

**TC.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 2006-2011
YILLARI ARASINDA GERÇEKLEŞEN ENDOMETRİAL
ÖRNEKLEMELERİN ENDİKASYONLARI, HİSTOPATOLOJİK
DAĞILIMLARI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TÜNAY EFETÜRK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HALDUN GÜNER**

**ANKARA
ARALIK-2011**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Endometrial Siklus	4
2.2 Terminoloji	9
2.3 Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı	13
2.4 Endometrial Örnekleme Endikasyonları	18
2.5 Endometrial Örnekleme Yöntemleri	24
2.6 Endometrial Histopatoloji	28
2.7 Endometrial Patolojileri Saptamada Yardımcı Unsurlar	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 Hasta Seçimi	42
3.2 İstatistiki İncelemeler	44
4. BULGULAR	46
4.1 Premenopozal Hastalar	46
4.2 Postmenopozal Hastalar	56
4.3 Tamoksifen Kullanan Hastalar	64
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	89
7. TÜRKÇE ÖZET	92

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	94
9. KAYNAKLAR	96

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm değerli hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M Anıl Onan ve tez danışmanım Prof. Dr. Haldun Güner'e, tezin analitik kısmında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Erdem'e teşekkür ederim.

Geçtiğimiz zorlu süreçte manevi destekleri paha biçilmez olan eşkıdemlilerim ve dostlarım Dr. Ayşen Yücetürk, Dr. Şebnem Özgür ve Dr. Funda Korkmaz'a minnetimi arz ederim.

Yaşamın her döneminde yanımda bulunan, desteklerini daima hissettiren ve “düştüğüm zaman tekrar ayağa kalkmam gerektiğini” öğütleyen canım annem Emine Efetürk'e ve babam Hüseyin Efetürk'e; hem iyi günümde hem de kötü günümde sevgilerini hiç eksik etmeyen kardeşlerime; beni her zaman daha iyisini yapabileceğime dair ikna etmeye çalışan arkadaşım, eşim Op. Dr. Ömer Arda Çetinkaya'ya sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Tünay Efetürk,

26 Aralık 2011

KISALTMALAR

FSH:	Folikül Stimüle edici Hormon
LH:	Luteinizan Hormon
HRT:	Hormon replasman tedavisi
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
AUK:	Anormal Uterin Kanama
DUK:	Disfonksiyonel Uterin Kanama
D&C:	Dilatasyon ve Küretaj
TvUSG:	Transvajinal Ultrasonografi
Sis:	Salin İnfüzyon Sonografi
H/S:	Histeroskopi
Dx H/S:	Diagnostik (tanısal) Histeroskopi
FIGO:	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti)
ACOG:	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği
NICE:	National Institute of Clinical Excellence

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1.	Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı.....	14
Tablo 2.	Yaş Gruplarına Göre Anormal Uterin Kanamanın Ayırıcı Tanısı.....	16
Tablo 3.	Endometriumu Değerlendirme Yöntemleri.....	25
Tablo 4.	Premenopozal Hastaların Demografik Özellikleri.....	47
Tablo 5.	Premenopozal Endometrium Kanserlerinin Bazı Özellikleri.....	49
Tablo 6.	Premenopozal Endometrium Kanserlerinin Diğer Özellikleri.....	49
Tablo 7.	Premenopozal Kadınlarda Endometrial Patolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.....	51
Tablo 8.	Premenopozal Kadınlarda Yaş Gruplarına Göre Histopatoloji Dağılımı.....	53
Tablo 9.	Premenopozal Kadınların Yaş Gruplarına Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.....	55
Tablo 10.	Premenopozal Yaş Grubunda Karıştırıcı Faktörlerin Endometrial Hiperplazi ve Karsinom Üzerindeki Etkileri.....	56
Tablo 11.	Postmenopozal Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ve Yapılan İşlemler.....	57
Tablo 12.	Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda Poliplerin Histolojik Dağılımları.....	59
Tablo 13.	Postmenopozal Kadınların Semptomatik Olup Olmadıklarına Göre Histopatolojik Sonuçları.....	60
Tablo 14.	Endometrium Kanseri Saptanan Asemptomatik Postmenopozal Hastaların Bazı Demografik Verileri.....	61

Tablo 15.	Endometrium Kanseri Saptanan Asemptomatik Postmenopozal Hastaların Bazı Özellikleri.....	61
Tablo 16.	Endometrial Karsinom Saptanan Asemptomatik Postmenopozal Hastaların Preoperative ve Postoperative Histopatolojileri.....	62
Tablo 17.	Postmenopozal Grupta Saptanan Endometrial Histopatolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.....	63
Tablo 18.	Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Örnekleme İşlemleri ve Elde Edilen Histolojik Sonuçların Dağılımı.....	65
Tablo 19.	Tamoksifen Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Ortalama Endometrial Kalınlıklarının Karşılaştırılması.....	66
Tablo 20.	Asemptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılarının Endometrial Kalınlık Karşılaştırması.....	67
Tablo 21.	Asemptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılardan Elde Edilen Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması.....	68
Tablo 22.	Tamoksifen Kullanan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların Histopatolojik Dağılımı.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Premenopozal Kadınlarda Endometrial Kalınlık ROC Eğrisi.....	52
Şekil 2.	Premenopozal Kadınlarda Premalignite/Malignite Açısından Sınır Yaş ROC Eğrisi.....	54
Şekil 3.	Postmenopozal Dönemde Yapılan Endometrial Örneklemelerin Histopatolojik Sonuçlarının Dağılımı.....	58
Şekil 4.	Postmenopozal Kadınlarda Endometrial Kalınlık ROC Eğrisi.....	64

1. GİRİŞ

Endometrial örnekleme jinekoloji kliniklerinde en sık yapılan girişimlerden birisidir(1). Histopatolojik tanı elde etmek amacıyla yapıldığı gibi terapötik amaçlarla da yapılmaktadır. Endikasyonu ne olursa olsun, temel hedef hastaların endometrial patolojilere göre triajının sağlanması ve her hastaya özgü uygun tedavi ve takip şemasını oluşturmaktır.

Jinekoloji kliniklerine başvuran kadınlar hem premenopozal dönemde hem de postmenopozal dönemde, başlıca anormal uterin kanama yakınmasıyla karşımıza çıkmaktadır (2). Non-obstetrik anormal uterin kanamanın en zorlayıcı noktası medikal tedavi alması gereken hastaları, cerrahi tedavi alması gereken hastalardan ayırmak ve bu süreçte malignansiyle seyredebilecek tabloları gözden kaçırmamaktır. Ancak premalignite veya malignite olasılığını ekarte edebilmek adına, aşırı tanısal girişimlerden de kaçınılmalıdır. İşte bu süreçte, hastaların uygun biçimde seçilebilmesi ve bu seçilmiş vakalara en uygun yaklaşımlarda bulunabilmek için çeşitli yardımcı kriterler ve uygulamalar geliştirilmiştir.

Transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ile endometriumun değerlendirilmesi, endometrial patolojilerin saptanmasında yeni bir dönüm noktası oluşturduğu gibi, halen günümüzde jinekolojik malignitelerin saptanmasında noninvazif bir yöntem olarak önemli yer tutmaktadır (3). Özellikle de endometrial kalınlık artışı malignite şüphesi uyandırmaktadır. Yapılan metaanalizlere göre postmenopozal dönemde, endometrial kalınlığın 4-5mm üzerinde olduğu olgularda yapılan endometrial örneklemeler endometrium malignitelerin %96'sını

tanımlayabilir (4). Anormal uterin kanamayla başvuran premenopozal kadınlarda ise 8mm'nin üzerindeki endometrial kalınlıkların premalign veya malign endometrial değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünölmekle birlikte (5,6) henüz bu konuda konsensusa varılamamıştır ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Endometrium kanseri insidansı günümüzde artmakla birlikte, kadın genital sisteminin en sık görölen kanserini temsil etmektedir (7, 8). Endometrium kanserini %70-80 oranında menopozal kadınlarda görölüyor. Artan yaşla birlikte endometrial hiperplazi ve endometrium kanserinin arttığına göre geç reproduktif çağdaki ve menopozal dönemde kanamayla başvuran kadınlara özellikle dikkat etmek gerekiyor. Ancak 40'lı yaşlarda olan veya asemptomatik menopozal hastalarda da endometrial malignansilerin olabileceği biliniyor. Premenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi oranı %2-7 arasında değişirken, ≤ 40 yaş kadınlarda endometrium kanserinin prevalansı %2,9-14,4 arasında bildiriliyor (9-11). Hastaların semptomları, klinik bulguları, radyolojik görüntöleme, özgeçmiş ve soygeçmişleri göz önünde bulundurularak, endometrial örnekleme için yaş sınırları çeşitli dernekler tarafından rehberler halinde sunulmuştur (12, 13). Farklı merkezler de farklı yaş sınırlarını baz alarak endometrial örnekleme yapmaktadırlar.

Anormal uterin kanamayla gelen hastanın değerlendirilmesinde yıllar boyunca altın standart olarak anılan dilatasyon ve küretaj (D&C), uterin kavitenin tümünü örneklemediği (körlemesine yapılan bir prosedür), böylece fokal

lezyonların atlanmasına neden olduğu, komplikasyon oranının da yüksek olabildiği gerekçesiyle, histeroskopi gibi başka yöntemlere yerini bırakmaya başlamış görünüyor (14). Daha az invazif ve “ofis” şartlarında yapılabilen yöntemlerin hangi grup hastaya? ne zaman? ve nasıl? yapılması gerektiği konusunda ortak fikirlere ihtiyacımız vardır.

Endometrium kanseri için tarama yöntemlerinin geliştirilmeye çalışıldığı ancak hala sensitivitesi ve spesifitesi yeterince yüksek, maliyet-efektivite analiz sınavını geçebilmiş bir yöntemin keşfedilmediği bu çağda, jinekoloji kliniklerine rutin kontrole başvuran asemptomatik kadınlar, tabloyu daha da çıkmaza sürüklemektedir. Bu hasta grubunda yapılan değerlendirmeler endometrial patolojilerden şüphelenmemize neden olabiliyor (15).

Bu çalışmanın amacı farklı klinik tablolarla başvuran, farklı yaş gruplarındaki kadınlara yapılan endometrial örnekleme yöntemleriyle elde edilen histopatolojik sonuçları sunmak ve bu sonuçları yaş gruplarına, semptomatik olup olmadıklarına ve TvUSG endometrial kalınlıklarına göre karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Endometriumu, çeşitli patolojilerini değerlendirmek ve özellikle malignansilerini ekarte edebilmek için farklı tanısal teknikler ve yönetim kılavuzları geliştirilmiştir. Bu gelişmeleri en iyi biçimde takip edebilmek ve azami düzeyde yararlanabilmek için endometrial siklusun patofizyolojisini, histopatolojisini benimsemek ve elde ettiğimiz bulguları anlamlandırmak üzere klinik tabloya hakim olmak gerekir. Overyan steroid hormonlarına en duyarlı doku olan endometrium, overyan siklusun dengeli sinyaller kaskadının sağladığı endokrinolojik iletişim sonucunda normal fizyolojik döngüsünü tamamlayabilmektedir. Bu karmaşık nöroendokrinolojik iletişimin ürünü olan menstruel siklus, kişiden kişiye farklılık göstermektedir ve her kadının siklik kanama düzeneği kendine hastır. Bu nedenle kadınlar, tecrübe ettikleri bu özgün düzenlerinde normalden sapmaları kolayca algılayabilirler. Jinekoloji pratiğinde en sık karşılaşılan sorunlardan biri anormal uterin kanama olduğuna göre “normal uterin kanama’yı çok iyi tanımlayabilmek gerekir.

2.1 Endometrial Siklus:

Endometrium, overyen steroid hormonlara paralel olarak, olası bir embriyonun implantasyona hazırlanmak üzere değişim gösterir. 1950’de Noyes, Hertig ve Rock, yetişkin kadın endometriumundaki siklik histolojik değişiklikleri tanımlamıştır (16). Endometriumun endokrin, parakrin ve otokrin yanıtını hem endometrial bezlerde, hem de onları çevreleyen stromasında ve kanlanması

sağlayan spiral arteriollerde görebiliriz. Bu dokular temelde östrojen ve projesteron etkisiyle proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon (menstruasyon ile sonlanır) ve rejenerasyon süreçlerinden geçmektedir. Endometriumun yüzeyel üçte birlik kısmı her siklusta proliferatör olup, gebeliğin olmadığı durumlarda yıkıma uğrayan *desidua fonksiyonalis* olarak tanımlanan bölgesini oluşturur. Bu “işlevsel” tabaka, derinde yerleşik ara bölgeden (stratum spongiosum) ve yüzeyel bir zondan (stratum kompaktum) meydana gelmektedir. En derinde ve myometriuma komşu bölge olan *desidua basalis* ise, belirgin aylık proliferasyona uğramamakla birlikte, menstruel yıkımdan sonraki rejenerasyona katılır (17).

Endometriumda meydana gelen kompleks olayları sadeleştirmek üzere endometrial siklusu, overyan siklustaki folliküler faza tekabül eden *proliferatif* faz, ve luteal faza korele olan *sekretuar* faz olarak inceleyebiliriz (18). Proliferatif faz menstruel yıkımdan ovulasyona kadar geçen süreci kapsar. Vajinal kanamanın ilk günü siklusun birinci günü olarak tanımlanır. Proliferatif fazın başında endometrium ince olarak gözlenmektedir (1-2mm). Dolaşımdaki artan östrojen seviyelerine yanıt olarak *desidua fonksiyonaliste* progresif mitotik gelişim görülmektedir. Ön planda olan bulgu ise kısa, dar lümenli ve düz yapıdaki endometrial bezlerin, daha uzun ve kıvrımlı yapılar haline gelmesidir. Histolojik olarak bakıldığında proliferatif fazın başında görülen düşük kolumnar epitel, ovulasyona yakın dönemde multipl mitotik hücre ihtiva eden yalancı çok katlı kolumnar epitele (psödostratifiye) dönüşmektedir. Bu aşamada stroma yoğun olup, az sayıda vasküler yapı barındırmaktadır (19). Ovulasyona meydana gelene dek endometrium östrojenin etkisi altında 3-5 kat kalınlaşır.

Ovulasyon (tipik bir 28 günlük menstrual siklusta 14. güne denk gelir) meydana geldikten 48-72 saat sonra, artarak hakimiyet kuran progesteron, endometriumda etkisini göstermeye başlar. Sekretuar faz ovulasyondan menstruasyona kadar geçen süreci kapsar. Proliferatif fazın aksine, östrojenin oluşturduğu etkilere ek olarak progesteronun etkileri de görülmektedir. Histolojik açıdan karakteristik özellikler arasında; endometrial glandlarda belirgin glikojen içerikli subnükleer vakuoller, sonrasında glandüler lümende eozinofilik apokrin salgıların gözlenmesi (siklusun 19-20. günleri), ödemli stroma (yaklaşık 21. gün), spiral arteriollerde belirginleşme, uzama ve kıvrımlaşma (geç sekretuar faz), perivasküler stromada eozinofilik boyanma (24. gün) sayılabilir (20).

Postovulatar 6-7. günde endometrial bezlerin sekretuar aktivitesi maksimaldir ve endometrium blastokistin implantasyonua hazırdır. Gebeliğin oluşmadığı bir siklusta corpus luteumun yıkımı (luteolizis) önce östrojen, ardından progesteron seviyelerinde düşüşe neden olur. Bu iki steroid hormonun desteğinin aniden çekilmesi glandüler sekresyonun sonlanmasına, spiral arteriollerin episodik konstriksiyonuyla meydana gelecek iskeminin desidua fonksiyonaltı otolizisin oluşmasını tetikler. Sonuçta endometriumun yüzeyel tabakasında düzensiz, çok odaklı dejenerasyon (otoliz ve iskemiye sekonder nekrotik alanlar) ve dökülme meydana gelir. Bu süreçte çok sayıda proteolitik enzim, inflamatuvar medyatör ve prostaglandinler aktif rol oynar. Endometriumun involüsyonundan sonra siklus yeniden başlar ve rejeneratif sürece devam eder.

Adölesanlarda, menarşı takiben ilk 2 yılda siklusların çoğu anovulatuardır. Bu dönemde anovulasyon, ovaryen östrojenin luteinizan hormon (LH) üzerinde pozitif feedback etkisinin henüz gelişmiş olmaması, ovulasyonu sağlayan LH tetüğünün çekilmemesinden kaynaklanır. Hipotalamo-hipofizier-ovaryan aksın immatüritesine rağmen adölesan kızlarda menstrual siklus göreceli düzenli olup, 21-42 gün arayla meydana gelmektedir (21, 22). Menstruel kanamanın ortalama süresi 4.7 gün olup, kızların %89'unda 7 gün devam etmektedir. Her sikluste kanama miktarı 35mL olarak saptanmıştır. Menstruel akıntı temelde yıkılmış endometrial doku artığıdır. Siklus başına 80mL'den fazla kan kaybının süregelmesi anemi ile sonuçlanır (23). Menarştan sonraki ilk iki yılı geçmiş adölesanlarda- hasta hala anovulatuvar olsa dahi- 21 günden kısa süren, 42 günden uzun süren sikluslar, ya da 7 günden uzun süren kanamalar anormal olarak kabul edilir (20).

Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın olgunlaşmasıyla, reproduktif çağa geçen kadınların menstrual siklus aralıkları 21-35 gün arasında, genelde 7 günden kısa süreli ve siklus başına ortalama 35mL kan kaybıyla seyreder (23). Menstruel akıntının içeriği kanamanın gününe göre değişmekle birlikte, %50'nin üzerinde kan içerir. Geriye kalanı ise serum, servikovajinal sıvı ve doku yıkım ürünlerinden oluşan bir süspansiyonu ihtiva eder (24). Reproduktif dönemde düzensiz kanamaların çoğu hormonal sebeplerden kaynaklanır, ancak obstetrik nedenler mutlaka akılda tutulmalıdır.

Ortalama 400-500 siklus geçiren kadın perimenopozal öneme yaklaşır. Menopoz retrospektif bir tanım olup, son adet kanamasından 12 aylık bir amenore süresinin geçmesiyle adlandırılır. Menstruasyonun tamamlandığı yaş ortalaması 51 olup, genetik faktörlerce belirlenmektedir. Overlere toksik etkinliğı olan ajanlara maruz kalanlarda (pelvik radyasyon, bazı kemoterapötik ilaçlar, sigara kullanımı gibi) overyan cerrahi geçirenlerde, veya overlerin korunduğı histerektomi vakalarında menopoz yaşının daha erken olması beklenir (25, 26). Menopoza geçiş öneminde hipotalamo-hipofizier aks sağıamlılığını korur, ancak overyan folliküllerin programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) bağılı hızlıca tükenmesinden kaynaklanan overyan yetmezlik hali, over kaynaklı negatif feedback mekanizmalarının ortadan kalkmasına ve folikül stimüle edici hormonun (FSH) pulsatilitesinin artmasına neden olur.

Menopoza geçiş önemi (geç reproduktif önem), artmış FSH seviyeleri, değışken siklus uzunlukları ve anovulasyon ile karakterizedir. Perimenopozal ve postmenopozal süreçte izlenen patofizyolojik sonuçlar, overyan progesteron sentezinin yokluğu ve endojen östrojenlerin endometrium üzerindeki proliferatif etkilerinden kaynaklanmaktadır.

2.2 Terminoloji

Reprodüktif çağda jinekoloji kliniklerine olan başvuruların üçte biri anormal uterin kanamalardan ibarettir. Bu başvuruların çoğu menarştan sonraki dönemde olan kızlardan veya perimenopozal kadınlardan oluşmaktadır (27, 28). Adet düzensizliği şikayetinin tariflenmesinde kullanılan terminolojinin, homojen popülasyonların klingini ve etyolojisini sınıflandırabilmesi şart olduğundan, kullanılan terimler zaman içinde bazı değişikliklere uğramıştır (29, 30). Jinekologlar tarafından “adet düzensizliğini” tarif etmek için yaygınca kullanılan sınıflandırıcı tanımlamalar aşağıdaki gibidir:

Menoraji: Düzenli aralıklarla uzamış aşırı kanama.

Metroraji: Düzensiz aralıklarla normal miktarda vajinal kanama. Süresi uzamış olabilir veya olmayabilir.

Menometroraji: Düzensiz aralıklarla, uzamış aşırı vajinal kanama.

Hipermenore: Düzenli aralıklarla, normal süreyle devam eden aşırı vajinal kanama.

Hipomenore: Düzenli aralıklarla gelen, süresi normal veya azalmış olan, normalden az miktarda olan vajinal kanama.

Oligomenore: Düzensiz veya seyrek gelen, değişken süreli, az miktarda vajinal kanama. 35 günü aşan aralarla gelişen menstrual kanamalardır.

Amenore: 90 gün veya üç siklus boyunca menstrual kanamanın yokluğu.

Postkoital kanama: Menstrual siklusun fazından bağımsız olarak vajinal cinsel ilişkiden sonraki ilk 24 saat içinde gözlenen lekelenme tarzında vajinal kanama. Genellikle serviks uteriye ait bir patolojiyi düşündürür.

