057-1062.
21. Ben-Arie, A., et al., *The malignant potential of endometrial polyps*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **115**(2): p. 206-10.
22. Ferrazzi, E., et al., *How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(3): p. 235.e1-6.
23. Lee, S.C., et al., *The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(5): p. 1197-205.
24. Munro, M.G., H.O. Critchley, and I.S. Fraser, *The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years*. Fertil Steril, 2011. **95**(7): p. 2204-8, 2208.e1-3.
25. Kim, K.R., et al., *A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(8): p. 1057-62.
26. Robboy, S.J., *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. 2009: Elsevier Health Sciences.
27. Salazar, C.A., K. Isaacson, and S. Morris, *A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017. **29**(4): p. 249-256.
28. Asherman, J.G., *Traumatic intra-uterine adhesions*. J Obstet Gynaecol Br Emp, 1950. **57**(6): p. 892-6.
29. Diedrich, J.T., et al., *Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(1): p. 50.e1-8.
30. Ylikorkala, O., A. Kauppila, and M. Siljander, *Anti-prostaglandin therapy in prevention of side-effects of intrauterine contraceptive devices*. Lancet, 1978. **2**(8086): p. 393-5.
31. Owings, R.A. and C.M. Quick, *Endometrial intraepithelial neoplasia*. Arch Pathol Lab Med, 2014. **138**(4): p. 484-91.
32. Emons, G., et al., *New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. **75**(2): p. 135-136.
33. Sobczuk, K. and A.J.P.m.M.r. Sobczuk, *New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications*. 2017. **16**(3): p. 107.
34. Kandoth, C., et al., *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. Nature, 2013. **497**(7447): p. 67-73.
35. Mutter, G.L., *Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group*. Gynecol Oncol, 2000. **76**(3): p. 287-90.
36. Mutter, G.L., et al., *Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry*. J Pathol, 2000. **190**(4): p. 462-9.
37. Kane, S.E. and J.L. Hecht, *Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution*. Int J Gynecol Pathol, 2012. **31**(2): p. 160-165.
38. Baak, J.P., et al., *Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(7): p. 930-5.

39. Mutter, G.L., et al., *Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(2): p. 103-14.
40. Lacey, J.V., Jr., et al., *Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies*. Cancer, 2008. **113**(8): p. 2073-81.
41. Reed, S.D., et al., *Incidence of endometrial hyperplasia*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(6): p. 678.e1-6.
42. Lacey, J.V., Jr., et al., *Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan*. Int J Cancer, 2012. **131**(8): p. 1921-9.
43. Chandra, V., et al., *Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia*. J Gynecol Oncol, 2016. **27**(1): p. e8.
44. Semere, L.G., et al., *Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 21-28.
45. Baak, J.P. and G.L. Mutter, *EIN and WHO94*. J Clin Pathol, 2005. **58**(1): p. 1-6.
46. *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial*. Jama, 1996. **275**(5): p. 370-5.
47. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer, 1985. **56**(2): p. 403-12.
48. Reed, S.D., et al., *Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 365-373.
49. Travaglino, A., et al., *Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria*. Histopathology, 2019. **74**(5): p. 676-687.
50. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
51. Cote, M.L., et al., *The Growing Burden of Endometrial Cancer: A Major Racial Disparity Affecting Black Women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. **24**(9): p. 1407-15.
52. Soliman, P.T., et al., *Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(3): p. 575-80.
53. Schmeler, K.M., et al., *Endometrial cancer in young, normal-weight women*. Gynecol Oncol, 2005. **99**(2): p. 388-92.
54. Benedet, J.L., et al., *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology*. Int J Gynaecol Obstet, 2000. **70**(2): p. 209-62.
55. Shorter, E., *Women's bodies: a social history of women's encounter with health, ill-health, and medicine*. 2017: Routledge.
56. Setiawan, V.W., et al., *Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?* J Clin Oncol, 2013. **31**(20): p. 2607-18.
57. Gredmark, T., et al., *Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium*. Gynecol Oncol, 1999. **72**(2): p. 138-42.
58. Legro, R.S., et al., *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4565-92.

59. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2018. **110**(3): p. 364-379.
60. Myung, S.K., et al., *Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis*. Bjog, 2009. **116**(13): p. 1697-705.
61. Furberg, A.S. and I. Thune, *Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort*. Int J Cancer, 2003. **104**(6): p. 669-76.
62. Noto, H., et al., *Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan*. J Diabetes Complications, 2010. **24**(5): p. 345-53.
63. Husby, A., J. Wohlfahrt, and M. Melbye, *Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study*. Bmj, 2019. **366**: p. l4693.
64. Cullins, V.E., *Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate*. J Reprod Med, 1996. **41**(5 Suppl): p. 428-33.
65. Kaunitz, A.M., *Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer*. J Reprod Med, 1996. **41**(5 Suppl): p. 419-27.
66. Taffe, J.R. and L. Dennerstein, *Menstrual patterns leading to the final menstrual period*. Menopause, 2002. **9**(1): p. 32-40.
67. Miro, F., et al., *Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopausal transition: the FREEDOM Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(10): p. 4910-5.
68. Freeman, E.W., et al., *Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause*. Fertil Steril, 2005. **83**(2): p. 383-92.
69. Burger, H.G., *Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications*. Menopause Int, 2011. **17**(4): p. 153-4.
70. Sherman, B.M. and S.G. Korenman, *Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life*. J Clin Invest, 1975. **55**(4): p. 699-706.
71. Woods, N.F. and E.S. Mitchell, *Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives*. Am J Med, 2005. **118 Suppl 12B**: p. 14-24.
72. *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12 Pt 1): p. 1003-13.
73. Randolph, J.F., Jr., et al., *Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(3): p. 746-54.
74. Harlow, S.D., et al., *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1159-68.
75. Coulam, C.B., S.C. Adamson, and J.F. Annegers, *Incidence of premature ovarian failure*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(4): p. 604-6.
76. Cowchock, F.S., J.L. McCabe, and B.B. Montgomery, *Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome)*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **158**(1): p. 118-9.
77. Hee, J., et al., *Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone*. Maturitas, 1993. **18**(1): p. 9-20.
78. Portman, D.J. and M.L. Gass, *Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of*

- Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause*, 2014. **21**(10): p. 1063-8.
79. Spencer, J.K. and R.S. Adler, *Utility of portable ultrasound in a community in Ghana*. *J Ultrasound Med*, 2008. **27**(12): p. 1735-43.
 80. Stachowiak, G., et al., *2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings*. 2016. **87**(12): p. 787-792.
 81. Baran, J.M. and J.G. Webster, *Design of low-cost portable ultrasound systems: review*. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009. **2009**: p. 792-5.
 82. *AIUM practice guideline for the performance of pelvic ultrasound examinations*. *J Ultrasound Med*, 2010. **29**(1): p. 166-72.
 83. Benacerraf, B.R., et al., *Width of the normal uterine cavity in premenopausal women and effect of parity*. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 305-310.
 84. Karlsson, B., et al., *Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study*. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. **172**(5): p. 1488-94.
 85. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. 1998. **280**(17): p. 1510-1517.
 86. Timmermans, A., et al., *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. 2010. **116**(1): p. 160-167.
 87. Tabor, A., H.C. Watt, and N.J. Wald, *Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(4): p. 663-70.
 88. Breijer, M.C., et al., *Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **40**(6): p. 621-9.
 89. Debby, A., et al., *Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis*. *Maturitas*, 2006. **55**(4): p. 334-7.
 90. Goldstein, S.R., *Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole*. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(5 Pt 1): p. 738-40.
 91. Schmidt, T., et al., *Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause*. *Maturitas*, 2005. **50**(3): p. 177-81.
 92. Zalel, Y., et al., *Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women*. *J Ultrasound Med*, 1996. **15**(7): p. 513-5.
 93. Pardo, J., et al., *Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1994. **4**(3): p. 224-6.
 94. Fisher, B., et al., *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(18): p. 1371-88.
 95. Fisher, B., et al., *Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(22): p. 1652-62.
 96. Holbert, T.R., *Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. **176**(6): p. 1334-8; discussion 1338-9.
 97. Goldstein, R.B., et al., *Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement*. *J Ultrasound Med*, 2001. **20**(10): p. 1025-36.

