

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Ferit SARAÇOĞLU

**ASEMPTOMATİK POSTMENOPÖZAL
KADINLARDA ENDOMETRİYAL KALINLIK VE
İLİŞKİLİ OLDUĞU FAKTÖRLER**

DR. ERDOĞAN ÖZ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
OP. DR. CİHAN ÖZTOPÇU

ANKARA
2001

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, uzmanlık eğitimini tamamlayabilmek için gereklilik kaygısından uzakta, postmenopozal dönemini yaşayan kadınlar ve onları izleyen hekimlere ışık tutabilecek nitelikte sonuçlar ortaya çıkarmak isteği ve gayretiyle, 3 yıllık bir eğitim birikiminin neticesinde ortaya çıkmıştır.

Bu birikimin ve amacın gerçekleştirilebilmesi için eğitimcilik ilkesiyle, asistanlık süremin her basamağında, teşvik ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ferit SARAÇOĞLU'na; şefkat, yardım ve bilgilerini her zaman yanımda hissettiğim Op. Dr. Ömer CENGİZ'e; her sorunumuzla birebir ilgilenen ve çözüm getiren koordinatörümüz Dr. Aysel UZUNER'e; gönlümüzdeki tahtı hiçbir zaman sarsılmayacak olan Dr. Süreyya ADANALI'ya; kendime uzak zannettiğim psikiatriyi bana sevdiren Doç.Dr. Erol GÖKA'ya; beni kendilerinden birisi olarak kabul ederek eğitim süremin en faydalı dokuz ayını yaşamamı sağlayan Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nin tüm hocalarına;

Bu çalışmanın oluşmasında kuşkusuz en büyük paya sahip olan yeri doldurulamayacak değerli bilim adamı, sevgili ağabeyim Op. Dr. Cihan ÖZTOPÇU'ya; sevgi ve yardımlarını biran olsun eksiltmeyen, aksine günbegün arttıran sevgili dostlarım Dr. Dilek ŞİMŞEK ve Dr. Ertan MERT'e; bu çalışmanın düzenlenmesi ve yazılımı sırasında gösterdiği çaba ve fedakarlığı asla unutamayacağım sevgili kardeşim Gürcan CAVLAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdoğan ÖZ
Ankara 2001

*Beni "Ben" yapan Anneme, Babama;
Yaşama sevincim Eşime;
Herşeyim, biricik parçam, kızım Beren'ime...*

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	2
1.2.1. Uterus	2
a. Anatomisi	2
b. Yapısı	4
c. Arterleri	5
d. Venleri	6
e. Lenf Damarları	6
f. Sinirleri	6
g. Embriyolojisi	7
h. Histolojisi	8
1.2.2. Klimakterium ve Menopoz	10
a. Menopozun Dönemleri	10
b. Menopozun Epidemiyolojisi	12
c. Menopozun Endokrinolojisi	13
d. Klimakteriumda Organ ve Sistem Değişiklikleri	16
1.2.3. Postmenopozal Dönemde Endometrium	19
1.2.4. Transvajinal Sonografi	20
1.2.5. Endometrial Örnekleme (Biyopsi)	21
1.2.6. CA-125	22
2. MATERYAL VE METOD	25
3. BULGULAR	27
4. SONUÇ	36
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	56

1-GİRİŞ

1.1-Amaç

Postmenopozal asemptomatik kadınlarda ;

- Yaşın, vücut kitle indeksinin ve menopoz sonrası geçen sürenin endometrial kalınlık üzerine etkisinin belirlenmesi,
- Endometrial kalınlık ile endometriumun histopatolojik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi,
- Endometrial kalınlık için cut-off (eşik) değerinin gözden geçirilmesi,
- Endometrial biyopsi endikasyonu koyarken sadece cut-off değerinin yerine, endometrial kalınlığa etki etmesi muhtemel diğer parametrelerin de kullanılması gereğinin ortaya konması,
- Serum östradiol (E2) seviyesinin endometrial kalınlık üzerine etkisinin araştırılması,
- CA-125 seviyesi ile endometrial patoloji arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi,
- Endometrial patoloji varlığının transvajinal sonografi ve endometrial biyopsi ile taranması,
- Endometrial patoloji sıklığının tesbit edilmesi ve bu patolojik bulguların gruplandırılması.