İntermenstruel kanama: Düzenli menstrual kanamalar arasında herhangi bir zamanda gerçekleşebilen vajinal kanama. Metroraji ile eş anlamlı olarak kullanılır.

Postmenopozal kanama: Son menstruasyondan bir yıl veya sonrasında görülen vajinal kanama.

Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) ise, spesifik veya organik patolojilere rastlanmayan anormal uterin kanamaları tarif eder. Diğer etyolojilerin (gebeliğe bağlı, enfeksiyöz, neoplastik, sistemik hastalıklar, hematolojik diskraziler, gonadal olmayan endokrinopatiler, lokal servikal, vulvar veya vajinal kanamalar gibi) ekartasyonu ile tanı konulur. Olguların çoğunda adet düzensizliği anovulasyon zemininde gerçekleşir (12). Disfonksiyonel uterin kanamalar kendi aralarında farklı hormonal mekanizmaya göre ayrılırlar:

Östrojen çekilme kanaması: Siklusun ortasında, ovulasyonun hemen öncesinde gerçekleşen rölatif östrojen düşüşüne bağlı olarak görülen lekelenme tarzındaki kanamalara örnektir. Ekzojen östrojen alanlarda ilacın kesilmesi veya reproduktif çağda bilateral ooforektominin yapılması, östrojenin aniden düşmesine ve östrojen çekilme kanamasına neden olacaktır.

Progesteron çekilme kanaması: Önceden östrojenin etkisine maruz kalmış endometriuma, progesteronun verilmesi ve sonrasında progesteronun kesilmesi sonucunda meydana gelir. Sekretuar fazda korpus luteumun cerrahi olarak

ıkarılması, luteal faz yetmezliğinde veya bir projestin preparatının verilmesi ve sonrasında kesilmesi halinde meydana gelen kanamalar buna örnektir.

Östrojen kırılma kanaması: Bu grup kanamalarda en sık karşılaşılan örnek kronik anovlasyondur. Kronik süreçte karşılanmamış östrojene maruz kalan endometrium, progesteronun stabilize edici antimitotik aktivitesinden yararlanamaz, endometrium kalınlaşır ve yoğun kanama epizodlarına neden olabilir. Östrojen kırılma kanaması yalnızca anovulasyon gibi lokal östrojen düzeyinin arttığı durumlarda değil, bazen de düşük östrojenik ortamlarda meydana gelebilir. Düşük doz östrojen içeren kombine oral kontraseptiflerde de uzun süreli lekelenme tarzında vajinal kanamalar meydana gelebilir.

Progesteron kırılma kanaması: diğer kanama tiplerine göre daha az görülür. Uzun süreli ekzojen progesteronun verilmesi halinde görülen lekelenme tarzında kanamalara örnektir. Tek başına progesteron içeren oral kontraseptifler (MiniPill), uzun etki süresi olan depo projestinler (DepoProvera) veya projestin düzeyi düşük olan kombine oral kontraseptifler progesteron kırılma kanamasına neden olabilir.

Klinik yaklaşımın, tıbbi eğitimin ve klinik araştırmaların karşılaştırılmasını güçleştiren bu terminoloji kargaşasına konsensus oluşturmak üzere yeni bir sınıflandırmayı meydana getiren Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti (FIGO) Menstrual Bozukluklar Grubu, tarihi değeri olan ancak halen kullanımı yaygın olan bu terimlerin kullanılmamasını önermektedir (31).

FIGO çalışma grubu öncelikle semptomların sürelerine ve klinik yönetimlerin aciliyetine göre anormal uterin kanamayı “akut”, “kronik” ve “intermenstrual” anormal uterin kanama (AUK) olarak ayırmıştır (32). Adından da anlaşılacağı gibi *Kronik AUK*, uterus kaynaklı, miktar, düzen ve/veya süresi bakımından anormal olarak kabul edilen ve son 6 ay boyunca var olan şikayetleri tanımlar. *Akut AUK*, ağır kanama epizodu olan ve klinisyene göre, kanama miktarını sınırlandırmak için acil müdahalenin yapılması gereken tabloya denir. Akut AUK kronik AUK’nın zemininde olabileceği gibi sporadik olarak da gelişebilir. *İntermenstrual AUK*, ise FIGO grubunun “metroraji” yerine kullanılmasını önerdikleri bir tanımlama olup, iki belirgin ve beklenen menstrual kanamanın arasında herhangi bir zamanda meydana gelebilen uterin kanamaları tarif etmede kullanılır.

FIGO çalışma grubu AUK’yı etyolojiye göre sınıflandırmıştır. Bu klasifikasyon sistemi “PALM- COEIN” akronimiyle hatırlanabilir: Polip, Adenomyozis, Leiomyoma, Malignansi (görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen ve histopatolojik incelemelerde tanımlanabilen grup)- Koagülopati, Ovulatuvar bozukluklar, Endometrial bozukluklar, İyatrojenik nedenler, Sınıflandırılmayanlar (COEİN grubu görüntüleme yöntemleriyle veya yapısal histopatolojik incelemelerle tanımlanamayan gruba atfedilmiştir). Örneğin, bu sınıflamaya göre submukozal myoma uteriye bağlı kanaması olan bir birey: Po A₀ L₁(SM) M₀- C₀ O₀ E₀ I₀ N₀ olarak değerlendirilecektir. Henüz günlük pratiğimizde yer edinmemiş olan bu sınıflama sistemi, hastanın AUK’ya neden olabilecek

birden fazla etken veya sonucu bir araya getirmek amacını taşıması açısından diğer terminolojilere üstünlük sağladığı düşünülmektedir.

2.3 Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı

Anormal uterin kanama, jinekoloji pratiğinde sıkça karşılaşılan bir başvuru nedeni olduğuna göre normal uterin kanamayı iyi tanımlayabilmek gerekir. Menarştan sonraki dönemde ve perimenopozal süreçte siklus düzeni değişken olmakla birlikte 20-40 yaş kadınlarda siklusların düzenli olması beklenir. Bu yaş grubunda normal bir siklus;

- 21-35 gün arayla
- 2-7 gün süren
- <80mL kanama miktarı (siklus başına ortalama 30-40mL) olması beklenir.

Reproduktif çağda bu parametrelerin dışında kalan menstrual kanamalar anormal uterin kanama olarak nitelendirilebilir. Anormal uterin kanama (AUK) organik ve organik olmayan sebeplerden meydana gelebilir. Başvuruların çoğu gebeliğe bağlı sebepler, myomlar, polipler veya adenomyozis gibi yapısal uterin patolojiler, anovulasyon, hemostaz bozuklukları, veya neoplazilerden ileri gelir. Travma ve enfeksiyon daha geri planda kalan etyolojilerdir. Tablo 1’de reproduktif çağdaki kadınların anormal uterin kanama ayırıcı tanısını göstermektedir (33).

Tablo1. Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı

Genital sistem bozuklukları	• Benign yapılar -Polipler -Endometrial Hiperplazi -Adenomyozis -Leiomyomlar • Maligniteler -Adenokarsinom -Sarkom • Enfeksiyon (endometrit) • Anovulatuvar kanama
• Uterus	
• Serviks	• Benign yapılar -Polipler -Ektropion -Endometriozis • Malignite -İnvazif karsinom -Metastatik • Enfeksiyon (servisit)
• Vulva	• Benign yapılar -Kondilom -Sebase kist -Anjiokeratom • Enfeksiyon(cinsel yolla bulaşan hastalıklar) • Malignite
• Vajen	• Benign yapılar -Gartner kistleri -Adenozis -Polipler • Maligniteler • Vajenit/enfeksiyon (bakteriyel vajinozis, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, atrofi)
• Üst genital sistem hastalıkları	• Fallop tüp karsinomu • Overyan kanserler • Pelvik enflamatuvar hastalıklar
Gebelik komplikasyonları	
Travma	• Cinsel ilişki • Cinsel istismar • Yabancı cisim • Pelvik travma • Perineal travma
İlaçlar	• Kontraseptifler (kombine oral kontraseptifler, depo-provera)

	• Hormon replasman terapisi (HRT) • Kortikosteroidler • Antikoagülan • Kemoterapi • Dilantin • Antipskötikler, antidepresanlar
Sistemik Hastalıklar	• Crohn • Behçet • Pemfigoid • Pemfigus • Erozif liken planus • Lenfoma • vonWillebrand Hastalığı • Trombositopeni • Akut lösemi • İleri karaciğer hastalıkları • Tiroid hastalığı • Hiperprolaktinemi • Polikistik over sendromu • Kronik karaciğer hastalığı • Cushing sendromu/hastalığı • Hormon üreten adrenal ve over tümörleri • Sigara kullanımı • Duygusal veya fiziksel stres • Böbrek hastalıkları
• Vulvayı ilgilendiren hastalıklar • Koagülasyon bozuklukları • Diğer	

Daha önce de belirtildiği gibi, kadın hayatının farklı çağlarında, siklus düzenleri değişkenlik gösterebilmektedir. Etyolojiyi izole etmeye çalışırken, hangi yaş grubunda hangi patolojinin daha sık görüldüğünü bilmede fayda vardır. Tablo 2’de yaş gruplarına göre anormal uterin kanama nedenleri sıklık sırasıyla görülmektedir (34).

Tablo 2. Yaş Gruplarına Göre Anormal Uterin Kanamanın Ayırıcı Tanısı

Çocukluk Dönemi	• Fizyolojik • Vulvovajinit
------------------------	--

(Premenarşal)	• Yabancı cisim • Travma (cinsel istismar dahil) • Üretral prolapsus • Endokrinopatiler (polikistik over sendromu, tiroid hastalıkları vs) • Puberte prekoks • Ovaryan kistler • Genital sistem neoplazileri
Adölesan Dönem	• Anovulasyon (hipotalamik-hipofizer-over aksının immatüritesine bağlı) • Koagülopatiler (yaklaşık %20) • Gebeliğe bağlı • Vajinal/pelvik enfeksiyonlar • Dış genital sistemin benign lezyonları • İlaç kullanımı • Mülleryan anomaliler • Genetik anomaliler
Reprodüktif Dönem	• Gebeliğe bağlı nedenler • Anovulasyon • Vajinal/pelvik enfeksiyonlar • Pelvik tümörler • Endokrinopatiler (polikistik over sendromu, tiroid vs.) • Koagülopatiler
Perimenopozal Dönem	• Anovulasyon • Endometrial hiperplazi • Endometrial polipler • Leiomyomlar, Adenomyozis • Genital sistem neoplazileri
Postmenopozal Dönem	• Atrofi (%45-60) • Endometrial karsinom (%7-10) • Endometrial hiperplazi (%15) • Endometrial polip • Leiomyomlar • Hormon replasman tedavisi

AUK ile başvuran tüm kadınlarda izlenecek bir değerlendirme algoritmasını destekleyecek yeterli randomize kontrollü çalışma mevcut olmamakla birlikte, her hastaya özgü bireysel bir yaklaşım izlemek gerekir.

Başvuru sırasında hastanın yaşı ve menstrual özgeçmişi sorgulanması lazım. Bu bilgilere ek olarak aşağıdaki konuların sorgulanmasına fayda vardır:

- Ovulasyonu düşündüren bulguları var mı? (memede hassasiyet, pelvik ağrı, vajinal akıntıda değişiklik)
- Kanama düzensizliği ne zaman başladı? (örneğin, menarştan beri menorajisi olan kadınlarda kanama diatezleri düşünülebilir)
- Travma gibi presipite eden bir faktör var mı? (travmalar uterin kanamadan ziyade, vulvar, vajinal veya servikal kaynaklı kanamalara neden olur)
- Kanamanın tabiatı nedir? Kanamanın süresi? Miktarı? Frekansı? Koitle olan ilişkisi? Postkoital kanamalar serviksteki yapısal değişikliklerle; aralıkları belirsiz, yoğun kanamalar anovulasyonla; düzenli sıklık ancak yoğun ve uzun süreli kanamalar ise kanama diatezleri, uterin myomlar, adenomyozis veya endometrial poliplerle ilişkili olabilir.
- Kanama haricinde ek semptomu var mı? Endometrit veya servikovajiniti düşündüren bir bulgusu var mı? Endokrinopatiyi düşündüren bir belirti veya bulgusu eşlik ediyor mu?
- Ailevi kanama bozukluğu var mı?
- Herhangi bir komorbiditesi var mı? Eşlik eden herhangi bir sistemik hastalığı var mı? Herhangi bir ilaç kullanıyor mu?
- Hastanın koital ilişkisi var mı? Gebelik şüphesi var mı? Kontrasepsiyon yöntemi nedir?
- Yakın geçmişte kilo alımı veya ani kilo kaybı olmuş mu?

Kapsamlı bir anamnezin ardından ayrıntılı bir spekulum muayenesinin, pelvik ve sistemik muayenelerinin yapılması esastır. Ardından gebeliğin ekartasyonu için koryonik gonadotropin testinin yapılması önerilir. Anamneze dayanarak şüphelenilen ek bir hastalık söz konusuysa, tanıyı destekleyen ilave laboratuvar veya görüntüleme tetkikleri istenebilir.

2.4 Endometrial Örnekleme Endikasyonları:

Jinekoloji kliniklerine başvuruların büyük bir kısmı menstrual anormalliklerle ilişkili olmasına karşın, infertilite, tekrarlayan abortuslar, prekonsepsiyonel danışmanlık, postmenopozal rutin kontrol ve postmenopozal kanama gibi patolojik durumlar söz konusu olabilir. Dolayısıyla anormal uterin kanama olabileceği gibi, AUK açısından asemptomatik hastalarla da karşılaşırız. Bu hastalarının hangisinde endometrial örnekleme endikasyonunun olduğuna karar vermek güç olabileceği gibi, bu konuyu ele alan yönetim kılavuzları ve çalışmalarda farklı yorumlar hatta çelişkili sonuçlarla karşılaşabiliriz.

Anormal menstrual hikaye veren hastaların çoğuna, öyküye dayanarak temel laboratuvar tetkikler yapıldıktan sonra doğrudan medikal tedavi verilebilir. Bazı hasta gruplarına ise malignitenin ekartasyonu için tanısal endometrial biyopsiler veya terapötik küretaj gibi girişimlerin yapılması gerekmektedir.

AUK ile başvuran reproduktif çağıdaki kadınların endometriumunu değerlendirilmesi gereken durumlar, birçok otör tarafından kılavuz haline getirilerek belirlenmiştir. Bu kılavuzlar arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Bazı otörler endometrial hiperlazi ve malignitelerin ilerleyen yaşla artabileceği savunarak, anormal uterin kanama ile başvuran 35 yaş ve üstündeki kadınların, bazıları ise ≥ 40 yaş kadınların histopatolojik endometrial değerlendirmeye tabi olduğunu ifade etmektedir (35,36). Bazı yazarlar ise kadın yaşını gözetmeksizin, düzensiz menstrual kanaması olanlara, medikal tedaviye yanıt vermeyen siklik ağır kanamalı hastalara veya endometrial hiperplazi ve kanser risk faktörleri olan kadınlara endometrial örneklemenin yapılması gerektiğini savunur (37).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (ACOG), AUK ile başvuran ≥ 35 yaş kadınlara veya medikal tedavi yaklaşımından fayda görmeyen tüm yaş gruplarındaki kadınlara endometrial örnekleme yapılmasını önerir (12). Birleşik Krallığın kılavuzunu oluşturan “National Institute of Clinical Excellence” cemiyeti (NICE) ise, persistan düzensiz menstrual kanaması olan, ≥ 45 yaş ve yoğun siklik kanaması olan veya önceki tedavilere yetersiz yanıt/yanıt göstermeyen kadınlara örnekleme önermektedir (13).

Kanada Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti (SOGC), metroraji gibi düzensiz menstrual kanamalı hastalarda polip, submükoz myom gibi yapısal etyolojileri aydınlatmak için endometrial girişimlerin yapılmasını öneriyor. 2001 yılında yayınlanan önergelerinde ayrıca, 40 yaş üzerinde, ≥ 90 kg ağırlığında, AUK ile başvuran tüm kadınlara minimal invazif ofis endometrial biopsisinin

yapılması gerektiğini; persistan kanama düzensizliği olan, medikal tedaviye yanıt alınamayan veya salin infüzyon sonografide (SİS) fokal patoloj saptanan hastalara histeroskopi eşliğinde biopsi yapılmasını öneriyor (38).

Hong Kong Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (HKCOG) 40 yaşın üzerinde AUK ile başvuran hastalara öneriyor. 2001 yılında yayınlanan kılavuzlarında 40 yaşın altında ancak PCOS gibi kronik anovulasyon öyküsü veren, tamoksifen kullanan, obezitesi olan, perisistan yakınmaları veya medikal tedaviye yetersiz yanıt veren hastalara transvajinal ultrasonografi ve endometrial biopsinin yapılmasını öneriyor (39).

Yeni Zelanda Ulusal Sağlık Komitesi ise 1998'de, ≥ 45 yaşında, ≥ 90 kg ağırlığında, veya premalignite, malignite risk faktörü olan kişilerde (infertilite, nulliparite, endometrium ve kolon kanseri açısından pozitif aile öyküsü, kronik karşılanmamış östrojen varlığı gibi) endometrial örnekleme yapılmasını önermektedir (40).

Kadın yaşamının iki uçlarına bakacak olursak, perimenarşal dönemde endometrial örnekleme çok fazla tercih edilmemektedir (41). Bu dönemde anormal uterin kanamaların büyük çoğunluğu fizyolojik veya hematolojik nedenlere bağlı ve bu yaş grubunda malignansi riskinin oldukça az olmasından dolayı endometrial örnekleme pubertal çağda selektif vakalarda yapılmaktadır (42,43). Bu grupta endike olan vakalarda tıbbi tedavi verilebilir ve genellikle iyi yanıt alınır.

Postmenopozal dönemde kanama ile başvuran hastaların triajında ise çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Postmenopozal kanamada kullanılacak en iyi tanısal prosedür sürecini belirleyen herhangi bir sistemik değerlendirme veya ulusal kılavuz bulunmamaktadır. Transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ile endometrial kalınlığın tespiti, endometrial örnekleme ve histeroskopi (H/S) birbirlerinden bağımsız olarak, endometrial maligniteleri ekarte etmede yeterli olarak gösterilmiştir. Endometrial kalınlığa ilişkin olarak bazı yayınlar 3mm'yi eşik değer olarak kullanmayı önerse de, bu değerın maliyet analizi konusunda veriler yetersiz kalmaktadır (44). Bazı protokoller postmenopozal kanamaya yaklaşımda invazif olmayışı ve yüksek sensitivitesi olması nedeniyle primer olarak TvUSG'nin kullanımı savunurken, Amerika Birleşik Devletleri kılavuzları ilk basamakta doğrudan biopsi veya buna alternatif olarak TvUSG'yi önermektedir (45). Bu kılavuzlara göre hastada maligniteyi düşündüren bir kalınlık artışı veya düzensizlik olması halinde endometrial biyopsiye yönlendirilebilir. Çeşitli çalışmalar, postmenopozal dönem için farklı endometrial kalınlık ölçümlerinin malignite saptama sensitivitesi ve spesifitesini değerlendirip, maliyet analizlerini yapmıştır. Genel olarak 4-5mm, patolojik bulgular için sınır (cut off) olarak kabul edilmektedir (46).

Premenopozal ve postmenopozal yaş gruplarında yaklaşımı konusunda henüz konsensusa kavuşamayan bir diğer endometrial patoloji de endometrial poliplerdir. Endometrial polipler semptomatik olabilecekleri gibi asemptomatik de olabilirler ve TvUSG sırasında rastlantısal olarak saptanabilirler. Premenopozal

kadınlarda endometrial polip varlığı her vakada kesin endometrial örnekleme endikasyonu doğurmayabilir. Semptomatik polipli olgulara tipik olarak histeroskopik rezeksiyon veya endometrial küretaj ile terapötik yaklaşım çoğu kez önerilir (47,48). Asemptomatik kadınlardaki en iyi yaklaşımın hangisi olduğu (takip veya cerrahi rezeksiyon) konusunda veriler yetersizdir. Bu durumda jinekoloğun, poliple ilişkili malignansi riski ile işleme bağlı komplikasyon ihtimali ve maliyeti tartıp karar vermesi gerekir. Yapılan çalışmalara göre postmenopozal kadınlarda polibe eşlik eden malignite riski artmış olduğundan, postmenopozal asemptomatik hastalarda örneklemenin yapılması akılcıdır (49).

Geçmişte infertilitenin temel değerlendirmesinde yaygınca kullanılan endometrial biopsinin amacı ovulasyonu tayin etmek ve luteal faz defektinin olup olmadığını tespit etmektir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında 2 veya daha fazla gün farkının olduğu durumlarda “faz dışı” veya “fazda gecikme” olduğundan bahsedilir. Premenstruel dönemde uygulanan bu yöntemde luteal faz defekti tanısı konulabilmesi için iki ardışık örneklemede faz gecikmesi görülmesi gerekir. Bu yöntemin yorumunun gözlemciye dayalı olması nedeniyle değişken olmasından, fertil kontrollerde de yüksek faz gecikmesi prevalansının olması ve başka noninvazif tetkiklerle luteal faz defektlerine tanı konulabilmesinden dolayı, endometrial biopsilerin rutin infertilite değerlendirmesinde yer almamasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (50). Diğer yandan da, luteal faz yetmezliğinin tanısında vazgeçilmemesi gereken değerlerde bir tetkik olduğunu, özellikle de luteal faz defektine bağlı rekürren abortuslarda kullanılması gereken bir yöntem olduğunu savunanlar var (51).