98. Wang, J., et al., *Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(1): p. 120-5.
99. Dijkhuizen, F.P., et al., *The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities*. Obstet Gynecol, 1996. **87**(3): p. 345-9.
100. Breitkopf, D.M., R.A. Frederickson, and R.R. Snyder, *Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women*. Obstet Gynecol, 2004. **104**(1): p. 120-5.
101. Goldstein, S.R., et al., *Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 102-8.
102. Mihm, L.M., et al., *The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(5): p. 858-60.
103. Kamel, H.S., A.M. Darwish, and S.A. Mohamed, *Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(1): p. 60-4.
104. Krampl, E., et al., *Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(7): p. 616-22.
105. van Dongen, H., et al., *A randomised comparison of vaginoscopic office hysteroscopy and saline infusion sonography: a patient compliance study*. Bjog, 2008. **115**(10): p. 1232-7.
106. Rogerson, L., et al., *A comparison of outpatient hysteroscopy with saline infusion hysterosonography*. Bjog, 2002. **109**(7): p. 800-4.
107. Deckardt, R., et al., *Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2002. **9**(3): p. 277-82.
108. Gimpelson, R.J. and H.O. Rappold, *A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **158**(3 Pt 1): p. 489-92.
109. Kurjak, A., et al., *Transvaginal color Doppler imaging*. J Clin Ultrasound, 1990. **18**(4): p. 227-34.
110. Dillon, E.H., et al., *Endovaginal US and Doppler findings after first-trimester abortion*. Radiology, 1993. **186**(1): p. 87-91.
111. Wu, Y.C., et al., *Power Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2000. **79**(2): p. 181-6.
112. Lim, P.S., et al., *The endometrium on routine contrast-enhanced CT in asymptomatic postmenopausal women: avoiding errors in interpretation*. Clin Imaging, 2002. **26**(5): p. 325-9.
113. Langer, J.E., et al., *Imaging of the female pelvis through the life cycle*. Radiographics, 2012. **32**(6): p. 1575-97.
114. Grimes, D.A., *Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal*. Am J Obstet Gynecol, 1982. **142**(1): p. 1-6.
115. Dijkhuizen, F.P., et al., *The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis*. Cancer, 2000. **89**(8): p. 1765-72.
116. Sierecki, A.R., et al., *Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy*. J Reprod Med, 2008. **53**(10): p. 760-4.

117. McQueen, D.B., L.A. Bernardi, and M.D. Stephenson, *Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise*. Fertil Steril, 2014. **101**(4): p. 1026-30.
118. Cooper, J.M. and M.L. Erickson, *Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 235-44.
119. Epplein, M., et al., *Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history*. Am J Epidemiol, 2008. **168**(6): p. 563-70; discussion 571-6.
120. Post, C.C.B., et al., *Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(9): p. 1212-1220.
121. James, A.H., M.V. Ragni, and V.J. Picozzi, *Bleeding disorders in premenopausal women: (another) public health crisis for hematology?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: p. 474-85.
122. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. Obstet Gynecol, 2009. **113**(5): p. 1180-1189.
123. Güney, M., B. Oral, and T. Mungan, *Intrauterine lidocaine plus buccal misoprostol in the endometrial biopsy*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **97**(2): p. 125-8.
124. Dogan, E., et al., *Anesthetic effect of intrauterine lidocaine plus naproxen sodium in endometrial biopsy*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(2): p. 347-51.
125. Trolice, M.P., C. Fishburne, Jr., and S. McGrady, *Anesthetic efficacy of intrauterine lidocaine for endometrial biopsy: a randomized double-masked trial*. Obstet Gynecol, 2000. **95**(3): p. 345-7.
126. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. Obstet Gynecol, 2018. **131**(6): p. e172-e189.
127. Eason, E., et al., *Antisepsis for abdominal hysterectomy: a randomised controlled trial of povidone-iodine gel*. Bjog, 2004. **111**(7): p. 695-9.
128. Gordon, S.J. and J. Westgate, *The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. **39**(1): p. 115-8.
129. Elsandabesee, D. and P. Greenwood, *The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic*. J Obstet Gynaecol, 2005. **25**(1): p. 32-4.
130. Wagaarachchi, P.T. and J. Sirisena, *Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(9): p. 793-5.
131. Suarez, R.A., et al., *Diagnostic endometrial aspiration with the Karman cannula*. J Reprod Med, 1983. **28**(1): p. 41-4.
132. Einerth, Y., *Vacuum curettage by the Vabrar method. A simple procedure for endometrial diagnosis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1982. **61**(4): p. 373-6.
133. Del Priore, G., et al., *Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer*. J Reprod Med, 2001. **46**(5): p. 439-43.
134. Critchley, H.O., et al., *Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status*. Health Technol Assess, 2004. **8**(34): p. iii-iv, 1-139.
135. Yang, G.C. and L.S. Wan, *Endometrial biopsy using the Tao Brush method. A study of 50 women in a general gynecologic practice*. J Reprod Med, 2000. **45**(2): p. 109-14.