1.2-Genel Bilgiler

1.2.1-Uterus

a-Anatomisi:

Uterus, küçük pelviste mesane ile rektum arasında yer alan; kalın duvarlı, kas yapısında olan armut şeklinde bir organdır. Yan üst kısımlarda tuba uterinalar, aşağıda ise vajen ile bağlantı halindedir. (1, 10)

Ovum, ovariumdan atıldıktan sonra tuba uterinaya taşınır. Eğer ovum döllenirse uterus duvarına gömülür ve normal prenatal gelişimini tamamlayıncaya kadar uterusda kalır. Uterusun yapısı ve büyüklüğü, gelişen embriyonun gereksinimlerini karşılayabilmek için değişikliğe uğrar. Doğumdan sonra eski haline döner; ama yine de hiç doğum yapmamış bir kadınıninkine kıyasla daha büyük kalır. (113)

Uterus yaklaşık olarak 7,5 cm uzunluğunda, en geniş yerinde 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı doğum yapmamış kadınlarda 30-40 gr, doğum yapmış olanlarda ise 100 gr kadardır. Menopozdan sonra 50-60 grama, yaşlılıkta ise 25-30 grama kadar düşer. (1, 9, 105)

Uterusun pozisyonu, mesane ile rektumun dolgunluk derecesine göre değişiklik gösterir. Mesanenin dolu olduğu zamanlar haricinde daima vajen ile arasındaki açı 90^0 'dir. (116)

Uterus; corpus uteri, isthmus uteri ve serviks uteri olmak üzere 3 parçaya ayrılır. Dış yüzün hemen üzerinde , orta noktasının biraz aşağısında hafif bir darlık vardır. Bu darlık uterin kavitenin alt ağzı yüksekliğindedir. Bu darlığın üst kısmına korpus uteri, alt kısmına ise serviks uteri adı verilir. Korpus uterinin yukarısında tuba uterinaların giriş noktaları bulunur. Bu noktalardan

horizontal bir çizgi çizildiğinde bu çizginin üzerinde kalan kısmına fundus uteri denir. Burası uterusun en geniş kısmıdır.

Korpus uteri fundustan isthmusa doğru giderek daralır. İki yüzü vardır:

-Fasies anterior (vesikalis)

-Fasies posterior (intestinalis)

Fundus uteri, kubbe şeklindedir ve peritonla örtülüdür. İnce barsak kıvrımları ve sigmoid kolon ile komşuluk yapar.

Serviks uteri 2,5 cm uzunluğundadır. Korpus uteriden daha dar, daha yuvarlak ve daha az hareketlidir. Serviks uterinin orta bölümü , üst ve alt kısımlardan daha geniştir. (115, 116)

Uterin kavite, uterus duvarının kalın olması sebebiyle, organın büyüklüğüne kıyasla küçük bir boşluktur. (1)

Korpus uterinin boşluğu , ön ve arka duvarlar daima birbirleriyle temas ettikleri için, sagital kesitlerde bir yarık şeklindedir. Koronal kesitlerde üçgen şeklinde olabilir. (1, 116)

Uterusun şekli, büyüklüğü; hayatın çeşitli devrelerinde ve farklı durumlarında değişir. Fetal hayatta uterus, pelvisin üst açıklığına doğru çıkıntı yapar ve bu dönemde serviks uteri, korpus uteriden daha büyüktür. (114, 115)

Yetişkinlerde uterusun konumu, mesane ve rektumun durumlarına göre değişiklik gösterir. Mesane boşken uterus öne doğru eğilir. Aynı zamanda korpus ve serviksin birleşme yerinde eğrilik gösterir. (1, 115) Menstruasyon döneminde ise uterus genişler ve daha çok kanlanır. (1)