Kadınlarda akciğer kanserinden sonra görülen en sık malignite meme kanseridir. Bir kadının hayatı boyunca meme kanseri tanısı alma riski %12.2'dir. Bu nedenle jinekoloji polikliniklerinde meme kanseri tanısını almış ve tedavisini gören kadınlara rastlamak çok da nadir olmayacaktır. Meme dokusu üzerinde tümorostatik etkiler gösteren tamoksifen 1977 yılında, östrojen reseptörü pozitif olan olgularda bir adjuvan tedavi olarak kullanılmak üzere Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Östrojen reseptörlerine kompetitif bağlanan tamoksifen selektif östrojen modulatorlerin (SERM) başında gelir. Meme üzerinde antiöstrojenik, endometrium üzerinde ise zayıf östrojenik etkisi mevcuttur (52).

Tamoksifenin endometrium üzerindeki etkisi, hastanın menopozal statüsüne, kullanım dozuna ve süresine bağlıdır. 1994'te yayınlanan Ulusal Cerrahi Adjuvan Barsak ve Meme Projesi'nde (NSABP B-14) tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulundu (53). Tamoksifen alan hastaların endometrial kanser açısından takibinde herhangi bir yöntemin erken tanı açısından etkinliği kanıtlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada yıllık endometrial biyopsinin hastaların %95'ine uygulanabilecek bir yöntem olduğu gösterilmişse de, bu işlemin rutin olarak uygulanabilmesi için çok sayıda hastayı kapsayan geniş çalışmalara gerek vardır (54). Fakat bu hastaların

tümüne genel anestezi altında dilatasyon ve küretaj yapılması da mantıklı görünmemektedir.

Bu aşamada tamoksifen kullanan hastaların triajı için TvUSG noninvazif bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Endometrial kalınlık sınırı >5mm olduğunda vakaların %51,2'sinde endometrial patolojilerin saptanamayacağını bildiren yazarlar vardır (55). Kedar ve ark. (56) ise cut-off değeri >8mm olarak alındığında atipik hiperplazi ya da endometrial polip saptanması için %100'lük pozitif prediktif değere ulaşıldığını bildirmişlerdir.

Tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarının takibine ilişkin son ACOG toplantısına göre tamoksifen alan meme kanserli hastalara yılda bir kez pelvik muayene ve PAP smear testi yapılmalıdır (57). Herhangi bir vajinal kanama, olması halinde yaşa ve endometrium TvUSG kalınlığına bakmaksızın endometrial biyopsi ile değerlendirilmelidir.

2.5 Endometrial Örnekleme Yöntemleri

1840'larda Recamier tarafından ilk kez tariflenen dilatasyon ve küretaj yönteminden bu yana, doku yakalama tekniği ve kapasitesi itibariyle çeşitlilik gösteren birçok endometrial değerlendirme yöntemi geliştirilmiştir. Tablo 3'te bu yöntemlerden bazıları görülmektedir.

Tablo.3 Endometriumu Değerlendirme Yöntemleri

Sitolojik Değerlendirme	Histolojik Değerlendirme
-Servikovajinal Pap Smear -Endometrial Lavaj (Jet Wash) -Endometrial Fırça	-Dilatasyon ve fraksiyone küretaj -Endometrial biyopsi - Novak Küreti - Vabra aspiratörü - Tis-U-Trap - Pipelle - Accurette - Kevorkian - Z-Sampler - Gynochek
Endoskopik Değerlendirme	Radyolojik Yöntemlerle Değerlendirme
-Diagnostik Histeroskopi -Ofis Histeroskopi -Operatif Histeroskopi	-Ultrasonografi(transabdominal/vajinal) -Salin infüzyon sonografi(SİS) -Bilgisayarlı Tomografi -Magnetik Rezonans

Recamier vajinal spekulum ile transvajinal transservikal yolla uterusun iç yüzeyini ‘subakut küretle’ kazımıştır. Yöntemin anestezi altında olmadan ve aseptik şartlarda uygulanması nedeniyle ‘barbarlık’ olarak nitelendirilmiştir ve o dönemde değerli bir buluş olarak sayılmamıştır. Recamier’in çalışmalarında uterin perforasyon ve peritonite bağlı 3 kadında ölüm bildirilmiştir (58). Ardından 1880’de Munde künt küretle, “tedaviye dirençli, başka saptanabilir nedeni bulunmayan kanamalı, kadınlarda” endometrial küretaj yaparak bu yöntemin yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur (59). Sonrasında 1930 yılında işlem sırasında duyulan ağrıyı azaltmaya yönelik vakumlu küret Novak tarafından geliştirilmiş. Yaygınlaşan histopatolojik örnekleme yöntemlerinde yaşanan komplikasyonlar sorgulanırken, 1960’larda 20 yıllık deneyimi bildiren bir İngiltere raporu, mortaliteyle karşılaşmadıklarını ve perforasyon ile enfektif komplikasyonların %1’in altında olduğunu göstermiştir (60). D&C’nin kullanışlı

bir yöntem olup olmadığı tartışılmaya başlandı ve yeni tekniklerin arayışına girildi. Komplikasyonlarla ilgili kaygıların dışında, D&C'nin tanısal duyarlılığı incelendiğinde, uterin kavitenin yaklaşık %50'sinin örneklendiği saptanmış (61).

Daha az invazif olan jet irigasyon ve hücre örnekleme yöntemleri tanısal anlamda yeterli görülse de, özel bir ekipman ve sitolojik değerlendirme ustalığı gerektirdiği için, endometrium karsinomunun tanısında çok tercih edilen yöntemler olmamaktadırlar (62). Bu yöntemler minimal invazif oldukları için hala sıkça çalışılan ve üzerinde durulan tekniklerdir. Günümüze dek, farklı sitolojik değerlendirme yöntemleriyle ilişkili çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Başka bir yaklaşım da, gebelik terminasyonunda kullanılan vakumlu sistemlerin geliştirilmesi idi. Bu amaçla paslanmaz çelikten bir kanülün ucuna vakum pompasının eklenmesiyle oluşan Vabra aspirasyon sistemi geliştirildi. Bu sistem polip gibi fokal lezyonları saptamada yeterli değildi ve erken evre endometrium kanserlerini kaçırabiliyordu (63,64). Ancak geleneksel D&C'ye uygun bir alternatif olarak kabul edilmiştir (65).

Maliyet ve güvenilirliği azaltmak üzere plastik kanüller kullanıma girdi. Piyasaya ilk giren araçlardan biri olan Rocket'in kullanımı kolay, ucuz, etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştı (66). Ardından hızla farklı özellikte çeşitli kanüller üretilmiştir. Bunların bazıları aspiratöre bağlıyken, bazıları da vakumlu enjektörlü veya pistonlu idi.

Pipelle günümüzde en popüler ve kullanımı kolay araçlardan biri haline gelmiştir. Cornier tarafından fertilité çalışmalarında kullanılmak üzere tasarlanan Pipelle, daha sonra endometrial doku tanısında kullanılmaya başlanmıştır (67). Tek kullanımlık, esnek, polipropilen, 3.1mm çapında, ucu künt bir kılıftan oluşan Pipelle'in ilk denemeleri oldukça başarılıydı. Cournier'in ilk serisinde, açıklanamayan vajinal kanama şikayeti olan 75 kadında dört endometrium kanseri olgusu saptamıştır. Bilinen endometrium karsinomlu olgularda yapılan çalışmalarda Pipelle'in yüksek sensitiviteye sahip olduğu ancak küçük lokalize lezyonların atlanabileceğini gösteriyor (68-70). Konvansiyonel D&C ile benzer performansa sahiptir (71). Pipelle'in üstünlükleri; anesteziye gerek duyulmaması, daha az komplikasyon hızının olması, hızlı ve kolayca uygulanabiliyor olması, Novak küretine göre daha az ağırlı olması, stromal dokuyu daha iyi koruyabilmesi ve diğer yöntemlere göre çok daha ucuz olmasıdır (72).

Histeroskopi (H/S), jinekolojik amaçla ilk kez 19. yüzyılda Pantaleoni tarafından kullanılmıştır. Günümüzde histeroskopi fleksibl fiberoptik görüntüleme sisteminden ve uterusu genişletmek için karbon monoksit gazından veya dengeli distansiyon çözeltilerinden yararlanarak, kavite içinde net bir panoramik görüntü sağlar. H/S diğer tanısal endometrial örnekleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, polipleri ve lokalize lezyonları saptamada daha üstündür (73,74). Genel anestezi altında yapılabildiği gibi ofis şartlarında lokal anestezi ve analjeziklerle de yapılabilmektedir. Tanısal anlamda üstünlüklerine yanı sıra “gör ve tedavi et” yaklaşımını desteklemekte ve transservikal olarak elektrozeksasyon veya lazer ablasyon gibi müdahaleleri olanaklı kılmaktadır. H/S medikal tedaviye yanıtız

kalan olgularda, diğer örnekleme yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda, histolojik tanı elde etmek için altın standart haline gelmiştir (75).

2.6 Endometrial Histopatoloji

2.6.1 Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir. 2010 yılında ABD Kanser Enstitüsü, yaklaşık 43,470 yeni tanı alan vaka ve 7950 ölüm olacağını öngörmüştür (76). Dünya çapında her yıl 150,000 yeni olgu tanı alıyor(77). Endometrium kanserinin epidemiyolojisinde ve prognozundaki farklılıklar iki tip endometrium kanserinin varlığını düşündürür: östrojenik stimülasyonla ilişkili olanlar ve olmayanlar. Tip I'de endometrial karsinom östrojen ile ilişkili olup genellikle düşük dereceli (grade) histolojiye sahiptir ve atipik endometrial hiperplazi ile birlikteliği olur. Tip I endometrium kanserlerinin %80ini oluşturur. Bu gruba örnek olarak endometrioid tip, müsinöz tip ve skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid tip karsinomlardan bahsedilebilir. Tip II endometrial karsinomları ise östrojenik stimülasyondan veya endometrial hiperlaziden bağımsız kanserlerdir. Daha yüksek dereceli (grade) ve daha kötü prognostik tipler (papiller seröz veya berrak hücreli tümörler gibi) şeklinde karşımıza çıkarlar. Bu hastalar genellikle, Tip I'deki risk faktör özelliklerini taşımazlar. Ayrıca endometrioid tümörlü hastalara göre daha ileri yaşadıkları (78). Tip I'deki karsinomlarda PTEN mutasyonları, mikrosatellit

instabilitesi ve K-ras mutasyonlarına sıkça rastlanır. Tip II'den ise, p53 mutasyonları sorumlu tutulmaktadır.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi yalnızca Tip I kanser açısından riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olur. Endometrium kanseri için risk faktörleri şunlardır:

- *Ekzojen östrojen alımı (HRT):* Projestin eklenmemiş HRT alan kadınların %20-50'sinde ilk bir yılda endometrial hiperplazi saptanabilir (79). Çok sayıda vaka- kontrol ve prospektif çalışma endometrial karsinom insidansında artış olduğu göstermektedir. Rölatif risk 3.1-15 arasında değişmektedir (80). Bazı yazarlar HRT alan kadınlarda gelişen endometriak karsinomun daha az agresif olduğunu gösterse de, bazı otörler metastaz riskinin daha yüksek olduğunu savunur (81, 82).
- *Artmış endojen östrojenlere maruziyet:* Birçok çalışma postmenopozal kadınlarda endometrium karsinomu gelişme riskinin, kontrollere göre daha yüksek dolaşımsal östrojen ve androjen seviyesi ve daha düşük seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleriyle korelasyon gösterdiği ifade etmektedir (83).
- *Kronik anovulasyon:* Genç kadınlarda görülen endometrium karsinomlarının büyük çoğunluğu PCOS ile ilişkilidir (84).
- *Tamoksifen kullanımı*
- *Obezite:* Üç milyon kadını kapsayan 19 prospektif çalışmayı dahil eden bir metaanalize göre, beden kitle indeksindeki her 5kg/m²'lik

her artış kanser gelişme riskini belirgin ölçüde artırmaktadır (RR 1.59, %95 CI 1.50-1.68) (85).

- *Diabet ve hipertansiyon:* Başlıca obezite gibi komorbid faktörler bu riskin büyük kısmını oluşturmaktadır. Ancak bazı çalışmalar bağımsız faktörler olarak etkilerinin olduğunu göstermiştir (86,87).
- *Yaş:* Endometrial kanserler genellikle postmenopozal yaş grubuna görülür (ort. 60'lı yaşların başında). Vakaların %25'i premenopozal kadınlarda gözlenirken, bunların %5-10'u 40 yaşın altındadır (88).
- *Ailevi yatkınlık ve genetik* (örneğin, Lynch Sendromu)
- *Nulliparite:* Epidemiyolojik çalışmalara göre parite, endometrial kanserler ile ters ilişkilidir. Nulliparitenin kendisi endometrial malignansi riskini artırmaz; bu ilişkinin infertil hastalardaki anovulatuvar siklus sayısındaki artış ile ilgili görünmektedir.

Endometrium kanserinin kardinal semptomu abnormal uterin kanamadır (%90). Postmenopozal kanama ile başvuran hastaların %5-20'sinde endometrium karsinomu saptanmaktadır. Kanser olma olasılığı postmenopozal süresin artışıyla bağlantılıdır. Kanamanın miktarı kanser riskiyle korele değildir. AUK tarifleyen pre- ve perimenopozal menopozal kadınlar, endometrium kanseri açısından anlamlı risk faktörü mevcutsa değerlendirilmeli.

Endometrium karsinom tanısı histopatolojiye dayalıdır. Örnekleme materyalindeki tümörün derecesi, histerektomi materyalindeki derecesinden daha

düşük olabilir (89, 90). Preoperatif örneklemelerin yaklaşık %30'u, histerektomi materyalinden daha yüksek bir derecede raporlanabilir (91). Preoperatif örneklem materyali kompleks atipili hiperplaziye eşlik eden endometrium kanseri içerdiğinde, yüksek derecelendirme (upgrading) daha az olur.

Lynch Sendromlu (herediter nonpolipozis kolon kanseri) hastaların takibi haricinde genel toplumun endometrium kanseri açısından taranması konusunda henüz etkin bir yönetim biçimi geliştirilmemiştir. Amerikan Kanser Derneği Lynch Sendromu haricinde orta veya yüksek riskli kişilerin menopozal dönemin başında, endometrium kanserinin belirti ve bulguları konusunda bilinçlendirilmesi, riskleri konusunda bilgilendirilmesi ve kanama olması halinde acilen hekimlerine başvurmalarını öneriyor.

Düşük riskli grubun taranması konusunda ise çeşitli yöntemler çalışılıyor. Transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlığın ölçümü oldukça duyarlıdır. Ancak asemptomatik gruptaki kişilerde sensitivite %20 daha düşük, spesifitesi ise göreceli düşüktür. Yalancı pozitifliğin yüksek olması nedeniyle, birçok kadın gereksiz biyopsi yaptırmak zorunda kalacaktır. Konvansiyonel Pap yayması ile sıvı bazlı sitolojinin düşük sensitivitesi bir tarama metodu olarak kullanılmasını engelliyor. Endometrial biyopsi duyarlılığı yüksek bir tanısal test olmasına karşın invazif ve hasta için rahatsızlık vericidir.

2.6.2 Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, normal endometrial dokuya göre bez:stroma oranı daha yüksek olan, endometrial bez yapılarının proliferere olduğu histolojik tanıdır (92). Hiperplazinin insidansı erken 50'li yaşlarda ve erken 60'lı yıllarda pik yapmaktadır.

1994 Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre endometrial hiperplazi tanısı iki temel faktöre dayanır: basit veya kompleks olarak nitelendirilen glandüler/ stromal mimarisi ve nükleer atipinin varlığı (atipisiz/atipili). Birçok patolog bu sistemi kullanarak endometrial hiperplaziyi yorumlamaktadır. Prognotik sınıflama şemasının kullanılmasına rağmen gözlemciler arasında değişkenlik (interobserver variability) birçok çalışma sayesinde belgelenmiştir. Aynı kurumda çalışan 5 patoloğun dahil olduğu bir çalışmada, proliferatif endometrium, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi ve iyi differansiye endometrioid karsinomun tanısında gözlemciler arasında yalnızca %69 uyum mevcuttu (93). Gözlemciler arasındaki görüş birliği en az atipili hiperplazi tanısında saptanmıştır (%47). Dolayısıyla atpili kompleks hiperplazinin iyi diferansiye endometrial karsinomdan ayrımı hala sorunlara yol açmaktadır.

Patologlar arasında görüş brliğini sağlamayı amaçlayan çeşitli sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla Endometrial Çalışma Grubu (Endometrial Collaborative Group) endometrial hiperplazi (EH), endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) ve adenokarsinom terminolojisini geliştirmiştir (94). 1994 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasıyla EIN sınıflamasını 49 hastada karşılaştıran bir çalışmada, har iki sistemin benzer sensitivite ve spesifiteye gösterdikleri ancak

EIN sınıflamasının daha objektif bir yaklaşıma sahip olması nedeniyle, jinekolojik maligniteler konusunda tecrübesi sınırlı patologların olduğu durumlarda tercih edilebileceğini ifade etmiştir (95).

Kurman ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada, atipili hiperplazi (basit veya kompleks) tanısı alan hastaların histerektomi spesimenlerinde oldukça yüksek oranda endometrial karsinom saptamıştır (sırasıyla %23 ve %1.6) (96). hastaların uzun dönem takiplerinde basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili ve kompleks atipili hiperplazi olgularında kanser gelişme oranları sırasıyla %1, 3, 8 ve 29 olarak saptanmıştır.

Endometrial hiperplazinin klinik önemi, endometrial karsinomun prekürsörü oluşudur. Endometrial hiperplazinin tanısından, kanser gelişimine kadar geçen süre net olarak belirlenmemiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında kanser tanısına kadar geçen ortalama sürenin, tüm hiperplazi tiplerinde yaklaşık 6 yıl civarında olduğu göstermiştir (97).

Endometrial hiperplazi için risk faktörleri endometrial kanserin risk faktörlerine benzerdir. Her iki patoloji için karşılamamış östrojen (HRT) kullanımı riski 10 kat artırır. Beden kitle endeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda hiperplazi riski, obezitenin derecesiyle doğru orantılı artmaktadır (98).

Hiperplazinin tanısı histopatolojiktir. Bu nedenle endometrial örnekleme yapılmalıdır. Hiperplaziye şüphelendiren durumlar, menopoza geçiş döneminde

düzensiz uterin kanamalar veya postmenopozal çağda kanamalardır. Endometrial kalınlığın ölçümü hiperplazi tanısı için yeterince etkin değildir.

Endometrial hiperplazi genel popülasyonda (asemptomatik veya ailevi kanser sendromu olmayan düşük riski örnekleme) taranan bir patoloji değildir. Tamoksifen kullanan kadınlarda endometrial hiperplazi, endometrial polip, endometrial mikrokist, endometrial karsinom ve sarkom gelişim riski genel topluma göre daha fazladır, ancak bu risk artışı postmenopozal kadınlarda anlamlıdır (99).

Tamoksifen kullanan kadınları semptomları konusunda bilgilendirmek gerekir. Semptomatik (anormal vajinal kanama, lekelenme) kadınların değerlendirilmesi gerekir. Birçok otör, bu gruptaki hastaların rutin sonografik görüntüleme ve endometrial biyopsi ile taranmasını önermemektedir (57).

Günümüzde hiperplazi tedavisini kapsayan kılavuzlar, atipisiz hiperplazinin tedavisinde projestin kullanımını önermektedir (2B düzeyinde kanıt). Medikal tedavi AUK'yı engeller, premenopozal kadınlarda fertilitiyi korur ve endometrial yapısal değişiklikleri düzeltir. Atipili hiperplazide, premalignant potansiyelinden ve eşlik eden, tanı konulamayan veya atlanan karsinom insidansından ötürü histerektomi önerilmektedir (1B düzeyinde kanıt).

2.6.3 Endometrial Polipler

Endometrial polipler histolojik olarak vasküler bir merkezin etrafında lokalize endometrial bez ve stromanın hiperplastik gelişimi olarak tanımlanır. Polipler çeşitli sayıda ve büyüklükte, eldiven parmağı şeklinde kavite içinde saplı veya sapsız bir projeksiyon halini alır.

Endometrial polipler 20 yaş altındaki kadınlarda nadiren görülür. İnsidansları yaş arttıkça artar ve 50'li yaşlarda pik yapar. Endometrial biyopsi veya histerektomi geçiren kadınlarda, endometrial polip prevalansı %10-24 arasında değişmektedir (100). Tamoksifen tedavisi alan postmenopozal kadınlarda %8-36 polibe rastlanır (101). Tamoksifen kullanan premenopozal kadınlarda polip gelişme riski ve bu poliplerin özellikleri konusunda veriler yetersizdir. Lynch Sendromulu kadınlarda da endometrial polip insidansında artış gözlenir.