136. Yang, G.C., L.S. Wan, and G. Del Priore, *Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing*. J Reprod Med, 2002. **47**(12): p. 1005-10.
137. van Hanegem, N., et al., *Prediction models in women with postmenopausal bleeding: a systematic review*. Womens Health (Lond), 2012. **8**(3): p. 251-62.
138. Cote, M.L., et al., *Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2)*. Cancer Causes Control, 2015. **26**(2): p. 287-296.
139. Folsom, A.R., et al., *Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study*. Cancer Res, 1989. **49**(23): p. 6828-31.
140. Abu-Abid, S., A. Szold, and J. Klausner, *Obesity and cancer*. J Med, 2002. **33**(1-4): p. 73-86.
141. Lindemann, K., et al., *Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study*. Br J Cancer, 2008. **98**(9): p. 1582-5.
142. Shoff, S.M. and P.A. Newcomb, *Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(3): p. 234-40.
143. Lucenteforte, E., et al., *Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension*. Br J Cancer, 2007. **97**(7): p. 995-8.
144. Martínez_Rubio, M.P. and J.L.J.M. Alcázar, *Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs*. 2003. **46**(1): p. 27-32.
145. Weiderpass, E., et al., *Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden)*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(2): p. 185-92.
146. Patel, V., et al., *Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women With Postmenopausal Bleeding*. Int J Gynecol Pathol, 2017. **36**(4): p. 348-355.
147. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(18): p. 1358-65.
148. Barakat, R.R., et al., *Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy*. J Clin Oncol, 2000. **18**(20): p. 3459-63.
149. *Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer*. Obstet Gynecol, 2014. **123**(6): p. 1394-1397.
150. Chelmow, D., et al., *Executive summary of the Uterine Cancer Evidence Review Conference*. 2022. **139**(4): p. 626.
151. van Hanegem, N., et al., *The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **197**: p. 147-55.
152. Günay, T.J.J.o.C. and E. Investigations, *Histeroskopik Endometrial Polip Tanılı Hastalarda Polip Lokalizasyonu ve Malignite Riski*. 2018. **9**(2): p. 95-99.
153. Van den Bosch, T., et al., *Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women*. 2015. **7**(1): p. 17.
154. BATUKAN, C., et al., *Aseptomatik Postmenopozal Kadınlarda Endometrium Kalınlığı ile Dilatasyon ve Kürtaj Sonrası Histopatolojik Sonuçların Korelasyonu*. 2007. **17**(3): p. 173-180.
155. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol, 1983. **15**(1): p. 10-7.

156. Baggish MS. İntroabdominal pelvik anatomi. İçinde: Pelvik Anatomi ve Jinekolojik Cerrahi Atlası, 3rd ed, Baggish MS, Karam MM (Eds), Saunders Elsevier, St. Louis 2011. s.179.

157. George I. Mutter Jaime Pratt. Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2014; 290-295