Gebelikte uterus çok büyür. Doğumdan sonra ise tekrar eski haline döner. Uterin kavite; doğumdan öncekine göre daha geniş, kas tabakası daha kalın, ostium uteri daha çıkıntılıdır. Kenarlarında bir veya daha fazla sayıda yarık vardır. (1, 113)

Yaşlandıkça uterus atrofiye olur, rengi soluklaşır. (1, 114, 115)

b-Yapısı:

Uterus duvarı çok kalın olup dört tabakadan oluşmuştur: (1, 114)

-Tunika Serosa

-Tela Subserosa

-Tunika Muskularis

-Tunika Mukosa

Tunika Serosa (Perimetrium)

Uterusu örten periton; arkada korpus ve serviksin supravajinal kısmını, önde ise yalnızca korpusu örter. Uterusun arka yüzünün dörtte bir alt kısmında periton ile yakın teması yoktur; arada büyük bezler ve gevşek bağ dokusu bulunmaktadır. (1)

Tunika Muskularis (Myometrium)

Uterus yapısının büyük kısmını oluşturur. Düz kas liflerinden yapılmış oldukça kalın bir tabakadır. Fundus ve korpusun orta kısımlarında kalınlığı 1,25 cm iken, tuba uterinanın açılış yerinde daha incedir.

Kas demetleri arasında kan damarları, lenf damarları ve sinirlerden zengin bir bağ dokusu vardır. Gebelikte kas liflerinin büyümesi sonucu myometrium belirgin bir genişleme gösterir. (113)

Kas lifleri değişik yönlerde seyretmesine karşın; dış, orta ve iç olmak üzere üç tabaka oluşturacak şekilde düzenlenmiştir. Serviksteki kas lifleri, korpusa oranla daha fazla kollajen ve elastik fibril içerir.

Dış tabakada esas olarak longitudinal seyreden lifler vardır. Bu lifler fundusun üzerinden geğer ve uterusun üst köşesinde birbirleri ile birleşip tuba uterina, ligamentum teres uteri ve ligamentum ovari propriumda devam eder. Bazı lifler, ligamentum latuma ve serviksten ligamentum sakrouterinaya geğerler. (114, 116)

Orta tabaka en kalın tabakadır. Lifler longitudinal, oblik ve transvers yönde düzensiz olarak seyreder. (1, 115)

İç tabaka, longitudinal ve sirküler seyreden kas lifleri ihtiva eder. (1)

Tunika Mukosa (Endometrium)

Uterusun mukozası, tuba uterinanın fimbrialarının bulunduğu uca kadar uzanır. Altta da vajen mukozası ile devam eder. (113, 114, 116)

Korpus uterinin mukozası, ovarial siklus nedeniyle devamlı değişir. Siklus boyunca proliferasyon, sekresyon, deskuamasyon ve rejenerasyon devrelerinden geğer. Embriyonun beslenmesini sağlar. (1)

c-Arterleri:

Uterusu besleyen arteria uterina, arteria iliaca internadan ayrılır. Bu arterler yukarıda arteria ovarika, aşağıda arteria vaginalis ile anastomoz yaparlar. (1)

Arteria uterinanın uterus duvarına giren dalları aa. arkuata anterior, aa. arkuata posterior olmak üzere gruplara ayrılır. Bu dallar myometriumda

dairesel olarak ilerler ve karşı taraftan gelen dallar ile anastomoz yaparlar. (1, 116)

Arteria arkuata, myometriumun derin tabakalarını besledikten sonra endometriuma giren rami radialesi verir. Bu damarlar, myometrium ve endometriumda zengin kılcal ağlar meydana getirirler (aa.spirales). Siklusun proliferasyon fazında spiral arterioller daha az belirgindir. Sekresyon fazında ise uzunluk ve çapları artar. (1, 115, 116)

d-Venleri:

Venler, arterlere benzer şekilde seyrederek; ancak uterus duvarında arteriollerden daha belirgindirler. (113, 116)

e-Lenf Damarları:

Lenf damarları iki grup halindedir. Yüzeyel olanlar peritonun altında , derin grup damarlar ise uterus duvarında yer alırlar. Serviksten gelen lenf damarları, eksternal iliak lenf noduna ve sakral lenf noduna giderler. (115, 116)