Birçok faktör endometrial poliplerin patogenezinde sorumludur. Bunların arasında monoklonal endometrial hiperplazi, endometrial aromatazin aşırı ekspresyonu ve gen mutasyonları sayılabilir (102-104). Poliplerde aktif progesterone reseptörü bulunmamaktadır, dolayısıyla progesteronun polip dokusunda antimitotik, antiproliferatif faaliyeti gözlenmemektedir (105).

Endometrial polipler hem premenopozal hem de postmenopozal anormal vajinal kanamanın yaklaşık dörtte birinden sorumludur (100). Poliplerin çoğu asemptomatiktir, ancak semptomatik olduklarında en sık karşılaşılan belirti mentrorajidir (106).

Endometrial poliplerin infertilite ve kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olup olmadığı tartışma konusudur. Randomize bir çalışmada, intrauterin inseminasyon adaylarına histeroskopik polipektomi yapıldığında gebelik hızında artış olduğu saptanmıştır (107).

Endometrial poliplerin tanısı küretaj, endometrial biyopsi ve histerektomi materyalinin mikroskopik değerlendirilmesiyle konulur. Ultrasonografi ve tanısal histeroskopi benign ve malign ayrımını yapmada yeterli duyarlığa ve güvenilirliğe sahip olmadıkları gibi tanıda yardımcı yaklaşımlardır (108). Salin infüzyon sonografi (SİS) poliplerin değerlendirilmesinde en kullanışlı ve en az invazif yöntemdir. Erdem ve ark'ın 133 hastayı dahil ettikleri çalışmada transvajinal ultrasonografi ile SİS'in endometrial kaviteyi değerlendirme sensitivitesine bakılmış ve endometrial poliplerin saptanmasında SİS'in %100 duyarlılığa sahip olduğunu saptamışlardır (109).

Poliplerin büyük çoğunluğu benignedir, fakat polip zemininde malignansi görülebilir. 17 gözlemsel çalışmayı değerlendiren bir incelemede, premalign veya malign poliplerin postmenopozal grupta (menopoz %5.4, premenopoz %1.7; RR 3.86; 95% CI 2.9–5.1) ve semptomatik grupta (kanamalı kadınlarda %4.2, asemptomatik grupta % 2.2; RR 2.0; 95% CI 1.2–3.1) daha sık olduğu saptanmıştır (110).

Poliplerin tedavisinde altın standart histeroskopik polipektomidir. Aseptomatik poliplerin terapötik yaklaşımıyla ilişkin herhangi bir konsensus veya yönetim kılavuzu bulunmamaktadır. Endometrial hiperplazi ya da karsinom açısından riski olan aseptomatik kadınlarda polipektominin yapılması akılcıdır. Endometrial hiperplazi ve karsinom için risk faktörü bulunmayan aseptomatik premenopozal hastalarda $\leq 2\text{cm}$ 'lik poliplerin regrese olması yüksek olasılıklı olduğu için ekspektan yaklaşımı öneren yazarlar vardır.

2.6.4 Leiomyoma Uteri

Uterus myomları, myometriumun düz kas liflerinin uni veya multinoduler benign proliferasyonudur. 35 yaş ve üzerindeki kadınların % 20-25'inde, 50 yaşındaki kadınların %40'ında myom olduğu düşünülürse, uterusun en sık görülen benign tümörü denilebilir. Lokalizasyonuna göre intramural, subseröz ve submuköz olabilir. Myomlar genellikle aseptomatik olmasına karşın ilk ve en sık semptomu menoraji tarzında vaginal kanamadır. Bunlar arasında da en sık submuköz myomlar kanama nedenidir.

2.7 Endometrial Patolojileri Saptamada Yardımcı Unsurlar

2.7.1 Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografiyle (TvUSG) endometrial kalınlığın ölçümü, endometrial hiperplazi veya kanserin tanısında yardımcı olan noninvazif yöntemlerden biridir. Pek çok jinekoloji kliniğinde rutin muayenenin bir parçası haline gelen bu yöntemin doğru ve tecrübeli kişiler tarafında yapılması esastır. TvUSG sırasında dikkat edilecek hususlar;

- Transvajinal olarak ve 5-10 mHz transducer kullanarak yapılmalı,
- Mesane boş olmalı,
- Endometrium tam olarak görüntülenmeli, sınırları belli olmalı, fibroidler nedeniyle tam olarak değerlendirilemiyorsa yetersiz kabul edilmeli, endometrimun fundal, kornual ve servikal parçaları izlenmeli,
- İnceleme hem sagittal hem koronal planda yapılmalı,
- Endometrial kalınlık, hipoekoik iç myometrium hariç tutularak, endometriumun en kalın olarak izlendiği noktadan ve sagittal planda ölçülmeli,
- Çift tabaka kalınlık, endometrial kalınlık olarak kayıt edilmeli, kavitedeki sıvı birikimleri ölçüme dahil edilmemelidir.

Postmenopozal kanamayla başvuran kadınlarda, $\leq 4\text{-}5\text{mm}$ endometrial kalınlık endometrial malignite açısından düşük riskle ilişkilidir (111). 35 prospektif çalışmayı dahil eden bir metaanalizde, postmenopozal kanamayla başvuran yaklaşık 6000 kadının verisi incelenmiştir (112). Endometrial kalınlık sınırı (cut off) 4mm olduğunda endometrial karsinom saptama sensitivite ile spesifite sırasıyla %96 ve %61; 5mm olarak ele alındığında ise %96 ve %61 olarak saptanmıştır.

Ne yazık ki, premenopozal kadınlarda endometrial patolojiyi ekarte etmek için TvUSG endometrial kalınlık ölçüsü netleşmemiştir. AUK yakınması olan 200 premenopozal kadının dahil edildiği bir çalışmada, endometrial kalınlığı <5mm olan 80 kadının 16'sında endometrial polip veya submukozal myom saptanmıştır (113).

Aseptomatik postmenopozal kadınlarda TvUSG endometrial kalınlığının arttığı durumları inceleyen bir çalışmada >11mm kalınlıkta kanser riski %6,7; ≤11mm kalınlıkta ise endometrium karsinom riski %0.002 olarak belirlenmiştir (114). Postmenopozal aseptomatik kadınlarda intrakaviter sıvının saptandığı ve endometrial kalınlığının >3mm olduğu durumlarda endometrial biyopsi yapılması tercih edilir. Bu kadınların çoğunda yalnızca servikal stenoz söz konusudur. Hatta 3mm altında endometrial kalınlığı olan kadınlarda endometrial kanser olma olasılığının oldukça düşük bir ihtimal olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur, ancak 3mm'lik bir sınır değerin üzerinde endometrial patolojilerde riskin arttığı unutulmamalıdır (115).

2.7.2 Salin İnfüzyon Sonografi (SİS)

Salin infüzyon sonografi (SİS) minimal invazif bir görüntüleme tekniği olup, steril serum fizyolojinin endometrial kavitenin içine enjekte edilmesi ve eş zamanlı olarak TvUSG ile kavitenin incelendiği bir işlemdir. Bu yöntemle, TvUSG veya körlemesine endometrial örnekleme ile gözden kaçabilecek

intrakaviter küçük fokal lezyonlar (örneğin polip veya küçük submüköz myomlar) kolayca saptanabilir.

2.7.3 Histeroskopi

Histeroskopi (H/S) endometrial kavitenin doğrudan görünütlenmesine ve eş zamanlı hedeflenmiş biyopsi yapılmasına olanak sağlar. Histeroskopi diğer endometrial örnekleme yöntemlerine göre daha pahalı ve daha invazif. Ayrıca operatörün daha becerikli olması olması gerekiyor.

Klinik çalışmalar çeşitli jinekolojik problemleri olan hastaların tanı ve tedavisinde histeroskopinin değerli olduğunu doğrulamıştır. Ofis histeroskopinin de gündeme gelmesiyle histeroskopinin kullanım alanları genişlemiştir. H/S endikasyonlarını ana hatlarıyla özetlersek (116):

- Anormal pre veya postmenopozal kanamalar
- Submüköz myomların veya endometrial poliplerin tedavisi ve uygun olanların transservikal çıkarılması
- Kayıp intrauterin araçların veya diğer yabancı cisimlerin çıkarılması
- Histerosalpingografide uterin patoloji saptanan olguların değerlendirilmesi
- İntrauterin adezyonların tespiti ve tedavisi
- Semptomatik uterin septumların tanısı ve tedavisi
- Hormonal tedaviye cevapsız disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda lazer veya elektrocerrahi ile endometrial rezeksiyon ablasyon
- Fallop tüplerinin kornual tıkanıklıkları için tubal kanülasyon
- Tekrarlayan abortuslu olgularda endoservikal kanal ve uterin

kavitenin incelenmesi

- Histeroskopik tubal sterilizasyon
- İnfertil ve IVF olgularının rutin uterus içi değerlendirilmesi.

Birçok çalışma D&C ile kaçırılacak fokal lezyonların H/S ile saptanabileceğini göstermiştir (117). Buna karşın, 1286 kadını dahil eden geniş kapsamlı bir çalışmada, yalnızca tanısal H/S yapılan 10 hastada (%34) endometrial kanser tanısı atlanmıştır. Bu nedenle endometrial kanser açısından riskli olan kadınlarda her iki yöntemin (vizüalizasyon ve biyopsi) yapılması önerilmektedir (118).

H/S ve SİS ile ilişkili kaygılandırıcı ve çok tartışılan konulardan biri de, teorik olarak uterin kaviteye verilen sıvının follop tüplerinden geçip, karın boşluğuna doğru akarken beraberinde malign hücrelerin sürüklenerek karın içine dökülmesidir. Peritoneal sıvıda tumor hücrelerinin saptanması evreyi doğrudan IIIA'ya yükseltecektir. Gözlemsel çalışmaların değerlendiren bir metaanalizde, daha önce diagnostic H/S uygulanan hastalarda peritoneal sıvı pozitifliğinde anlamlı artış olmadığını gösteriyor (OR 1.64, 95%CI 1.0-28) (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışmada Mayıs 2006- Mayıs 2011 yılları arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine çeşitli sebeplerle başvuran hastalara uygulanan endometrial örneklemelerin retrospektif analizi yapılmıştır. Çalışmadan dışlanma kriterleri arasında, gebelik ve gebelikle

ilişkili komplikasyonların olması, kliniğimizde yapılmamış bir ultrasonografik değerlendirmesinin olması, kliniğimizde yapılmamış ancak hastanemizin patoloji departmanı tarafından değerlendirilen spesimenlerin olması, örnekleme intraoperatif frozen kesit olarak çalışılması ve kayıtlarında başvuru sebebi, obstetrik, medikal ve cerrahi özgeçmişi gibi verilerinin eksik olması sayılabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastanemizin bilgi- kayıt işlemcisi AVİCENNA, hastaların bireysel kayıtlı dosyaları ve hastalarla birebir özel telefon görüşmeleriyle sağlanmıştır. Belirlenen tarihler arasında 3086 endometrial örnekleme hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı.

Çeşitli sebeplerden başvuran (non gravid anormal uterin kanama, rutin postmenopoz kontrol, tamoksifen kullanan hastaların rutin kontrolleri, infertilite, önceden alınan servikovajinal smear örneğinde anormallik, postkoital kanama, önceki endometrial örneklemede endometrial premalignant patoloji saptanması gibi) premenopozal ve postmenopozal hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların obstetrik bilgisi kaydedildikten sonra, menopozal statü, cerrahi ve medikal özgeçmişi, kullandığı ilaçlar, transvajinal ultrasonografik (TvUSG) endometrium kalınlığı, işlem sırasında anestezi kullanılıp kullanılmadığı, yapılan örnekleme tipi (D&C, Pipelle, Karman kanülü ile aspirasyon küretaj, histeroskopik biyopsi ± küretaj ve fraksiyone küretaj), patoloji tarafından raporlanan histopatolojik tanı ve örneklemeden sonra yapılan tedavi veya takip süresi hakkında bilgiler not edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan TvUSG endometrial fazdan bağımsız olarak kaydedilmiştir. Hastaların tümünde TvUSG ölçümü örnekleme uygulamasından önce yapılmıştır.

AUK şikayetiyle başvuran hastalarla ilgili olarak, hasta aynı kanama atağı sırasında birden fazla kere örneklenmişse en kötü patolojik sonuç çalışmaya dahil edilmiştir. Yetersiz numune nedeniyle birden fazla kez örneklenen hastalarda, tekrarlanıp histopatolojik dokunun elde edildiği patoloji sonucu kaydedilmiştir. Aynı başvuru sırasında birden fazla kez örneklenmiş ve yine de patoloji bölümümüzce “yetersiz numune” veya “kan, mukus ve fibrinden ibaret örnek” olarak yorumlanan spesimenler, son haliyle kabul edilmiştir.

Analiz kolaylığı açısından anormal vajinal kanamayla başvuranlar “semptomatik” grupta değerlendirilirken, olmayanlar “asemptomatik” grupta toplanmıştır. Asemptomatik grupta, uzun süre kalmış rahim içi aracı olanlar, kronik pelvik ağrısı olanlar, anormal servikovajinal smear sonucu olanlar, AUK tariflemeyen infertil hastalar ve rutin jinekolojik kontrole gelen hastalar dahil edilmiştir.

Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen spesimenler farklı kişiler tarafından yorumlanmıştır. Endometrial hiperplazi olguları 1994 WHO sınıflama sistemine göre değerlendirilmiştir.

Histolojik incelemeler öncelikle, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’nın onayladığı sonuçlara göre kaydedilmiştir. Daha sonra “benign”, “polip”, “basit atipisiz hiperplazi”, “kompleks atipisiz hiperplazi”, “basit atipili hiperplazi”, “kompleks atipili hiperplazi”, “endometrium karsinomu” ve “yetersiz numune”

olarak sınıflandırılmıştır. Örneğin, “proliferatif”, “sekretuar”, “desidualizasyon gösteren ileri derecede sekretuar” gibi histolojik sonuçlar “benign” kategorisinde toplanmıştır.

Hastaların menopozal statüsü kaydedilirken, menopoz “son adetinden sonra bir yıldan beri adet görmeyen” olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma uymayan hastalar premenopozal statüde sayılmıştır.

3.2 İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, ortalama (+ standart sapma, SD), median (maximum ve minimum belirtilmiştir) ve yüzde dağılım çalışılmıştır. Parametrik verilerin incelenmesinde ANOVA ve Bağımsız T-Testi kullanılırken, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Çalışmada ayrıca lojistik regresyon analizinden ve ROC analizinden yararlanılmıştır. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulguların anlatım kolaylığı açısından veriler “premenopozal”, “postmenopozal” ve “tamoksifen kullananlar” şeklinde gruplandırılıp sunulacaktır.

4. BULGULAR

Çalışma Mayıs 2006- Mayıs 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine başvuran ve endometrial örnekleme yapılan hastaların retrospektif olarak verilerinin elde edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında kliniğimizde 3086 adet endometrial örnekleme yapılmıştır; 2006 yılında 177 (2006 yılının ikinci yarısından itibaren Avicenna kayıtları tutulmuştur), 2007 yılında 532, 2008

yılında 559, 2009 yılında 599, 2010 yılında 543 ve Mayıs 2011'e kadar olan sürede 280 adet endometrial örnekleme yapılmıştır. Örnekleme yöntemlerine bakıldığı zaman; %33,3 D&C (n=994), %13,5 Karman Kanülüyle kavite kontrolü (n=418), %30,7 Pipelle (n=948), %12,8 fraksiyone küretaj (n=396), %3,7 diagnostik histeroskopi (Dx H/S) (n=114) ve %7 histeroskopik biyopsi (n=216) yapılmıştır. Arşiv dosyasına ulaşılamayan veya telefon görüşmesiyle eksik verileri tamamlanamayan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra, geriye kalan 1646 hasta üzerinde istatistiki analiz yapılmıştır. Anlatım kolaylığı açısından elde edilen veriler alt başlıklar halinde sunulacaktır.

4.1 Premenopozal Hastalar

Bu grupta 1217 kadın değerlendirilmiştir. Premenopozal dönemde endometrial örnekleme uygulanan kadınların yaş ortalaması 42,8 idi (± 6.9 SD, 14-59). Median gebelik ve doğum sayıları sırasıyla 3 ve 2 idi. Kohortun demografik verileri, başvuru bilgileri ve yapılan işlem hakkındaki veriler tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo4. Premenopozal Hastaların Demografik Özellikleri

	n	(%)		n	(%)
Yaş			Malignite		
$\leq 35y$	193	15.9		3	
36-40y	205	16.8		23	0.2
41-45y	344	28.3	<i>Gastrointestinal</i>	1	1.9
46-50y	337	27.7	<i>Meme</i>	1	0.1
>50y	138	11.3			

Başvuruda Semptom			<i>İskelet</i>	2	0.1
<i>Asemptomatik</i>	91	7.5	<i>Santral sinir sistemi</i>	8	0.2
<i>AUK</i>	975	80.1	<i>Üriner sistem</i>	1	0.7
<i>Diğer</i>	151	12.4	<i>Jinekolojik</i>	1	0.1
			<i>Hematolojik</i>	1177	0.1
Hiperlipidemi	59	4.8	<i>Tiroid</i>		96.7
			<i>Yok</i>		
Hipertansif Bozukluk	200	16.4	İşlemde Genel Anestezi	748	61.5
Diabetes Mellitus	57	4.7	İşlem		
			<i>D&C</i>	524	43.1
			<i>Karman</i>	121	9.9
			<i>Pipelle</i>	253	20.8
Tamoksifen Kullanımı	13	1.1	<i>Fraksiyone Kx</i>	124	10.2
			<i>H/S+ Küretaj</i>	59	4.8
			<i>H/S Biyopsi</i>	136	11.2
Antikoagülan kullanımı	15	1.2	Patoloji		
			<i>Benign</i>	1145	94.1
Aspirin kullanımı	26	2.1	<i>Hiperplazi</i>	63	5.2
			<i>Karsinom</i>	9	0.7

Tabloda da görüldüğü üzere premenopozal grupta en fazla endometrial örnekleme yapılan hastalar 41-45 yaş aralığında toplanmıştır (%28.3). En sık görülen komorbidite hipertansiyon olup (%16.4), en sık görülen malignitenin de meme kanseri (%1.9) olduğu izlenmektedir. Hastaların yarısından fazlasında genel anestezi kullanılmıştır (%61.5). En sık kullanılan örnekleme biçimi de dilatasyon küretaj (D&C)'dı (%43.1).

Belirtilen tarihler arasında polikliniğimize başvuran premenopozal hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde, en sık şikayetin menoraji (n=387, %31.8), ikinci sıklıkta menometroraji (n=339, %27.9) üçüncü sıklıkta metroraji

(n=140, %11.5), ardından infertilite (n=86, %7.1) ve rutin jinekolojik muayene için başvuranlar asemptomatik hastalar (n=86, %7.1) olduğu izlendi. 37 hasta oligomenoreik olup şiddetli kanama epizoduyla başvurmuştur (%3).

Premenopozal grupta en sık karşılaşılan histolojik tanı endometrial polip (n= 405, %33.3) olup, arkasından proliferatif endometrium (n=364, %29.9), sekretuar endometrium (n=249, %20.5) ve basit atipisiz hiperplazi (n=57, %4.7) izlemektedir.

Premenopozal grupta bir olguda basit atipili hiperplazi (%0.1), 5 kişide kompleks atipili hiperplazi (%0.4) ve 9 kişide endometrium karsinomu (%0.7) saptanmıştır. Premenopozal endometrial kanserlerin 7'si endometrioid tip, biri mikst tip müsinöz endometrioid karsinom, biri de skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid tip adenokarsinomdu. Tablo 5 ve 6'da premenopozal yaş grubunda olup endometrial karsinom tanısı alan hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 5. Premenopozal Endometrium Kanserlerinin Bazı Özellikleri

Hasta Özellikleri	Ortalama±SD	Median (min-max)
Yaş	43.3±10.3	(30-54)
Gravida	-	4 (0-5)
Parite	-	2 (0-5)
Endometrium Kalınlığı	18.2±9.18	(5.6-32)

Tablo 6. Premenopozal Endometrium Kanserlerinin Diğer Özellikleri

Hasta Özellikleri	Hasta sayısı, n (%)
Komorbidite	
Diabetes Mellitus	3 (%33.3)
Hipertansiyon	0 (%0.0)
Hiperlipidemi	0 (%0.0)
Meme Kanseri	0 (%0.0)
Başvuru Nedeni	
Anormal Uterin Kanama	6 (%66.7)
Asemptomatik	2 (%22.2)
Takipte Endometrial Hiperplazi	1 (%11.1)
TvUSG	
Düzensiz endometrium	7 (%77.8)
Polip	0 (%0.0)
Anestezi	4 (%44.4)
İşlem	
D&C	1 (%11.1)
Karman aspirasyon	2 (%22.2)
Fraksiyone küretaj	5 (%55.6)
H/S sonrası küretaj	1 (%11.1)

Premenopozal yaş grubunda endometrial örnekleme yapılan ve sonucu endometrial karsinom olarak raporlanan 9 hastanın 6'si semptomatikti. 5 kişi perimenopozal dönemde olup oligomenoreikken şiddetli kanama epizodu nedeniyle başvurmuş, bir kişi menoraji ile başvurmuş, bir kişi daha önce kompleks atipisiz hiperplazi tanısıyla takipteymiş ve bir kişi de prekonsepsiyonel jinekolojik muayeneye başvurusu sırasında anormal endometrial TvUSG görüntüsü nedeniyle örneklenmiştir.

Premenopozal kadınların, örnekleme öncesi TvUSG endometrial kalınlık ölçümleri incelendiğinde, grubun ortalaması 11.29 ± 5.01 mm olarak ölçülmüş, patoloji sonucu endometrial hiperplazi olarak raporlananlarda 13.3 mm (± 4.86 SD) karsinom olarak raporlanan hastalarda ortalama 18.1 mm (± 9.18 SD) ve benign patoloji olarak raporlananlarda 11.12 mm (± 4.9 SD) olarak değerlendirilmiştir. Her üç grubun ortalama endometrium kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır (ANOVA, $p=0.001$). Premalign (hiperplazi) veya malign patolojiye sahip hastaların endometrial kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır (bağımsız t-testi, $p=0.026$). Tablo 7’de premenopozal kadınlarda endometrial patolojiye göre endometrial kalınlık ortalamaları görülmektedir.

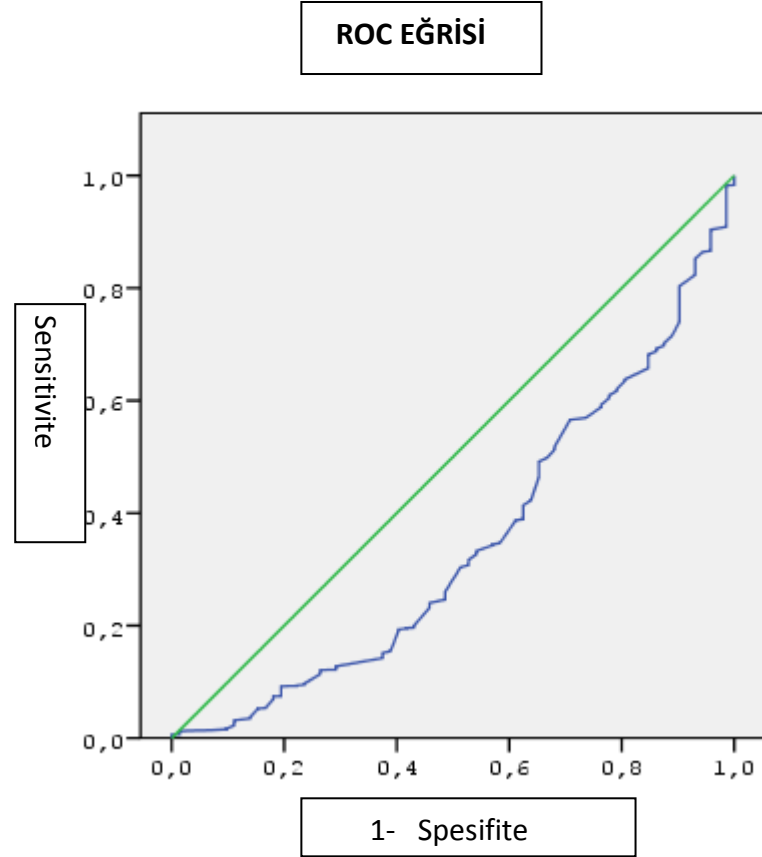
Tablo7. Premenopozal Kadınlarda Endometrial Patolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları:

Histopatoloji	Hasta sayısı (n)	Endometrial kalınlık ortalaması (mm)	Standart Sapma (SD)	*p=0.001
Benign	1145	11.12	4.92	
Endometrial Hiperplazi	63	13.33	4.86	
Endometrium Karsinom	9	18.21	9.18	
Bütün grup	1217	11.29	5.01	

(premenopoz)				
--------------	--	--	--	--

*=ANOVA

Premenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitiviteye ve spesifitesye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) ise %51.8 sensitivite ve %40 spesifite ile 10.05mm olarak saptanmıştır. Şekil 1’de premenopozal endometrial kalınlık sınır değerinin ROC eğrisi (receiver operator curve) izlenmektedir.



Şekil 1. Premenopozal Kadınlarda Endometrial Kalınlık ROC Eğrisi.

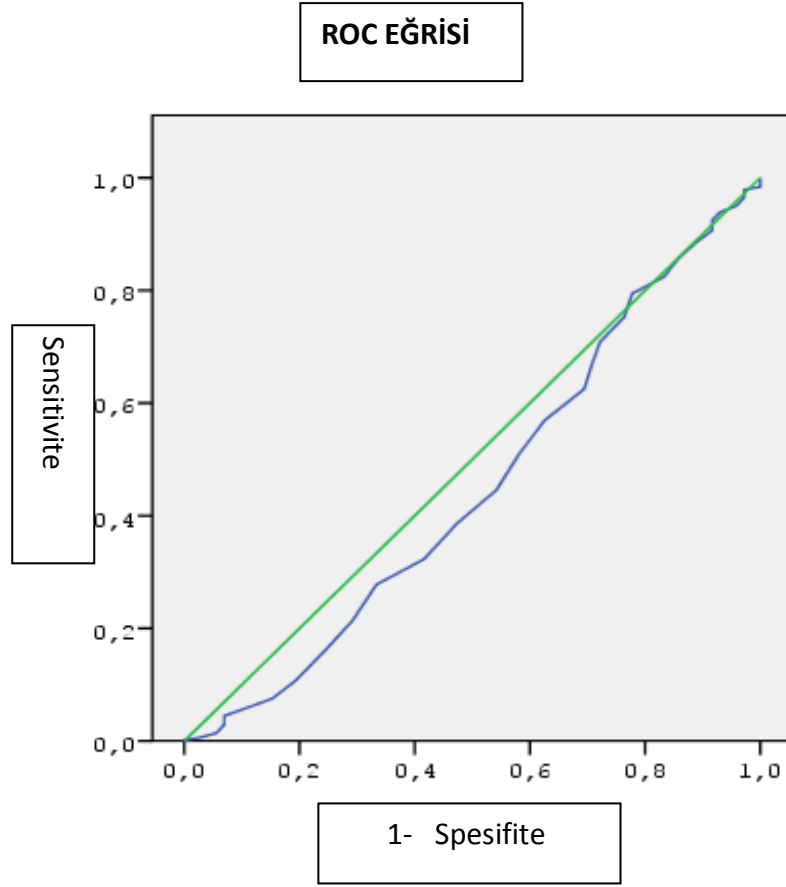
Premalignite (endometrial hiperplazi) ve malignite insidansı premenopozal grupta yaş arttıkça artış göstermiştir, ancak bu istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Ki- kare, $p=0.322$) (tablo 8).

Tablo8. Premenopozal Kadınlarda Yaş Gruplarına Göre Histopatoloji Dağılımı

	Benign Patoloji, n (%)	Endometrial hiperplazi ve karsinom, n (%)	
≤35yaş	182 (15.9)	11 (15.2)	$\chi^2=2.316$ *P=0.322
36-40yaş	195 (17)	10 (13.8)	
41-45yaş	327 (28.6)	17 (23.6)	
≥46yaş	441 (38.5)	34 (47.2)	
Toplam	1145	72	

*=Ki-kare Testi

Premenopozal kadınlarda premalign veya malign lezyonların arttığı sensitivitesi ve spesifitesi birbirine en yakın sınır yaş, %56 sensitivite ve %48 spesifiteyle 42.5 yaş olarak saptanmıştır. Şekil 2’de örneklenmesi gereken yaş sınırının ROC (receiver operator curve) eğrisi izlenmektedir.



Şekil 2. Premenopozal Kadınlarda Premalignite/Malignite Açısından Sınır Yaş ROC Eğrisi

Premenopozal kadınlarda yaş gruplarına göre endometrial kalınlıkların ortalamaları arasındaki fark incelendiğinde anlamlı fark olmadığı izlendi (ANOVA, $p=0.251$). Tablo 9’da premenopozal yaş gruplarına göre endometrial kalınlık ortalamaları görülmüyor. ≤ 35 yaş grubunda endometrial kalınlık ortalaması en ince ($10.72 \pm 4.4SD$) ve 50 yaş üstünde premenopozal hastalarda en kalın ($11.79 \pm 5.5SD$) olduğu saptanmıştır.

Tablo 9. Premenopozal Kadınların Yaş Gruplarına Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.

Yaş Grubu	Endometrial Kalınlık Ortalaması ±SD	*P=0.251
≤35 yaş	10.72 ±4.4 mm	
36-40 yaş	11.4 ±4.8 mm	
41-45 yaş	11.09 ±4.88 mm	
46-50 yaş	11.55 ±5.3 mm	
>50 yaş	11.79 ± 5.5 mm	

*=ANOVA

Premenopozal grupta malignite insidansını etkileyen karıştırıcı faktörlerin (confounder) incelenmesi için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Oluşturulan modele göre premenopozal hastalarda endometrial hiperplazi ve karsinom gelişimini insülin kullanımı (OR 0.153; p=0.003), oral antidiabetik kullanımı (OR 0.2; p=0.004) ve antilipidemik kullanımı (OR 0.32; p=0.001,) azaltırken, hiperlipideminin (OR 4.05; p=0.014) anlamlı düzeyde artırdığı izlenmiştir. Diabetes mellitus endometrial patolojiyi anlamlı düzeyde artırmamıştır (OR 5.4; p=0.081). Tablo 10'da karıştırıcı faktörlerin endometrial hiperplazi ve karsinom üzerindeki etkileri gösterilmiştir.

Tablo 10. Premenopozal Yaş Grubunda Karıştırıcı Faktörlerin Endometrial Hiperplazi ve Karsinom Üzerindeki Etkileri.

	Olasılık oranı (OR)	P değeri*
Hipertansiyon	0.425	0.018
Diabetes Mellitus	5.402	0.081
Hiperlipidemi	4.05	0.014
Antihipertansif İlaç Kullanımı	4.59	0.180
Antilipidemik İlaç Kullanımı	0.323	0.001
Oral Antidiabetik Kullanımı	0.201	0.004
İnsülin Kullanımı	0.153	0.003

*=Lojistik regresyon analizi

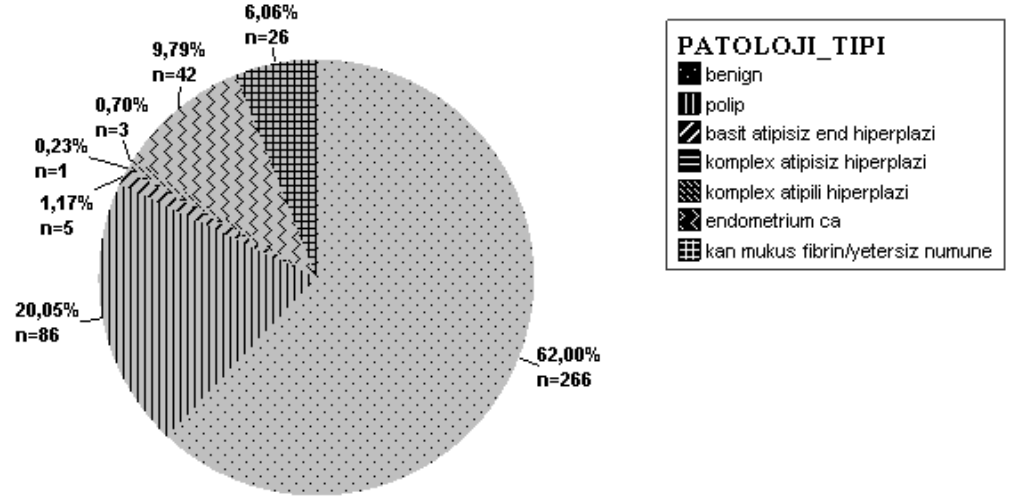
4.2 Postmenopozal Hastalar

Bu grupta 429 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ortalama yaşları 55.7 ($\pm$ 7.9SD, 40-89 arasında), median gravida ve pariteleri sırasıyla 4 (0-18) ve 2 (0-10) ve ortalama menopoz süreleri de 7.65 yıl ($\pm$ 7.7SD, 1-39 arasında) idi. Hastaların demografik verileri, başvuru nedenleri ve yapılan işlemler tablo 11’de özetlenmiştir. Postmenopozal dönemde örneklenen kadınlar arasında en sık başvuru nedeni vajinal kanama olup (%60.2), en sık görülen komorbidite hipertansiyon (%41) ve en sık görülen malignitenin meme kanseri (%19.3) olduğu izlenmektedir.

Tablo 11. Postmenopozal Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ve Yapılan İşlemler

	n	(%)		n	(%)
Başvuruda Semptom			Tamoksifen Kullanımı		
<i>Aseptomatik</i>	151	35.2	<i>Var</i>	63	14.7
<i>Kanama</i>	258	60.2	<i>Yok</i>	366	85.3
<i>Diğer</i>	20	4.6			
ASKH			Antikoagülan kullanımı		
<i>Var</i>	18	4.2	<i>Var</i>	13	3
<i>Yok</i>	411	95.8	<i>Yok</i>	416	97
Hiperlipidemi			Aspirin kullanımı		
<i>Var</i>	63	14.7	<i>Var</i>	29	6.8
<i>Yok</i>	366	85.3	<i>Yok</i>	400	93.2
Hipertansif Bozukluk			İşlemden Genel Anestezi		
<i>Var</i>	176	41	<i>Var</i>	256	59.7
<i>Yok</i>	253	59	<i>Yok</i>	173	40.3
Diabetes Mellitus			İşlem		
<i>Var</i>	47	11	<i>D&C</i>	101	23.5
<i>Yok</i>	382	89	<i>Karman</i>	19	4.4
			<i>Pipelle</i>	111	25.9
			<i>Fraksiyone Kx</i>	168	39.2
			<i>H/S+ Küretaj</i>	7	1.6
			<i>H/S Biyopsi</i>	23	5.4
Malignite			Patoloji		
<i>Gastrointestinal</i>	1	0.2	<i>Benign</i>	379	88.3
<i>Meme</i>	83	19.3	<i>Hiperplazi</i>	8	1.9
<i>Üriner sistem</i>	3	0.7	<i>Karsinom</i>	42	9.8
<i>Jinekolojik</i>	2	0.5			
<i>Hematolojik</i>	1	0.2			
<i>Yok</i>	339	79			

Postmenopozal grubun histopatolojik sonuçları sıralandığında en sık karşılaşılan sonuç “inaktif endometrium/atrofi” olduğunu görüyoruz (n=99, % 23.1). İkinci sıklıkta endometrial polipler (n=84, %19.6) ardından proliferatif endometrium (n=68, %15.9) ve “spesifik patoloji içermeyen yüzeysel endometrial fragmanlar” (n=51, %11.9) izliyor. Postmenopozal dönemde yapılan endometrial örneklemelerin histopatolojik dağılımı şekil 3’te sunulmuştur.



Şekil3. Postmenopozal Dönemde Yapılan Endometrial Örneklemelerin Histopatolojik Sonuçlarının Dağılımı.

Postmenopoz grubunda histolojik örneklem sonuçlarının %20.05'i endometrial polipti. Poliplerin %62.8i postmenopozal kanamayla kendisini göstermiştir. Postmenopozal gruptaki poliplerin %3.4ü (3/87) maligndi. Premenopozal grupta endometrial karsinom içeren polip olmamasına karşın, bir infertil hastada polip zemininde kompleks atipili hiperplazi saptanmıştır. Polip patolojileri premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (Ki- kare testi, $p= 0.009$) (tablo 12). Postmenopozal grupta, polip zemininde endometrial karsinom saptanan bir hasta asemptomatiktir. Endometrial polip sonucu alan hastaların ise %63.9'si postmenopozal kanama tarifliyordu.

Tablo 12. Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda Poliplerin Histolojik Dağılımları.

Polip Histoloji	Premenopozal Grup, n (%)	Postmenopozal Grup, n (%)	
Endometrial Polip	421 (%98.1)	83 (%95.4)	
Polip zemininde basit atipisiz hiperplazi	5 (%1.2)	1 (%1.1)	
Polip zemininde kompleks atipisiz hiperplazi	1 (%0.2)	0 (%0)	$\chi^2=15.42$
Polip zemininde kompleks atipili hiperplazi	1(%0.2)	0 (%0)	$*P=0.009$
Polip zemininde endometrial karsinom	0 (%0)	3 (%3.4)	

*=Ki- kare Testi

Postmenopozal hastaların %60.1'i postmenopozal kanamayla başvurmuştu. Örneklenen hastaların semptomatik olup olmadıklarına göre histopatolojik dağılımları incelendiğinde, semptomatik grupta (postmenopozal kanaması olanlar) premalign ve malign patolojilerin anlamlı düzeyde artmış olduğu izlenmiştir (ki- kare testi, $p=0.039$) (tablo 13).

Tablo 13. Postmenopozal Kadınların Semptomatik Olup Olmadıklarına Göre Histopatolojik Sonuçları

Histopatoloji Sonucu	Aseptomatik Hastalar, n (%)	Semptomatik Hastalar, n (%)	$\chi^2=13.24$ *P=0.039
Benign	97 (64.2)	169 (60.8)	
Polip	32 (21.2)	54 (19.4)	
Atipisiz Endometrial Hiperplazi	2 (1.4)	4 (1.4)	
Kompleks Atipili Hiperplazi	1 (0.7)	2 (0.7)	
Endometrial Karsinom	6 (4)	36 (12.9)	
Yetersiz Numune	13 (8.6)	13 (4.7)	

*=Ki- Kare Testi

42 adet endometrium karsinom vakasının %85.7'si (36/42) postmenopozal kanamayla başvurmuştur. Yalnızca 6 kanser vakası, aseptomatik olup TvUSG'de endometrial kalınlık artışı doğrultusunda örneklenmiştir. Bu hastalarda endometrial kalınlık ortalaması 10.56mm ($\pm 1.02SD$) olarak saptanmıştır. Semptomatik postmenopozal hastaların endometrial kalınlık ortalaması ise 15.73 ± 10.27 mm olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (bağımsız örneklem t-testi, $p=0.005$). Endometrium kanseri saptanan aseptomatik postmenopozal hastaların özellikleri tablo 14 ve 15'de görülmektedir.

Tablo14. Endometrium Kanseri Saptanan Aseptomatik Postmenopozal Hastaların Bazı Demografik Verileri.

Hasta Özellikleri	Ortalama±SD	Median (min-max)
Yaş	62.17±5.98	(54-69)
Gravida	-	3 (0-6)
Parite	-	2 (0-6)
Endometrium Kalınlığı	10.56±1.02	(9-12)
Menopoz Süresi	11.9±10.1	(1.5-29)

Tablo 15. Endometrium Kanseri Saptanan Aseptomatik Postmenopozal Hastaların Bazı Özellikleri.

Hasta Özellikleri	Hasta sayısı, n (%)
Komorbidite	
Diabetes Mellitus	1 (%16.7)
Hipertansiyon	5 (%83.3)
Hiperlipidemi	0 (%0.0)
Meme Kanseri	1 (%16.7)
TvUSG	
Düzensiz endometrium	5 (%83.3)
Polip	0 (%0.0)
Anestezi	6 (%100)
İşlem	
D&C	1 (%16.7)
Karman aspirasyon	1 (%16.7)
Fraksiyone küretaj	3 (%50)
H/S biyopsi	1 (%16.7)

Endometrial örnekleme sonucu karsinom olarak raporlanan hastalara daha sonra histerektomi yapılmıştır. Bu hastaların örnekleme materyalindeki ve histerektomi spesimenindeki histolojik özellikleri tablo 16’da görülmektedir.

Tablo 16. Endometrial Karsinom Saptanan Asemptomatik Postmenopozal Hastaların Preoperative ve Postoperative Histopatolojileri.

	Örnekleme Materyalinde Histolojik Sonuç	Histerektomi Materyalinde Histolojik Sonuç
Hasta 1	Endometrioid tip adeno karsinomu (Grade 3)	Mikst tip karsinom. Berrak hücreli+ endometrioid tip adenokarsinom (Grade 2)
Hasta 2	Adenokarsinom	Endometrioid tip adenokarsinom (grade 1)
Hasta 3	Endometrioid tip adenokarsinom	Endometrioid tip adenokarsinom (grade 2)
Hasta 4	Endometrioid tip adenokarsinom	Endometrioid tip adenokarsinom (grade 1)
Hasta 5	Endometrioid tip adenokarsinom(grade 1) ve kompleks atipili hiperplazi ayrımı yapılamamıştır	Endometrioid tip adenokarsinom (grade 2)
Hasta 6	Polip zemininde endometrioid tip adenokarsinom (grade1)	Malignite izlenmedi

Asemptomatik ve semptomatik postmenopozal kadınların ölçülen endometrium kalınlıkları karşılaştırıldığında, asemptomatik kadınlarda kalınlığın anlamlı olarak daha fazla olduğu izlenmiştir (9.77 ± 5.3 vs 8.85 ± 5.9 , bağımsız örneklem t testi, $p=0.042$, CI: 0.043-2.33).