Korpus uterinin alt kısmından gelen lenf damarları, eksternal iliak lenf noduna açılırlar. (116)

Korpus uterinin üst kısmı ve fundus uteriden gelen lenf damarları ise aortikolateral lenf noduna ve preaortikal lenf noduna dökülürler. Birkaç tane lenf damarı da eksternal iliak lenf noduna açılır. (113, 114, 116)

f-Sinirleri:

Uterusa gelen sinirler, ligamentum latum uterinin tabanında, vajenin üst tarafında yer alan plexus uterovaginalisten gelir. Bu plexustan ayrılan bazı lifler, arteria vaginalis ile aşağıya, serviks uteriye iner. Bazıları da arteria

uterina ile birlikte, ligamentum latum uterinin içerisinde, serviks uteriye ve daha yukarı kısımlara gider. Serviks uteriye giden sinirler bir plexus oluştururlar. Bu plexus içinde küçük paraservikal ganglionlar bulunur. Bunlardan biri, diğerlerine göre daha büyüktür. Bu gangliona ganglion servikale uterina adı verilir. Nervi uterina, arteria uterina ile birlikte korpus uteri ve tuba uterinaya dağılır. Bu dallar, plexus ovarikus ile plexus hipogastrikus inferiordan ayrılıp tuba uterinaya gelen liflerle birleşir. (1, 116)

Nervi uterinin dalları, arterlerle beraber myometrium ve endometrium içinde dallara ayrılır. Preganglioner sempatik lifler medulla spinalisin T12-L1, parasempatik lifler ise S2-4 segmentlerinden gelir. Sempatik lifler uterusu kontraksiyon, vazokonstriksiyon; parasempatikler ise inhibisyon ve vazodilatasyon oluşturur. (113, 114, 115, 116)

g-Embriyolojisi:

Ovaryumların inişinden sonra paramezonefroz kanallarının birleşmeyen kranial dikey ve yatay parçaları, uterus tüplerini (ovidukts) meydana getirirler. Distal sonlarındaki infundibulumla karın boşluğuna açılırlar. Birleşen kaudal dikey parçalar (uterovaginal taslak), uterus ve vajenin superior kısmını meydana getirirler. Müller tüberkülünün oluşmasından kısa bir süre sonra, iki kaudal dikey parçanın ortada birleşmesi ile oluşan dikey septum, dejenere olur ve tek bir uterus boşluğu ya da kanalı oluşur. Uterovaginal taslakdan uterusun fundus, korpus, isthmus ve endometriumun epitel ve bezleri gelişir. Endometrium stroması ve myometrium düz kasları, komşu splanknik mezenşimden köken alırlar. Serviks epiteli, uterovaginal taslağın alt kısmından oluşur. Uterusun farklı elemanlarının gelişmesi, gebeliğin üçüncü

ayında onaylanır. Temel yapı, birinci trimesterin son döneminde meydana gelir. Bezlerin ve kas tabakasının başlangıç oluşumu, gebeliğin ortalarına yakın gözlenir. Servikste mukus salgılayan hücreler, üçüncü trimesterde dikkati çeker. (1)

h-Histolojisi:

Uterus duvarı; dış tabaka (seroza ya da perimetrium), orta tabaka (myometrium) ve iç tabaka (mukoza ya da endometrium)' dan oluşmuştur. (1) Perimetrium, mezotel ve ince gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve uterusun yalnızca üst kısmını örter. Uterus yüzeyi peritonla sarılı değildir, bağ dokusu ya da adventisya ile örtülüdür. Myometrium, yaklaşık 10-15 mm kalınlıkta olup uterus duvarının en kalın tabakasıdır. Üç belirgin düz kas katından oluşmuştur. Orta kas katı, çok sayıda büyük kan damarları ve lenfatikleri içerir. Stratum vaskulare denilen bu kat, en kalın yerdir. Buradaki düz kas demetleri sirküler ya da spiral biçimde yerleşmişlerdir. İç ve dış katlardaki düz kas demetleri, uterus uzun eksenine paralel seyrederek. Gebelik olmayan uterusu düz kas hücreleri yaklaşık 500 mikrometre uzunluktadır. Gebelik sırasında uterus aşırı büyür. Büyüme ilk önce 50 mikrometreden daha fazlaya ulaşabilen mevcut düz kas hücrelerinin hipertrofisiyle ve ikinci olarak, mevcut hücrelerin bölünmesi yoluyla oluşan yeni kas hücrelerinin gelişmesiyle ve farklılaşmamış hücrelerin, düz kas hücrelerine dönüşmeleriyle gerçekleşir. (117, 118, 121) Ayrıca, bağ dokusu miktarında da artma olur. Gebelik ilerledikçe uterus duvarı, fetus büyümesi sebebiyle giderek inceler ve gerilir. Doğumdan sonra uterus, kendi orijinal büyüklüğüne yakın bir dönüş gösterebilir. Bazı kas hücreleri dejenere olur ancak büyük

çoğunluğu kendi orjinal büyüklüklerine dönerler. Gebelik sırasında üretilen kollajen, enzim yönünden bozular. Uterus boşluğu büyük kalır ve kas duvarı gebelik öncesinden daha kalın olur. (117, 118, 119, 120, 121)

Endometriumun başlıca işlevi, geç blastokist dönemindeki zigotun gömülmesi için ortam hazırlamak ve plasentanın anneye ait olan kısmını oluşturmaktır. Ovaryum siklusuyla eş zamanda ve ovaryumdan salgılanan hormonlara bağlı olarak endometrium yapısal ve işlevsel değişimler gösterir. (122) Endometriumun yapısal değişiklikleri, ovaryum hormonlarının düzenli kontrolü altında, puberteden başlayıp kesintisiz menopoza kadar devam eden ve ortalama 28 günde bir tekrarlanan periyodik ya da siklik bir olgudur. Bu olaya endometrium ya da menstruasyon siklusu denir. Her siklus sonunda, fertilizasyon gerçekleşmemişse, endometrium kalınlığının büyük kısmı yıkılır. Bu dejeneratif değişikliğin ürünleri, menstruasyon akıntısı denilen kanlı bir vajinal akıntı şeklinde dışarı akar. Bu olaya menstruasyon denir. (123, 124)

Endometrium işlev ve yapısal yönden iki bölge içerir: Endometriumun 2/3 kısmını oluşturan ve menstruasyon sırasında dökülen endometrium fonksiyonalsis ve kalıcı olması sebebiyle, gelecek siklusta endometrium fonksiyonalsisin yenilenmesini sağlayan ve tüm endometriumun 1/3'ünü oluşturan endometrium basalistir. (1, 123, 124)

Endometrium, salgı yapan silyalı tek katlı prizmatik epitelle döşelidir. Epitel, stroma ya da lamina propriaya çöküntüler yaparak çok sayıda uterus bezini oluşturur. Tübüler yapıda olan bu bezler, stromanın tüm kalınlığı boyunca uzanır. Stroma; kapiller damarlar, retiküler lifler ve mezenşim

hücrelerine benzeyen uzantılı hücrelerden zengindir. (1) Ayrıca lenfositler, granüler lökositler ve makrofajlar da az sayıda bulunurlar. (124)

Menstruasyon siklusunun büyük bir kısmında spiral arterler, ritmik olarak daralır ve genişlerler. (113, 115, 116) Bu durumda, endometriumun renginin solduğu ve kanla tekrar renklendiği çıplak gözle izlenebilir. Geç siklusta endometrium fonksiyonalisteki nekrotik değişikliklere neden olan ve menstruasyonda sona eren, spiral arterlerin prostoglandin aracılığıyla yaptığı, bir spazm meydana gelir. (115, 118, 124)