Postmenopozal kadınların, örnekleme öncesi TvUSG endometrial kalınlık ölçümleri incelendiğinde, grubun ortalaması 9mm (± 5.7 SD) olarak ölçülmüştür. Patoloji sonucu karsinom olarak raporlanan hastaların ortalama endometrial kalınlıkları 14.9mm (± 9.6 SD) endometrial hiperplazi raporlanan hastalarda ortalama 9.56mm (± 4.55 SD) ve benign patoloji olarak raporlananlarda 8.3mm (± 4.7 SD) olarak değerlendirilmiştir. Üç grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (ANOVA, $p=0.001$) (tablo 17). Ayrıca, premalign (hiperplazi) veya malign patolojiye sahip hastaların endometrial kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmıştır (bağımsız t testi, $p=0.001$).

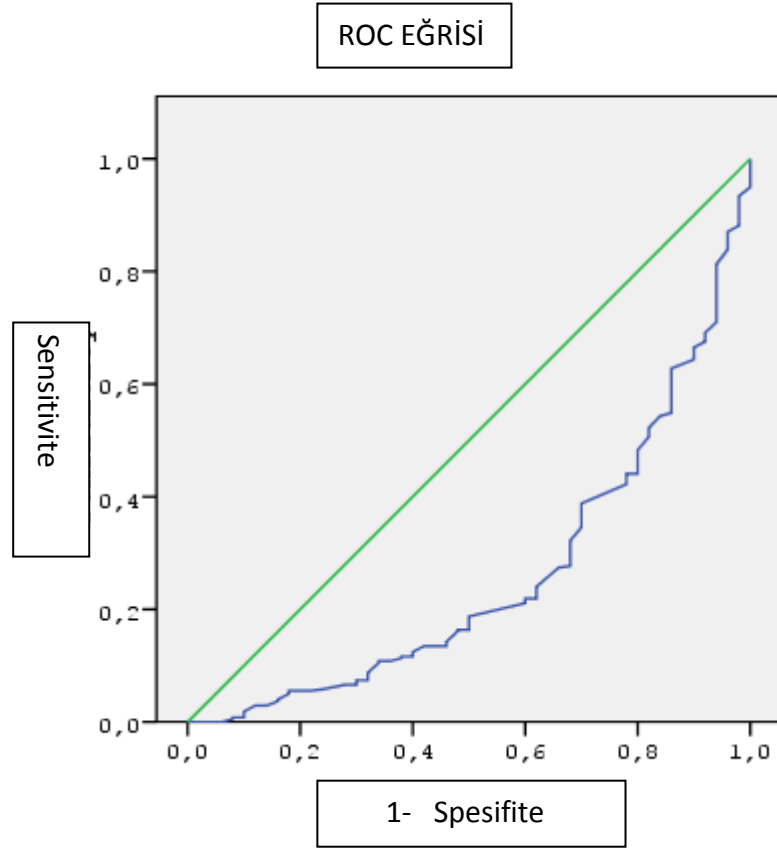
Tablo17. Postmenopozal Grupta Saptanan Endometrial Histopatolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.

Histopatoloji	Hasta sayısı (n)	Endometrial kalınlık ortalaması (mm)	Standart Sapma (SD)	*P=0.001
Benign	379	8.33	4.78	
Endometrial Hiperplazi	8	9.56	4.55	
Endometrium Karsinom	42	14.99	9.69	
Bütün grup (postmenopoz)	429	9.00	5.78	

*=ANOVA

Postmenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomun görüldüğü, birbirine en yakın sensitiviteye ve spesifitesye sahip endometrial kalınlık sınır değeri ise 7.05mm olarak saptanmıştır (sensitivite %80, spesifite

%60). Şekil4’de postmenopozal kadınlarda patolojileri düşündüren endometrial kalınlık sınırının ROC eğrisi görülmektedir.



Şekil4. Postmenopozal Kadınlarda Endometrial Kalınlık ROC Eğrisi

4.3 Tamoksifen Kullanan Hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların %6.4’ünde (n=106) meme kansinomu tanısı mevcuttu. Bu hastaların ortalama yaşı 50.5 (± 9.2 SD) ve median gravida ve pariteleri sırasıyla 3 (aralık: 0-9) ve 2 (aralık: 0-8) idi. Bu gruptaki hastaların %78.3’ü (n=83) menopozda olup, ortalama menopoz süreleri 5.8 yıl (± 7.6 SD) idi.

Meme kanseri tanısı konulan hastaların %71.7’si (n=76) örneklenmenin yapıldığı dönemde tamoksifen kullanmaktaydı. Çalışmada bulunan ve tamoksifen

kullanan hastalardan herhangi biri >5 yıllık tamoksifen kullanım öyküsüne sahip değildi. Tamoksifen kullanmayan 30 hasta arasında ise, bir kişi gonadotropin uyarıcı hormone agonisti (Zoladex), beş kişi de aromataz enzim inhibitörü kullanıyordu.

Bu gruptaki hastaların % 54.7'si (n= 58) asemptomatik olup, yıllık rutin kontrol sırasında TvUSG'de anormal endometrial görünüm veya kalınlık nedeniyle örneklenmiştir. Kullanılan örnekleme yöntemleri ve histopatolojik sonuçlar aşağıdaki gibidir (tablo 18).

Tablo 18. Meme Kanseri Olan Hastalarda Yapılan Örnekleme İşlemleri ve Elde Edilen Histolojik Sonuçların Dağılımı.

	n (Hasta Sayısı)	(%)
İşlem		
<i>D&C</i>	36	34
<i>Karman</i>	5	4.7
<i>Pipelle</i>	36	34
<i>Fraksiyone Kx</i>	23	21.7
<i>H/S+ Küretaj</i>	1	0.9
<i>H/S Biyopsi</i>	5	4.7
Patoloji		
<i>Benign</i>	65	61.3
<i>Polip</i>	32	30.2
<i>Basit Atipisiz Hiperplazi</i>	1	0.9
<i>Kompleks Atipisiz Hiperplazi</i>	1	0.9
<i>Endometrial Karsinom</i>	2	1.9
<i>Yetersiz Numune (kan/mukus/fibrin)</i>	5	4.7

Meme kanseri grubunda, patologlar tarafından “kan ve fibrinden ibaret material” olarak raporlanan ve yetersiz spesimen olarak nitelendirilen örnekleme materyallerinin tümü tamoksifen kullanan gruba aitti.

Meme kanseri tanısıyla takip edilen hastalar arasında asemptomatik olanların TvUSG ile endometrial kalınlık ölçümü ortalama 10.9mm ($\pm$ 4.9 SD), semptomatik olanlarda ise 8.9mm ($\pm$ 3.9 SD) idi. Her iki grupta endometrial kalınlıkları bakımından anlamlı fark saptanmıştır (bağımsız örneklem t testi, $p=0.029$).

Meme karsinomlu grupta tamoksifen kullanan kadınların endometrial kalınlık ortalaması 10.35mm ($\pm$ 4.8 SD) idi. Kullanmayanlarda endometrial kalınlık ortalaması daha düşük olmasına karşın (9.1mm $\pm$ 4 SD) istatistiki bir fark saptanmamıştır (bağımsız örneklem t testi, $p=0.23$; CI:0.78-3.16). Tablo 19’da tamoksifen kullanan ve kullanmayanlar arasındaki endometrial kalınlık ortalamaları karşılaştırılmıştır.

Tablo 19. Tamoksifen Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Ortalama Endometrial Kalınlıklarının Karşılaştırılması

	Hasta sayısı, n	Ortalama Endometrial kalınlık $\pm$ SD	
Tamoksifen (+)	76	10.35 $\pm$ 4.8	*P=0.236
Tamoksifen (-)	30	9.17 $\pm$ 4.09	

*Bağımsız Örneklem T Testi

Tamoksifen kullanan hastalar semptomalarına göre karşılaştırıldıklarında, %60.52’sinin asemptomatik olduğu izlenmiştir. Bu grup yalnızca ultrasonografik bulguları doğrultusunda örneklenmiştir. Asemptomatik ve semptomatik

tamoksifen kullanıcılarının endometrial kalınlıkları karşılaştırıldığında, asemptomatik grubun endometriumunun anlamlı düzeyde daha kalın olduğu izlenmiştir (bağımsız örneklem T testi, $p=0.015$) (tablo 20).

Tablo 20. Asemptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılarının Endometrial Kalınlık Karşılaştırması.

	Hasta sayısı, n	Ortalama Endometrial kalınlık $\pm$ SD	* $p=0.015$
Asemptomatik Hastalar	46	11.43 $\pm$ 5.35	
Semptomatik Hastalar	30	8.71 $\pm$ 3.3	

*Bağımsız örneklem t testi

Bu farkın endometrial patolojiyle ilişkili olup olmadığını anlamak için asemptomatik/semptomatik grupların histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında, anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır (ki-kare testi, $p=0.223$) (tablo 21).

Tablo 21. Aseptomatik/Semptomatik Tamoksifen Kullanıcılardan Elde Edilen Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması.

Histolojik Sonuç	Aseptomatik Hastalar, n	Semptomatik Hastalar, n	
Benign	27	19	$\chi^2=4.38$ *p=0.223
Endometrial Polip	13	11	
Kompleks atipisiz hiperplazi	1	0	
Yetersiz Numune	5	0	

*Ki-Kare testi

Tamoksifen kullanıcılarının menopozal statüye göre histopatolojik dağılımları incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir (ki-kare testi, $p=0.073$). Tamoksifen kullanan menopozal gruptaki endometrial poliplerin tümü benigni. Bu grupta bir olguda kompleks atipisiz hiperplazi izlenmiştir. Tablo 22.'de tamoksifen kullanan premenopozal ve postmenopozal hastaların histopatolojik sonuç dağılımı izlenmektedir.

Tablo22. Tamoksifen Kullanan Premenopozal ve Postmenopozal Hastaların Histopatolojik Dağılımı.

Histopatolojik Sonuç	Premenopozal hastalar, n	Postmenopozal hastalar, n	$\chi^2=6.95$ *P=0.073
Benign	5	41	
Endometrial Polip	8	16	
Kompleks Atipisiz Endometrial Hiperplazi	0	1	
Yetersiz Numune	0	5	

*Ki-Kare Testi

Tamoksifen kullanan hastalar arasında sadece bir adet hiperplazi (kompleks atipisiz hiperplazi) olgusu olması nedeniyle, tamoksifen kullanımıyla endometrial kalınlığın premalign/malign endometrial histoloji gelişiminde etkisinin olup olmadığı analiz edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Anormal uterin kanama (AUK) ile başvuran premenopozal yaş grubu kadınlarda hangi yaş sınırından sonra endometrial örnekleme yapılması gerektiği konusunda fikirbirliği mevcut değildir (12,13). AUK ile başvuran bir hastada örneklemenin yapılmasındaki temel amaç premalign veya malign lezyonların ekartsayonudur. Çeşitli kuruluşların kılavuzları incelendiğinde, premenopozal yaş grubundan bağımsız olarak, persistan, medikal tedaviye yetersiz yanıt veren veya endometrial karsinom açısından yüksek riskli hastaların örneklenmesi gerektiği ifade edilmektedir. Endometrium maligniteleri açısından yaş önemli bir risk faktörü olduğundan, premenopozal yaş grubunda da hangi yaştan sonra malignitenin artış gösterdiğini belirlemek, anlamlı ölçüde premalign ve malign süreçte olan hastaları saptamamıza yarar.

İram ve ark. 2010 yılında yayınladıkları retrospektif nonkomparatif çalışmada 3006 premenopozal kadın değerlendirilmiştir (120). Çalışmada İngiltere'nin menopoza için ortalama yaşı olan 50 yaş üst sınırı oluşturmuştur ve bir yıllık amenore öyküsü çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak kullanılmamıştır. Çalışmada, 30 ve ≤ 40 yaş, 40 ile ≤ 45 ve 45 ile ≤ 50 yaş grupları halinde incelenen kadınların sonuçlarına göre atipik hiperplazi ve malignite riskinin >45 yaş grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. 45 yaşın altında olup, kompleks atipik hiperplazi veya karsinom sonucu elde edilen hastalardan biri hariç hepsi (n=23) düzenli yoğun kanama yakınmasıyla değil metroraji yakınmasıyla başvurmuşlardır.

Çalışmamızda menopozal kadınlar, son adet tarihinden itibaren en az bir yıl boyunca vajinal kanaması olmayan kadınlar olarak değerlendirilmiştir. Amenoreik peryotları olan ancak bir yıl şartını doldurmamış, düzensiz de olsa vajinal kanaması olan kadınlar premenopozal dönemde kabul edilmiştir. Bu çalışmada premenopozal olup endometrial karsinom sonucu elde eden 9 adet hastaya rastlanmıştır (9/1217). Bu hastalardan yalnızca biri düzenli aralıklarla yoğun kanamadan (menoraji) bahsederken, biri asemptomatik olup prekonsepsiyonel danışmanlık almak üzere başvurmuş ve insidental TvUSG endometrium bulguları sayesinde örneklenmiştir. Geriye kalanlar (7/9) ise metroraji, menometroraji gibi iregüler kanamalarla başvurmuştur.

Örneklenmesi gereken yaş sınırı irdelendiğinde ise ROC analizine göre %56 sensitivite ve %48 spesifite ile 42.5 yaş sonucu elde edilmiştir. Sensitivitenin arttığı 40 yaş sınırı kullanılması halinde spesifite düşecektir ve yalancı pozitifliklerin sayısı artacaktır. Ancak 45 yaş sınırının kullanılması, cerrahi tedaviyle sağkalımı yüksek olan bir kanserin tanımlanmasına engel olacaktır. Dolayısıyla 40 yaşın üzerinde olup metroraji gibi AUK tanımlayan bir hastada endometrial örnekleme yapılması uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz yaş sınırı birçok uluslararası cemiyetin kılavuzlarındaki yaş sınırıyla örtüşmektedir (13,39,40). Ek risk faktörü bulunmayan hastalara medikal tedavi yerine, doğrudan histopatoloji elde edilmesi gereken grubun yaş sınırını belirleyebilmek için geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AUK ile başvuran premenopozal kadınların triajında TvUSG'nin rolünü araştırmak üzere yapılan birçok çalışma mevcuttur. Getpook ve ark., 2006 yayınladıkları prospektif çalışmada, 35 yaşın üzerinde 111 premenopozal hastada siklik olmayan anormal uterin kanamayı değerlendirmiştir (5). Bu hasta grubunda endometrial karsinomu açısından risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon veya diabetes mellitus gibi komorbiditeler yoktu. Endometrial örnekleme yapmadan önceki sabah her hastaya aynı ultrasonografi cihazıyla deneyimli bir operatör tarafından TvUSG yapılmış, ardından keskin kürele D&C yapılmıştır. Yazarlar örneklemelerinde 15 hiperplazi (%13.5) ve 4 karsinom (%3.6) vakasına rastlamışlar ve sonuçlarına göre, endometriumun sonografik homogenitesinde belirgin patolojiyi düşündürecek bir bulgu saptanmadığı sürece, <8mm altındaki endometrial kalınlıklarda malignite riskinin düşük olduğunu savunmuşlardır.

Özdemir ve ark. siklus dışı anormal uterin kanama şikayeti olan 144 kadını dahil eden bir prospektif çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada TvUSG, aynı cihazla tek bir operatör tarafından uygulanmıştır. %5.5 adenokarsinom, ve %11.8 endometrial hiperplazi saptanan grupta, endometrial patoloji saptamak için optimal endometrial kalınlığın 8mm olduğunu (%83.6 sensitivite, %56.4 spesifite) ifade etmişlerdir. Getpook'un çalışmasına benzer sonuçlar elde eden yazarlar sonuç olarak, >8mm endometrial kalınlıklarda endometrial örnekleme olasılığının daha fazla olduğunu savunmuşlardır (6).

Dueholm ve ark prospektif çalışmalarında, anormal uterin kanamayla başvuran 355 premenopozl kadında TvUSG endometrial kalınlığı kullanarak

endometrial patolojileri öngörmeye çalışmıştır. Çalışmada, örnekleme sonucu endometrial hiperplazi gelen hastaların ortalama endometrium kalınlıklarının 11mm, ve polip saptanan hastalarda ortalama 12mm ölçüldüğünü kaydetmiştir. Herhangi bir karsinom vakasına rastlanmayan araştırmada, ≤ 7 mm'lik bir endometrium sınır değerin kullanarak, polip ve endometrial hiperplazi gibi endometrial patolojilerin yalnızca üçte birini ekarte etmiştir. Bu çalışmada farklı sınır değerleri hiperplazi ve polip gibi patolojik bulguların tümünü ekarte edecek bir sınır değeri bulamadığından, ayrıca ROC eğrisinin suboptimal olmasından dolayı, premenopozal kadınlarda endometrial patolojilerin ekartasyonunda TvUSG'nin tek başına yeterli olmadığını ve SİS ya da endometrial örnekleme ile kombine edilmesini önermektedir (121).

Mortakis ve ark prospektif nonrandomized bir çalışmada TvUSG ile histeroskopinin endometrial patoloji saptama değerlerini incelemiştir. Anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran, 122 premenopozal ve 78 postmenopozal kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada TvUSG ardından pipelle ile endometrial biyopsi, sonrasında en geç 4 hafta içerisinde H/S± küretaj uygulanmıştır. Premenopozal kadınlarda TvUSG erken proliferatif fazda yapılmış ve tek duvar 5mm sınırı kullanılmıştır. Yazarlar tek duvar 5mm sınır değeri kullanılarak sadece bir atipik hiperplazi olgusu yakalayamadıklarını ifade ettiler. Sonuç olarak tek duvarı 5mm üzerinde endometrium ölçümü olan veya polip/submüköz miyom şüphesi olanlarda histeroskopi yapılması gerektiğini savundular (122).

Reprodüktif çağda endometriumun siklik hormonal uyarılara yanıt göstermesi nedeniyle, siklusun farklı dönemlerinde farklı endometrial kalınlık ölçümlerinin alınması ve postmenopozal çağdaki kadınlara göre daha kalın ölçülmesi beklenen bir bulgudur. Bu nedenle bir çalışmada premenopozal kadınların endometrial kalınlık değerleri objektif olarak karşılaştırılmak istenirse TvUSG yapmak için en ideal dönem siklusun, 4-6 günleri arasında yapılmalıdır. Erken proliferatif fazda endometriumun ince olması beklenir (123). Ayrıca, aynı ultrasonografi cihazıyla aynı kişinin tarafından endometrium kalınlığı ölçümünün yapılması daha verimli sonuçlar doğuracaktır.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı nedeniyle, dahil edilen kadınların ultrasonografik ölçümleri siklusun kaçınıcı gününde yapıldığı kaydedilememiştir. TvUSG farklı cihazlarla ve farklı operatörler tarafından uygulanmıştır. Ayrıca Getpook'un çalışmasından farklı olarak, çok daha yüksek oranda polip (%33.3 vs. %5.4) ve daha düşük oranda karsinom (%0.7 vs. %3.6) ile karşılaşılmıştır. Temelde çalışmanın prospektif randomize kontrollü bir çalışma olmamasından dolayı farklı bir sınır değeri elde ettik. Premenopozal yaş grubunda 14mm'lik endometrial kalınlık sekretuar fazla uyumlu sayılabilecek bir kalınlık olduğu için, bu aralıkta belirli bir sınırın seçilmesi güç olmakla birlikte, endometrial karsinom gibi erken müdahale edilmesi halinde göreceli iyi sağkalım oranı elde edebileceğimiz bir durum için yalancı pozitiflikler göz ardı edilebileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda bu sensitivite ve spesifitenin birbirine en yakın olduğu değeri 10.05mm olarak saptanmıştır. Ancak, daha önce de belirtildiği gibi, daha homojen bir grupta, son adet tarihine göre siklusun 4-6. günlerde TvUSG

uygulanarak, daha geniş çaplı bir örneklem üzerinde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yaşla birlikte prevalansı artan hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbiditeler, endometrium kanserinin genel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Hipertansif bozukluklarla diabetes mellitus, postmenopozal kadınlarda çeşitli çalışmalarla incelenmiştir, ancak premenopozal yaş grubundaki etkileri konusunda veriler yetersizdir (124,125).

Nakamura ve ark., 140'ü sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 242 postmenopozal kadında TvUSG ile inceleme ve endometrial örnekleme yapmıştır. Çalışma grubu asemptomatik, rutin kontrol için başvuran, en az bir yıl adet görmeyen postmenopozal hastalardan oluşturulmuş ve bu grup diabetes mellitus tip 2, hipertansiyon ve hipertansiyon+ diabetes mellitus altgruplarına ayrılmıştır. Endometrial kalınlık ve elde edilen histopatolojik sonuç açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış (124).

Rubio ve Alcazar ise 2003 yılında yayınladıkları prospektif çalışmada antihipertansif ilaç kullanan asemptomatik postmenopozal kadınları sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak, ultrasonografik ve histolojik bulgularında fark olup olmadığını irdemiştir. Antihipertansif kullanan grupta (n=182) endometrial kalınlık, normotansif gruba göre daha kalın olarak saptanmış. Ayrıca antihipertansif kullananlarda polip gibi benign patolojilerde anlamlı artış izlenmiş

ancak adenokarsinom açısından anlamlı fark saptanmamış. Endometrial kalınlık açısından kullanılan antihipertansif ajan anlamlı fark yaratmamıştır (126).

Çalışmamızda premenopozal kadınlarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve ilişkili tedavilerin endometrial hiperplazi ve karsinom gelişiminde etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Endometrial hiperplazi ve karsinomu gelişimi açısından, insülin kullanımı, oral antidiabetik kullanımı ve özellikle antilipidemik kullanımı anlamlı düzeyde ($p<0.05$) azalttığı izlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların boy ve kilo gibi antropometrik verilerine ulaşamadığı için komorbiditeler beden kitle endeksiyle korele edilememiştir. Literatürde premenopozal kadınlarda antilipidemik ajan kullanımının endometrial patolojiler üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, bu bulguyu destekleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Postmenopozal dönemde kanama, postmenopozal kadınların yaklaşık %10'unda meydana gelmektedir (127). Postmenopozal kanama olguların yaklaşık %10'u endometrial karsinoma işaret etmekte, %20-30 unda ise endometrial polip gibi etyolojilere bağlıdır. %95 endometrial karsinom vakasında ilk bulgu postmenopozal kanama olduğu için, bu nedenle başvuran hastaların mutlaka dikkatlice değerlendirilmesi gerekiyor. Örneklem grubumuz örnekleme yapılan hastaları içerdiğinden postmenopozal kanama yakınması olan hasta sayısı %10'u aşıkâr şekilde geçmektedir (%60.1). Örneklemdeki histolojik dağılım postmenopozal dönem endometrial patolojilerle uyumlu olarak gelmiştir. Bu

grupta %20.05 oranında endometrial polip ve %9.79 endometrial karsinom saptanmıştır. Endometrial karsinom vakaları incelendiğinde %85.7sinin postmenopozal kanama yakınmasıyla başvurdukları izlenmiştir. Asemptomatik vakalar başka nedenlerle yapılan TvUSG ile endometrial kalınlık artışı bulgusu doğrultusunda örneklenerek tanımlanmıştır.

TvUSG postmenopozal dönemde endometrial karsinomu ekarte etmek için yararlanılan ve sıkça başvuru alan bir radyolojik yöntemdir. Postmenopozal kanamadaki kullanımıyla ilgili bilgi birikimimizin büyük kısmı 1998 yılında Smith- Bindman ve ark tarafından yapılan metaanalizden kaynaklanmaktadır (46). 35 çalışmanın değerlendirildiği ve 5892 kadının dahil edildiği analizde; normal histolojik bulguların görüldüğü ortalama endometrial kalınlık 4mm (1SD), endometrial poliplerde ortalama 10mm (3SD), hiperplazisi olan kadınlarda 14mm (4SD), ve kanser tanısı alan kadınlarda 20mm (6 SD) olarak saptanmış. Endometrial karsinom için optimum endometrial sınır değeri 5mm olarak tespit edilmiştir [sensitivite %96 (%95 CI 94-98), spesifite %61 (%95 CI 59-63)]. Yazarlar TvUSG’de 5mm sınırının, endometrial örnekleme yakın bir sensitiviteye sahip olduğunu ve bu nedenle örnekleme imkanının olmadığı veya örnekleme sonucunun tanısal olmadığı şartlarda, histopatolojik incelemeye alternative olarak kullanılabileceğini savunmuştur.

Dijkhuizen ve ark endometrial patolojileri tespit etmek için ultrasonografiyi sınamıştır. 136 premenopozal ve postmenopozal hastada yapılan prospektif çalışmada tüm hastalar TvUSG, tanısal histeroskopi (DxH/S) ve

endometrial aspirasyon küretajı veya hedefe yönelik biyopsi (histeroskopik) uygulanmıştır. 67 premenopozal kadında, 5mm'lik tek kat endometrium sınır değeri kullanarak endometrial anormallikleri %88 sensitivite ve %68 spesifiteyle tanımlamıştır. 69 postmenopozal kadında ise 3mm çift duvar sınırı ise %97 sensitivite ve %74 spesifite ile tanımlamıştır. Sonuç olarak yazarlar transvajinal ultrasonografinin postmenopozal kanamayla başvuran kadınlarda endometrial patolojileri ekarte etmek için mükemmel bir ilk basamak tanı yöntemi olduğunu ancak AUK için başvuran premenopozal kadınlarda kullanımının sınırlı olduğunu ifade etmişler ve ultrasonografiyle örneklemenin yaklaşık %40 oranında azaltılabileceğini savunmuşlardır (128).

Güner ve ark. 1996'da yayınlanan prospektif çalışmalarında, 289 postmenopozal kadın değerlendirilmiş ve TvUSG endometrial kalınlıkları endometrial örneklemeye elde edilen histolojik sonuçları karşılaştırılarak, gereksiz tanısal küretajın oranını düşürecek optimal endometrial kalınlık sınırı belirlemek istenmiştir. Çalışma grupları 192 postmenopozal kanamalı kadından oluşurken, kontrol grupları 97 asemptomatik kadından meydana gelmiştir. Yazarlar ≤ 4 mm'lik bir sınır değeri ile patolojisi olmayanları %100 doğrulukla saptamışlar ve bu değerin optimum sınır değeri olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca asemptomatik grupla karşılaştırdıklarında, postmenopozal kanamayla başvuran hastalarda patolojik bulgu saptama olasılıkları anlamlı biçimde artmıştır (129).

Daha yakın tarihte, geçmişte yapılan ilişkili metaanalizleri derleyen van Hanegem ve ark. en yüksek sensitiviteye sahip olan 3mm sınırının kullanımını önermektedir. Sensitivitenin artmasıyla düşen spesifite yalancı pozitifliklerin ve dolayısıyla örnekleme sayısı maliyetin gereksiz artışının söz konusu olabileceğini ifade etmiştir. Ancak, 3mm sınırının kullanımıyla ilgili maliyet-etkinlik analizlerinin günümüzde yetersiz olduğunu belirtmektedir (44).

Dijkhuizen ve ark. postmenopozal kanamayla başvuran hastalar a yaklaşımı karşılaştırmak için dört ayrı stratejinin karar analizini yapmıştır. Stratejiler sağ kalım tahminleri ve maliyeti analizlerine göre incelenmiş ve 3-9mm arasında farklı üç endometrium çift duvar kalınlık ölçümü analize dahil edilmiştir. İlk stratejileri TvUSG ile endometrium kalınlık ölçümü, ikincisi TvUSG ile ofis şartlarında endometrial biyopsi, üçüncüsü TvUSG ile H/S ve dördüncüsü yalnızca endometrial biyopsi idi. Herhangi bir tanı ve tedavi olmadan sadece hastanın ekspektan yaklaşımla takip edilmesi referans strateji olarak kabul edilmiştir. Yazarların sonuçlarına göre, yalnızca endometrial biyopsi (dördüncü strateji) ve TvUSG'yi takiben biyopsi (ikinci strateji), maliyet etkinlik bakımından diğer protokollere göre üstün bulunmuştur. Endometrial karsinom prevalansının ≥ 15.3 olduğu şartlarda sadece endometrial biyopsi yapılması maliyet- etkinlik açısından en yararlı yöntem olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, 9mm'lik endometrial kalınlık sınırının kullanılması sağ kalan yıl başına en düşük maliyete sahip yöntem olarak belirlenmiştir (130).

Endometriumun kalınlaşmasıyla artan kanser olgularını değerlendiren birçok çalışma olmasına karşın, TvUSG ile endometriumu ince saptanan hastalarla ilgili çalışmalar az sayıdadır. Van den Bosch ve ark. endometrial karsinom tanısı alan 187 hastanın retrospektif analizini yaparak, endometriumu <5mm olan kadınları incelemiştir. 187 kadından yalnızca 13'ünde (%6.9) TvUSG endometrium kalınlığı <5mm olduğu izlenmiştir. Bu ölçümlerden yalnızca bir tanesi usulüne uygun biçimde ölçülmüş ve bu hastada meme kanserinin diffüz uterin ve endometrial metastazları mevcuttu. Yazarlar ince endometriumlu vakaları irdeleyerek, ince ve düzenli endometriumun TvUSG ile görüntülenmesi halinde endometrium kanserinin güvenli biçimde ekarte edilebileceğini savunmaktadırlar (131).

Endometrium kanseri olup, endometrial kalınlığı ince olarak ölçülen hastalar, vaka takdimleriyle sınırlıdır. Naftalin ve ark. sundukları iki olgu, asemptomatik postmenopozal hastalar olup, endometrium dışı ultrasonografik anormallikler nedeniyle takipte olan ve takip sırasında endometrium çift duvar kalınlıkları ince (birinde 1.8mm, diğesinde 2.4mm) olarak izlenmiştir. Her iki hastanın histerektomi materyallerinde adenomiyotik odaktan köken alan endometrioid tip adenokarsinomu saptanmıştır. Her iki olgunun ultrasonografik incelemesinde endometriumla sınırları net olarak ayırt edilemeyen hiperekoik alanlar izlenmiştir. Bu iki olguyla yazarlar, endometrium kalınlığının dışında, endometriuma uzanan farklı ekoik yapıların ve miyometrium homojenitesine dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (132).

Genel olarak endometrial kanserlerde endometrium kalınlığının artmasını bekliyoruz. Bu yüzden TvUSG sınır ölçümleri yaygınca değerlendirilmiş ve optimal bir sensitiviteyle hasta olan popülasyon izole edilmeye çalışılıyor. Aynı zamanda gereksiz endometrial örneklemeyi engelleyecek, hastaları örneklemeye işlemlerinin komplikasyonlarından koruyacak, maliyet analizlerine göre ideal bir spesifikiteye sahip sınır değerler denenmektedir. Çalışmamızda postmenopozal kadınların endometrium kanseri için optimal sınır değeri (cut off) 7,05mm olarak saptanmıştır. Yukarıda bahsi geçen çalışmalara göre daha yüksek saptanmasının nedenleri arasında; çalışmanın retrospektif tasarımda oluşu, postmenopozal gruptaki asemptomatik hastaların az oluşu, dış merkezlerden gelen hastalara önceden TvUSG ile endometrial kalınlığın beklenenden daha yüksek olması ve bu sebepten kliniğimize refere edilmiş olması, premalign lezyonlar olarak kabul edilen endometrial hiperplazi olgularının az oluşu ve çalışmaya dahil edilen örneklem çok çeşitli endikasyonlarla, birbirinden farklı yöntemlerle örneklemesinin yapılmış olması (homojen olmayan grup) olabilir.

Anormal uterin kanama endometrial karsinom tanısı için uyarıcı bir bulgu olabilir. Ancak çalışmamızda, postmenopozal grupta 6 asemptomatik hasta yalnızca endometrial kalınlık bulgusuyla kanser tanısı almıştır. Asemptomatik hastalarda endometrium kanseri olabildiğine göre, bu hastaları tanımlamak önemlidir. Asemptomatik postmenopozal hastalarda artmış endometrial kalınlığın, endometrial patolojileri tanımlama değeri birçok çalışma ile sınanmıştır. Çalışmaların çoğunda TvUSG'nin düşük riskli grupta bir tarama yöntemi olarak kullanılmasını destekleyecek verilerin yetersiz olduğunu ifade etmektedir.

Worley ve ark. retrospektif bir çalışmada, TvUSG ile endometrial kalınlığı >5mm olan ve bu nedenle endometrial örnekleme yapılan 65 postmenopozal kadını değerlendirmiştir. Çalışma grubunda dört olguda (%6.2) basit/kompleks hiperplazi ve 2 olguda (%3.1) atipili hiperplazi saptanmıştır. Ortalama endometrial kalınlık 9.7mm olarak saptanmış. Yazarlar, çalışma gruplarında endometrial kanser olgusuna rastlamadıkları için ultrasonografinin rutin tarama yöntemi olarak kullanılmasını önermemektedirler (15).

Benzer şekilde Gambacciani ve ark, histeroskopi yapılan asemptomatik postmenopozal hastaların endometrial kalınlıklarını retrospektif olarak incelemiştir. Çalışma grubuna dahil ettiği 148 asemptomatik hastanın örnekleme endikasyonu TvUSG ile ölçülen kalınlaşmış endometriumlarıydı. Yazarlar tek başına TvUSG kalınlıklarına göre örnekleme endikasyonu koyduklarında %93.2 yanlış pozitiflikle karşılaştıklarını ve bu nedenle ultrasonografinin bir tarama aracı olarak kullanılmayacağını savunmuşlardır (133).

Kendi çalışmamızda, asemptomatik grupta yalnızca 6 endometrium kanser vakasına rastlanmıştır. Bu grubun ortalama endometrial kalınlığı semptomatik olanlardan anlamlı olarak daha inceydi. Ancak kliniğimizde kullanılan 5mm sınır değerini geçmiş olmalarından dolayı örneklenmiş ve tanı almışlardı. Semptomatik grupta endometrium kanseri olgusunun sayıca daha fazla olması (%4 asemptomatik, %12.9 semptomatik) nedeniyle TvUSG ile endometrial kalınlığın bir tarama aracı olarak kullanılması, bu verilerle desteklenmemektedir.

TvUSG'nin postmenopozal asemptomatik hastalardaki değeri, endometrium kalınlığı yanı sıra, dokunun ekojenk özelliklerini, düzenini ve hastanın klinik risk faktörlerini dahil eden prospektif yapıda, geniş çaplı bir çalışmayla incelenmelidir.

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal yaş gruplarındaki kadınlardan elde edilen polip sonuçlarının dağılımına yer verdik. Poliplere yaklaşım hala tartışma konusudur. Poliplere bağlı semptomu olan hastalarda (örneğin mertoraji, menometroraji, postmenopozal kanama) terapötik amaçla polipektomi yapılmalıdır. Ancak hala asemptomatik poliplere yaklaşım konusunda bir konsensusa varılamamıştır. Çalışma grubumuzda postmenopozal benign endometrial polip saptanan hastaların %63.3'ü semptomatiktir. Bu bulguyla asemptomatik birçok postmenopozal hastayı ultrasonografik bulguları doğrultusunda örneklediğimizi görüyoruz. Postmenopozal dönemde polip zemininde endometrial karsinom saptanan vakalardan biri asemptomatiktir. Poliplerin natürü gereği, malignleşmeye eğilimin olduğu savunan hipotezler mevcuttur. Bu hipotez çeşitli çalışmalarca sınanmıştır.

Wethington ve ark, endometrial örnekleme spesimeninde endometrial polip saptanan 1011 kadını retrospektif olarak değerlendirmiştir. Olgu serisinde toplam 13 (%1.3) endometrial kanser vakası saptamışlardır. Poliplerin klinik ve morfolojik özellikleri karşılaştırıldığında, atipik hiperplazi veya karsinomla ilişkili tek faktör menopozal statü idi. Asemptomatik premenopozal hastalarda poliple ilişkili atipik hiperplazi veya malignite riski %0.9, semptomatik premenopozal hastalarda %1, asemptomatik postmenopozal hastalarda %1.9 ve semptomatik

postmenopozal kadınlarda %3.8 risk saptamışlar. Yazarlar genel toplumda endometrial poliplerle ilişkili endometrial karsinom riskinin %1.3 olduğunu ve sadece poliple sınırlı malignite riskinin %0.3 olduğunu, riskin de en çok semptomatik postmenopozal kadınlarda görüldüğünü vurgulamışlardır (49).

Benzer şekilde 2009 yılında Ferazzi ve ark çok merkezli bir retrospektif çalışmada 1152 asemptomatik postmenopozal kadında endometrial poliplerin özelliklerini değerlendirmiştir. Çalışma grubunda sadece bir olguda polip zemininde endometrial karsinom saptamışlardır. Bu prevalans semptomatik kadınlara oranla 10 kat daha düşüktü. Asemptomatik kadınlarda polip zemininde atipili hiperplazi oranı %1.1, semptomatik kadınlarda ise %2.2 olarak belirlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar kendi aralarında ayrıca değerlendirildiğinde poliplerin çapı, maligniteyi belirleyen en kuvvetli faktör olmuştur (ortalama $>18\text{mm}$ çaplı polipler için OR:6.9; CI:2.2-21.4). Sonuç olarak yazarlar, asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial poliplerin takip edilebileceğini ancak takibin polip çapıyla sınırlandırılması gerektiğini savunmuşlardır(134).

Çalışmamızda asemptomatik postmenopozal kadınlarda, yalnızca bir olguda polip zemininde endometrial karsinom saptanmıştır (iki olgu semptomatik kadınlarda izlenmiştir). TvUSG ile endometrial polip çapları hastaların çoğunda bildirilmediği için, çalışmaya polip çaplarıyla malignite ilişkisi kurulamamıştır. Ancak çalışmamızda olduğu gibi, yapılan diğer çalışmalar da asemptomatik kadınlarda TvUSG ile polip sapanan hastaların çoğunda malignansi beklemediğimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda meme kanseri tanısıyla takip edilen 106 hasta mevcuttur. Bu hastaların %71.7'si (n=76) örnekleme yapıldığı sırada adjuvan tedavi olarak tamoksifen kullanmaktaydı. Meme kanseri ile endometrial karsinom arasında bir ilişkinin (tamoksifen kullanımından bağımsız olarak) olabileceği öne sürülmüştür. Her iki malignite benzer risk faktörlerine sahiptir (örneğin nulliparite, obezite). Thompson ve ark meme kanseri öyküsü olmayanlara göre, meme kanserli olgularda endometrial seröz adenokarsinomların daha sık olduğunu göstermiştir (135). BRCA1 geninin endometrial karsinom gelişiminde rol oynayıp oynamadığı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Levine ve ark, yürüttükleri uluslararası kohort çalışmasında 11,847 BRCA1 taşıyıcı kadını incelemiş ve uterin karsinomlarda küçük ama anlamlı bir risk artışı olabileceğini saptamışlardır (136).

Garuti ve ark, 91 asemptomatik, menopozal, östrojen reseptör pozitif meme kanserli hastanın tamoksifen kullanımından önceki endometrial patoloji prevalansını değerlendirmiştir. Tamoksifen tedavisine başlamadan evvel hastaların TvUSG ile endometrial kalınlıkları ölçülmüş ve 4mm üzerindekiilere endometrial biyopsi uygulanmıştır. 34 hastada endometrial kalınlık sınır değerinin üzerinde olup, endometrial örnekleme tabi tutulmuş, bunların arasında da 10 adet endometrial polip, 4 kişide basit hiperplazi ve 3 kişide kompleks atipili hiperplazi saptamışlardır. Endometrial patolojisi saptanan ve saptanmayan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında sadece hastaların yaşı ve endometrial kalınlık ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Yazarlar sonuç olarak meme kanserli olgularda artmış bazal endometrial patolojilerin olduğunu

ve tamoksifen tedavisinden evvel mutlaka endometrial örnekleme yapılması gerektiğini savunmaktadır (137) .

Çalışmamızda meme kanseri tanısıyla takip edilen ve endometrial karsinoma rastlanan iki hasta saptanmıştır (2/106). Her ikisinin aile öyküsünde meme kanseri veya endometrium kanseri olmamakla birlikte, daha önce tamoksifen tedavisini kullanmış ve örnekleme sırasında tamoksifen kullanmayan menopozal hastalardı (tamoksifen adjuvan tedavisinin ne kadar süreyle kullanıldığı ve endometrial karsinom tanısından ne kadar süre önce kesildiği bilinmemektedir). Bu hastalarda tamoksifen kullanımından evvel, kliniğimizce alınmış bir endometrial biyopsi bulunmadığından, endometrial karsinomun veya endometrial hiperplazinin adjuvan tedaviden önce olup olmadığı, tamoksifenle ilişkisinin olup olmadığı saptanamamıştır.

Çalışmamızda 76 hasta tamoksifen kullanıyordu. Tamoksifen kullananlar arasında “inaktif endometrium”, “proliferatif endometrium”, “senil kistik atrofi” gibi benign patolojiler (47/76) ,benign endometrial polip (23/76) ve kompleks atipisiz hiperplazi (1/76) saptanmıştır. Tamoksifen kullanan premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında en sık görülen patoloji endometrial polipler olduğu saptanmıştır. Bu bulgu genel literatür ile uyumludur. Tamoksifen kullanan grupta beklenilenin altında premalignite/malignite prevalansının saptanması, örneklemin küçük olmasıyla ilişkili olabilir.

Cohen, 2004’te yayınladığı derlemede, postmenopozal tamoksifen tedavisinin endometrial histolojik değişiklikleri üzerindeki etkilerini inceleyen

106 çalışmanın analizini sunmuştur. En sık karşılaşılan endometrial patoloji polipler olmuştur. Bu poliplerde bildirilen malignansi riskinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Yazar menopozal tamoksifen kullanıcılarında ileri evre ve yüksek dereceli malignansilere rastlanıldığını ve bu nedenle dikkatli olunması gerektiğini savunmuştur (138).

Endometrial malignite görülme riskinin artmış olması beklentisiyle, bu hasta grubunun taramaya dahil edilmesi gündeme geliyor. Endometrial kanlık sınırı >5mm olduğunda tamoksifen kullanan vakaların %51,2'sinde endometrial patolojilerin saptanamayacağını bildiren yazarlar olduğu gibi, bazı yazarlar, cut-off değeri >8mm olarak alındığında atipik hiperplazi ya da endometrial polip saptanması için %100'lük pozitif prediktif değere ulaşıldığını bildirmişlerdir (55,56). ACOG'a göre tamoksifen alan meme kanserli hastalara yılda bir kez pelvik muayene ve PAP smear testi yapılmalıdır (57). Herhangi bir vajinal kanama, olması halinde yaşa ve endometrium TvUSG kalınlığına bakmaksızın endometrial biyopsi ile değerlendirilmelidir.

Premenopozal hastalarda tamoksifenin menstrual siklus ve endometrium üzerindeki etkilerini değerlendiren Buijs ve ark, 12mm üzerinde TvUSG endometrial kalınlığı olanlara histeroskopi ve küretaj yapmışlardır. Endometriumu 12mm üzerinde olanlarda yapılan incelemeler sonucunda herhangi bir malignansiye rastlamamışlar. Ayrıca hastaların dolaşımsal östrojen seviyeleriyle endometrial kalınlıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (139).

Kliniğimizde tamoksifen kullanan postmenopozal hastalar semptomlar konusunda bilgilendiriliyor ve postmenopozal kanamayla başvuran hastalarda endometrial patolojiler açısından değerlendiriliyor. Asemptomatik seyreden pre- ve postmenopozal hastalar ise yıllık jinekolojik kontrole dahil oluyorlar. Çalışmamızda asemptomatik premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında histopatoloji açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak daha geniş çaplı prospektif çalışmalarla uygun bir tarama yönteminin doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Mayıs 2006- Mayıs 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine başvuran ve endometrial örnekleme yapılan 1646 hastanın retrospektif analizinde 1217 premenopozal kadın değerlendirilmiştir. Premenopozal kadınların %31.8'i menoraji yakınmasıyla başvurmuştur. En sık uygulanan endometrial örnekleme yöntemi dilatasyon ve küretaj (D&C)' idi (%43.1). Premenopozal hastalar arasında en sık karşılaşılan endometrial patoloji "endometrial polip"di (%33.3).

Menopoza girmemiş kadınlar arasında 9 olguda endometrial karsinom saptanmıştır. Endometrial örneklemeyle hiperplazi veya endometrial karsinom saptanan hastaların transvajinal ultrasonografiyle ölçülen endometrial kalınlıkları, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha kalındı ($p=0.001$). Premenopozal kadınlarda, endometrial premalign ve malign lezyonları saptama endometrial sınır değeri %51.8 sensitivite ve %40 spesifite ile 10.05mm olarak saptanmıştır. Bu sınır değer literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur. Premenopozal kadınlarda endometrial patolojileri ekarte edecek bir endometrial kalınlık sınır değerini, ayrıca ekojenitenin niteliğini sınamak için daha çok geniş çaplı prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anormal uterin kanamayla başvuran premenopozal kadınlarda premalign ve malign lezyonların arttığı yaş sınırı %56 sensitivite ve %48 spesifiteyle 42.5yaş olarak belirlenmiştir. Anormal uterin kanama ile başvuran, endometrial

kanseri açısından ek risk faktörü bulunmayan ve 40 yaşı geçen hastalarda medikal tedaviye başlamadan doğrudan endometrial örneklemenin yapılmasını öneriyoruz. Daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir sınır yaşının saptanması için, perimenopozal hastaların dahil edilmediği daha homojen bir çalışma grubuyla prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Premenopozal kadınlarda oral antidiabetik, insulin ve antilipidemik terapiler endometrium kanseri riskini anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu bulguların, endometrial karsinom için anlamlı risk faktörü olan beden kitle endeksiyle korele edilemsi gerekmektedir.

Değerlendirilen 429 postmenopozal hastanın arasında, en sık başvuru nedeni postmenopozal kanama (%60.2), en sık uygulanan endometrial örnekleme yöntemi fraksiyone küretaj (%39.2) ve en sık görülen histolojik bulgu atrofi (%23.1) idi.

%6.06 hastada endometrial karsinom saptanmıştır. Postmenopozal kanamayla başvuran hastalarda endometrial malignite sıklığı daha yüksekti. Endometrial hiperplazi veya karsinom sonucu elde edilen hastaların transvajinal ultrasonografiyle endometrial kalınlıkları, olmayanlara göre anlamlı olarak daha kalındı ($p=0.001$). Postmenopozal kadınlarda hiperplazi ve karsinom için endometrium kalınlık sınır değeri %80 sensitivite ve %60 spesifiteyle 7.05mm olarak saptanmıştır.

76 tamoksifen kullanan hastada yapılan değerlendirmede en sık elde edilen histolojik tanı benign değişikliklerdi. En sık görülen histopatolojik tanı ise “endometrial polip”ti. Tamoksifen kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı histopatolojik fark saptanmamıştır. Tamoksifen kullanan hastaların yıllık kontrollerle değerlendirilmesi ve postmenopozal kanama yakınması olması halinde endometriumun örneklenmesini öneriyoruz.

7. TÜRKÇE ÖZET

Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 2006-2011 yılları arasında gerçekleşen endometrial örneklemelerin endikasyonları, histopatolojik dağılımları ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.

Endometrial örnekleme jinekoloji kliniklerinde en sık yapılan girişimlerden birisidir. Histopatolojik tanı elde etmek amacıyla yapıldığı gibi terapötik amaçlarla da yapılmaktadır. Endikasyonu ne olursa olsun, temel hedef hastaların endometrial patolojilere göre triajının sağlanması ve her hastaya özgü uygun tedavi ve takip şemasını oluşturmaktır. Bu çalışmanın amacı farklı klinik tablolarla başvuran, farklı yaş gruplarındaki kadınlara yapılan endometrial örnekleme tiplerinin histopatolojik sonuçlarını sunmak ve bu sonuçları yaş gruplarına, semptomatik olup olmadıklarına ve TvUSG endometrial kalınlıklarına göre karşılaştırmaktır.

Mayıs 2006 ile Mayıs 2011 yılları arasında endometriumu örneklenen hastaların demografik verileri, başvuru şekilleri yapılan işlemler ve elde edilen histopatolojik sonuçlar retrospektif olarak analiz edilmiştir.

İncelenen 1646 hastada, 1217'si premenopozaldi. Premenopozal hastalar arasında en sık görülen endometrial patoloji endometrial polipti (%33.3). Dokuz premenopozal hastada endometrial karsinom saptanmıştır (%0.7). Bu hastaların endometrial kalınlıkları benign sonuçlar elde eden hastalara göre daha kalındı

($p=0.001$). Premenopozal kadınlarda, endometrial premalign ve malign lezyonları saptama ultrasonografik endometrium sınır değeri %51.8 sensitivite ve %40 spesifite ile 10.05mm olarak saptanmıştır. Endometrial kanser için risk faktörü taşıyanlar, persistan anormal uterin kanaması olanlar ve medikal tedaviye yanıt göstermeyen hastalar haricinde, 42.5 yaşın üzerindeki premenopozal kadınlarda endometrial örnekleme yapılması önerilebilir. Premenopozal hastalarda endometrial karsinom gelişme riski antilipidemik ajanların, oral antidiabetik ve insulin kullanımıyla anlamlı ölçüde azamaktadır.

İncelenen postmenopozal kadınlarda endometrial atrofi görülme sıklığı %23.1, malignite sıklığı ise %9.8'di. Hiperplazi ve kanser tanısı alan hastaların çoğu başvuru sırasında semptomatikti. Endometrial karsinomu saptanan hastaların transvajinal ultrasonografiyle ölçülen endometrium kalınlıkları, benign sonuçlar elde eden hastalara göre daha kalındı ($p=0.001$). Malignite sıklığının arttığı sınır endometrial kalınlık değeri ise 7.05mm olarak saptanmıştır.

Endometrial hiperplazi ve karsinomun, premenopozal ve postmenopozal hastalarda görülme riskini belirleyecek, hastanın bireysel özelliklerini ve ultrasonografik görüntüsünü kombine edebilen bir risk modelinin oluşturulması gerekmektedir.

8. SUMMARY

An evaluation of endometrial sampling procedures, indications, histopathological distributions and affecting factors in women presenting at Gazi University Hospital during the years 2006-2011.

Endometrial sampling is one of the most frequently undertaken procedures in modern day gynaecological settings. It may performed as a means of obtaining histopathological tissue samples, however in some cases its considered as therapeutic approach. Whatever the indication is, its' major goal is rule out malignancy, and to establish a patient specific approach for therapy and follow up. The aim of this study is to evaluate the endometrial sampling indications and outcomes of women in various age groups, and to compare these results according to their ages, symptoms and ultrasonographically measured endometrial thicknesses.

Demographic data, clinical presentations, various endometrial sampling procedures undertaken were collected from the hospital database between May 2006 and May 2011. The histopathological results were then analyzed in a retrospective fashion.

Amongst the 1646 patients recruited, 1217 were classed as premenopausal. The endometrial pathology most frequently seen in this group was endometrial

polyps (33.3%). Nine premenopausal women were diagnosed with endometrial cancer (0.7%). In comparison with premenopausal women with benign pathology, the patients with cancer had a significantly thicker endometrium on ultrasound ($p=0.001$). The ultrasonographic endometrial cut off value for endometrial hyperplasia and carcinoma was 10.05mm (51.8% sensitivity and 40% specificity). The age cut off for endometrial sampling was found to be 42.5 years. Therefore we recommend endometrial sampling without a trial of medical therapy in women over this age presenting with abnormal uterine bleeding, regardless of their known risks for endometrial carcinoma. Logistic regression analysis of premenopausal women showed a significant decrease in risk of endometrial malignancy with use of antilipidemic agents, oral antidiabetic medication and insulin.

Amongst the postmenopausal women endometrial atrophy was the most frequent histopathological finding (23.1%), while the diagnosis of endometrial cancer was established in 9.8% of the patients. Most of the women with hyperplasia and cancer were symptomatic at presentation. The mean endometrial thickness of patients with a diagnosis of endometrial carcinoma was significantly thicker when compared to those with a benign result ($p=0.001$). The cut off ultrasonographic endometrial thickness for postmenopausal premalignancy and malignancy was 7.05mm.

A model combining individual risks along with ultrasonographic appearance and endometrial thickness is warranted to perform a risk analysis for pre- and postmenopausal endometrial malignancy.

9. KAYNAKLAR

1. Department of Health. Hospital Episode Statistics, London; 2009-2010.
www.hes.co.uk
2. Nicholson WK, Ellison SA, Grason H, Powe NR. Patterns of ambulatory care use for gynecologic conditions: a national study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:523-530
3. Van den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PAB, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and Office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 349-352
4. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505
5. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 588-592
6. Ozdemir S, Celik C, Gezginc K, Kiresi D, Esen H. Evaluation of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography and histopathology in premenopausal women with abnormal vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282:395-399
7. Jamal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66
8. Munstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004;2:24

9. Ash SJ, Farell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med*; 1996; 41(12):892-6
10. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57 (6):699-704
11. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;63(3):417-20
12. ACOG Practice Bulletin. Management of anovulatory bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73:263-71.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding, NICE Guidelines 44, London: RCOG, 2008. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44NICEGuideline.pdf.
14. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systemic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610-1621
15. Worley Jr MJ, Dean KL, Lin SN, Caputo TA, Post RC. The significance of a thickened endometrial echo in asymptomatic postmenopausal patients. *Maturitas* 2011; 68:179-181
16. Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950;1:3-25
17. Flowers CE Jr, Wilbron WH. Cellular mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding. *Semin Reprod Endocrinol* 1984;2:307-341
18. Hawkins SM, Matzuk MM. Menstrual Cycle:Basic Biology. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 ; 1135: 10–18.

19. Speroff, L.; Fritz, MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
20. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. Fourteenth edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
21. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. Longitudinal Study of menstrual patterns in the early postmenarchal period. Duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health Care*. 1986;7:236-244.
22. Hillard P. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstet Gynecol*. 2002;99:655-662.
23. Fraser IS, McCarron G, Markham R et al. Blood and total fluid content of menstrual discharge. *Obstet Gynecol*. 1985; 65:194-198
24. Fraser IS, Warner P, Marantos PA. Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol*. 2001;98:806-814.
25. Adena M, Gallagher H. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol*. 1982;9:121-130.
26. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*. 1987; 47:94-100.
27. Awwad, JT, Toth, TL. Schiff, I. Abnormal uterine bleeding in the perimenopause. *Int J Fertil* 1993, 38:261.
28. Wren, BG. Dysfunctional uterine bleeding. *Aust Fam Physician* 1998; 54:61.

29. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008;90:2269-80
30. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:591-5.
31. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2007; 87:466-76.
32. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95:2204-8.
33. Goodman A. Terminology and evaluation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. 2009. www.uptodate.com
34. Shwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27:219-234.
35. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assesment re-visited. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):623-32.
36. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA*. 1993;269(14):1823-8.
37. Ash SJ, Farell SA, Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med*. 1996;41(12):892-6.
38. Vilos G, Lefebvre G, Graves G. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2001;23(8):704-9.

39. HKCOG Guidelines Guidelines on investigation of women with abnormal uterine bleeding under the age of 40. *HKCOG GUIDELINES NUMBER 5 (May 2001)*: www.hkcog.org.hk
40. New Zealand National Health Committee. Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding:1998. www.nzgg.org.nz/guidelines
41. Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual Disturbances in puberty. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2010;24: 157–171.
42. Chi C, Pollard D, Tuddenham E, Kadir RA. Menorrhagia in Adolescents with Inherited Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23:215.
43. Mitamura T, Watari H, Todo Y, Koshida T, Sakuragi N. A 14-Year-Old Female Patient With FIGO Stage IB Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 896-897.
44. van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MPM, Mol BWJ, Timmermans A. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding:An evidence based approach. *Maturitas*. 2011;68:155-164.
45. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Committee Opinion No.426: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009;113:462-4
46. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280:1510-7.
47. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps; risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:325-8.

48. Antunes A Jr, Cost-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto- Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factor associated with malignancy. *Maturitas*. 2007;57:415-21.
49. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, Wright JD. Risks and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun 24. [Epub ahead of print].
50. Kazer RR. Endometrial biopsy should be abandoned as a routine component of the infertility evaluation. *Fertil Steril*. 2004;82:1297– 8.
51. Garcia JE. Endometrial biopsy: a test whose time has come. *Fertil Steril* 2004;82:1293– 4.
52. Ismail SM. Gynecological effects of tamoxifen. *J Clinical Pathol*. 1999;52:83-88.
53. Fisher B, Constantino JP, Redmond C: Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients; Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B–14, *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 527 -537,
54. Barakat RR, Gilewski TA, Saigo PE et al: The effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: An interim analysis of a prospective study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 779, 1995.
55. Lahti E, Blanco G, Kaupilla A, Apaja-Sarkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T: Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol*, 81: 660 -664, 1993
56. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al: Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*, 343: 1318–1321, 1994

57. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1475.
58. O'Dowd MJ, Philipp E. *The History of Obstetrics and Gynaecology*. Carnforth: Parthenon Publishing, 1994
59. Munde PF. *Minor Surgical Gynecology: A Manual of Uterine Diagnosis and the Lesser Technicalities of gynaecological practice*. London: Sampson Low, Marston, Searle and Rivington, 1880.
60. McElin TW, Bird CC, Reeves BD, Scott RC. Diagnostic dilatation and curettage. A 20-year survey. *Obstet Gynecol* 1996;33:807- 12.
61. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-41
62. Polson DW, Morse A, Beard RW. An alternative to diagnostic dilatation and curettage: Endometrial cytology. *BMJ* 1984;288:981-3
63. Bjerre BA, Gardmark SA, Sjoberg NJA. Aspiration curettage a new diagnostic method. *J Reprod Med* 1971;7:221 3
64. Webb MJ, Gaffey TA. Outpatient diagnostic aspiration curettage. *Obstet Gynecol* 1976;47:239-41
65. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6
66. Hale RW, Reich LA, Joiner JM, Pion RJ, Kobara T. Histopathologic evaluation of uteri curetted by flexible suction cannula. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:805-8.

67. Cornier E. The Pipelle: a disposable device for endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;48:109-10.
68. Stoval TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomised comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1287- 90.
69. Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscü E. Accuracy of Pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:272-5.
70. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
71. Fothergill DJ, Brown VA, Hill AS. Histological sampling of the endometrium a comparison between formal curettage and the Pipelle sampler. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:779-80.
72. Henig I, Chan P, Tredway DR, Maw GM, Gullett AJ, Cheatwood M. Evaluation of the Pipelle curette for endometrial biopsy. *J Reprod Med* 1989;34:786 9.
73. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92
74. Loffer F. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989;73: 16-20
75. Lewis BV. Hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine

bleeding. BrJ Obstet Gynaecol 1990;97:282-4

76. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.

77. Parazzini F et al. The epidemiology of female genital tract cancers. Int J Gynecol Cancer. 1997;7:169-181.

78. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. Gynecol Oncol 2003; 91:463.

79. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1213.

80. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. J Epidemiol Biostat 1999; 4:191

81. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. Am J Obstet Gynecol 1982; 143:569.

82. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. N Engl J Med 1985; 313:969.

83. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Int J Cancer 2004; 108:425.

84. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983; 61:403.

85. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
86. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320
87. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
88. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64:417.
89. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86:38.
90. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:463.
91. Leita0 MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:278.
92. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed, Kurman, RJ. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994.

93. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1012.
94. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
95. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2010; 21(2): 97-101.
96. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
97. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28:788.
98. Epplen M, Reed SD, Voigt LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168:563.
99. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66:233.
100. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988; 71:771.

101. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256.
102. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996; 56:1917.
103. Pal L, Niklaus AL, Kim M, et al. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod* 2008; 23:80.
104. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res* 1995; 55:1565.
105. Chan SS, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* 2007; 114:1510.
106. Hassa H, Tekin B, Senses T, et al. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:718.
107. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20:1632.
108. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:206.
109. Erdem M, Bilgin U, Bozkurt N, Erdem A. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography in evaluating the endometrial cavity in pre- and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Menopause* 2007;14 (5): 846-852.

110. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1197.
111. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488.
112. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:160.
113. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:120.
114. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:558.
115. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, et al. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. *Maturitas* 2005; 50:177.
116. Baggish MS. Operative hysteroscopy. 8th Edition, Lippincott-Raven, 1997 p 415.
117. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131.

118. Feldman S. Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease. 2011. www.uptodate.com
119. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, et al. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33:247.
120. Iram S, Musonda P, Ewies AAA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated?—A retrospective non-comparative study of 3006 women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 148 (2010) 86–89.
121. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 645–651
122. Mortakis AE, Mavrelou K Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial abnormalities. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997 Aug;4(4):449-52.
123. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, May 2002.
124. Nakamura H, Tsuda H, Hosoi M, Sato T, Inoue T, Nishimura S, Kajitani K, Kawamura N. Endometrial thickness in Japanese women with hypertension or/and type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 129 (2006) 174–177.
125. Vorgias G, Strigou S, Varhalama E, Savvopoulos P, Dertimas B, Akrivos T. The effect of hypertension and anti-hypertensive drugs on endometrial thickness

and pathology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 125 (2006) 239–242.

126. Martinez_Rubio MP, Alcazar JL. Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs. *Maturitas*. 2003;46:27-32.

127. Astrup K, Olivarius NF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:203–7.

128. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas*. 2003 Aug 20;45(4):275-82.

129. Güner H, Tiras MB, Karabacak O, Sarikaya H, Erdem M, Yildirim M. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography might reduce endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Aust NZ J obstet Gynaecol*. 1996;36:2:1

130. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas*. 2003 Aug 20;45(4):275-82.

131. van den Bosch T, van Schoubroeck D, Domali E, Vergote I, Moerman P, Amant F, Timmerman D. A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:674-679.

132. Naftalin J, Nunes N, Hoo W, Arora R, Jurkovic D. Endometrial cancer and ultrasound: why measuring endometrial thickness is sometimes not enough. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;24 [Epub ahead of print].
133. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas*. 2004 Aug 20;48(4):421-4.
134. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:235.e1-235.e6.
135. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
136. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80:395.
137. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Sita G, Nalli G, Luerti M. Baseline endometrial assessment before tamoxifen for breast cancer in asymptomatic menopausal women. *Gynecologic Oncology* 98 (2005) 63 – 67.
138. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic Oncology* 94 (2004) 256–266.
139. Buijs C, Willemse PH, de Vries EG, Ten Hoor KA, Boezen HM, Hollema H, Mourits MJ. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 May;19(4):677-81.