1.2.2-Klimakterium ve Menopoz

Klimakterium, kadın yaşamının reproduktif döneminin sonları ile yaşlılık dönemi arasında yer alan, overlerdeki morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 76) Yaklaşık 40 yaş ortalarında ovulasyon frekansının azalması ile başlar ve menopozdan sonraki belirli bir süreyi de içine alarak yaşlılık dönemi olarak kabul edilen 65 yaş sınırına kadar devam eder. Adet düzensizlikleri, menopoz, sistemik değişiklikler, ilerleyici doku atrofileri ve yaşlanma ile birlikte seyreder. (1, 105, 106)

a-Menopozun Dönemleri

Klimakterium premenopoz, menopoz, postmenopoz olmak üzere başlıca üç bölüm altında incelenir (WHO sınıflandırması):

. **Premenopoz:** İlk semptomların görüldüğü klimakterium başlangıcından menopoza kadar geçen süredir. (1, 7) Overin normal siklik fonksiyonlarının bozukluğunu yansıtacak değişik derecelerde somatik ve psikolojik

değişikliklerle karakterizedir. (1, 5, 7) Sinsi ya da relatif olarak ani başlayabilir. (5)

. **Menopoz**

Menopoz kelime anlamı olarak adet kanamasının kalıcı şekilde kesilmesidir. (2, 3, 105, 106) Başka bir deyişle menopoz, klimakterium içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konabilen en son adet kanamasının özel ismidir. (1, 3, 77, 106)

Menopoz, yaşayan her kadın için fizyolojik bir olay olmasına karşın oluşturacağı sonuçlar açısından patolojik kabul edilmelidir. Çünkü klimakteriumda overdeki morfolojik ve fonksiyonel değişmelere bağlı hormonal dengenin bozulması (özellikle östrojen eksikliği), yaşam kalitesini oldukça düşürür. (1, 2, 5, 7, 76, 105, 106) Ancak menopoz, sadece östrojen eksikliği sebebiyle oluşan basit bir durum değildir. Çünkü, özellikle şişman kadınlarda olmak üzere bazı östrojenlerin üretilmesi devam eder. (6)

Klinik uygulamalarda ise menopoz, spontan menstruasyonun kesildiği bir zaman dilimi olarak kullanılmaktadır. Bu zaman içerisinde endokrinolojik olarak menstrüel siklus aralıklarında değişmeler olur. (5)

. **Postmenopoz:** Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süredir. (1, 3, 4, 5, 7)

Perimenopoz ise menopoz öncesi dönem (premenopoz) ve menopoz sonrasındaki bir yılı kapsar. (3, 7, 76, 77, 105, 107)

b-Menopozun Epidemiyolojisi:

Dünya genelinde eski çağlardan itibaren görülme yaşının ırk, sosyoekonomik düzey, menarş yaşı, parite, son gebelik yaşı, oral kontraseptif kullanımı, alkol tüketimi gibi faktörlerle değişmediği kabul edilmekte ve 50-51 yaş olarak bildirilmektedir. (1, 5) Türkiye'de ise ortalama 46-48 yaş olduğu kabul görmektedir. (1, 4, 5, 7) Yapılan bir çalışmada malnutre kadınların diğer kadınlara oranla ortalama dört yıl daha erken menopoza girdikleri gösterilmiştir. (3) Ayrıca boy ve kilonun da menopoz yaşını etkilediği bildirilmiştir. (3) Yine sigara içen kadınların ortalama iki yıl daha önce menopoza girdikleri görülmüştür. (5, 7, 8)

Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam beklentisi seksene yaklaşmış olup kadın yaşamının üçte birini adet kesildikten sonraki kısım oluşturmaktadır. Bu menopozun bir kadının hayatındaki fizyolojik ve psikolojik önemini ortaya koymaktadır. (3, 4, 5)

Yaşı ne olursa olsun, adet görmekte olan bir kadının overleri herhangi bir sebeple çıkarılırsa "cerrahi menopoz"dan bahsedilir. Ayrıca, radyasyon tedavileri esnasında over fonksiyonları kalıcı bir şekilde kaybolabilir. Kanseri kemoterapisi uygulamalarında meydana gelen fonksiyonel kayıplar ise genellikle geri dönüşümlüdür. (1) Doğal menopozların %1-4 kadarı 40 yaşın altında ortaya çıkar: "Erken menopoz" ya da "prematür over yetmezliği" adı verilen bu durumun etyolojisi hakkında henüz kesin bir kanıya varılamamıştır.(1)

c-Menopozun Endokrinolojisi:

Klimakterium ve menopozun başlıca nedeni, overlerin yaşlanması ve folliküler atreziye bağlı olarak fonksiyonel özelliklerini kaybetmesidir. (1, 76) Overlerdeki follikül atrezisi, yaşamın ilk yıllarında başlar ve menopoza kadar devam eder. Primer östrojen üretim yeri olan bu folliküller, pubertede 380-400 000 civarında iken (1, 5, 6,7), kırklı yaşların başlangıcında 8 000'e kadar iner. Bu durum, folliküler granuloza hücrelerinde aromatize edilen ve biyolojik aktif östrojen olan östradiol (E2) düzeyinde azalmaya neden olur ve negatif feed-back mekanizması ile gonadotrop hormonlarından follikül stimüle edici hormonun (FSH) salınımı artar. Böylece aynı anda birçok primordial follikül birden gelişir ve östradiol seviyesi normale ulaşır. Fakat follikül fazı ve dolayısıyla siklus süresi, hafifçe kısalarak klimakteriumdaki ilk adet düzensizlikleri başlamış olur. Bu dönemde gonadotropin releasing hormon (GnRH) seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmaz. (1, 4, 5, 105, 107)

Normalde FSH'nın diğer bir etkisi de over kaynaklı bazı nonsteroid maddelerin sentezini sağlamaktır. Bunların içinde en önemlilerinden birisi, inhibin adı verilen peptid hormondur ve FSH'nın salınımını inhibe edici özelliğe sahiptir. Ancak klimakteriumda inhibin düzeylerinde de azalma meydana geldiğinden, östradiol seviyesi normale dönse bile, FSH inhibisyonu yeteri kadar olamaz. (105, 107) Östradiol ve lüteinize edici hormon (LH) düzeylerinin normal ve FSH'nın yüksek olduğu bu dönemde normal folliküler gelişim ve ovulasyon meydana gelebileceği gibi, korpus luteum fonksiyonu da tam olabilir. (1) Bu nedenle; LH ve östradiol düzeyleri normal olsa bile FSH düzeyi 25 IU/L'ye ulaşmış, adet düzensizlikleri ve vazomotor

semptomları başlamış 40 yaş üzeri kadınların klimakteriumda oldukları kabul edilmektedir. (1, 4, 5, 107)

Daha ileri dönemlerde overdeki direncin artması ile follikülogenez tamamen yavaşlar ve östradiol seviyesi, ovulasyonu sağlayan LH çıkışına imkan vermeyecek seviyelere iner. (1, 77, 107) Böylece anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'nın yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar ve 40 IU/L'ye ulaştığında ise follikül gelişiminin tamamen durduğu gözlenir. İşte menopoza dediğimiz son adet kanaması, bu dönemde görülür. (1) Cerrahi menopozlarda ise serum FSH ve LH değerleri, postmenopozal düzeylere yaklaşık 1 ay sonra ulaşır. Menopoz döneminde 40 IU/L'nin üzerine çıkan serum FSH ve LH değerleri, menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak yaşlılıkta en alt düzeylere inerler. Yarılanma ömrü daha uzun olan FSH, hem LH'dan sonra azalmaya başlar hem de ölçümlerde LH'dan hafifce yüksek bulunur. (1, 5, 7, 107)

Reprodüktif dönemde siklus gününe göre 40-450 pg/ml arasında değişen serum östradiol seviyeleri, postmenopozal dönemde 10-20 pg/ml'ye; ortalama 24 saatlik salınım miktarları ise 350 mikrogramdan 45 mikrograma iner ve bunun büyük bir kısmı, östronun (E1) ekstraplandüler periferik konversiyonu ile üretilir. (1) Östron ise büyük oranda androstenedionun periferik aromatisasyonu ile sentezlenir (29) ve postmenopozal Östron/Östradiol oranı östron lehine artış gösterir. Östron'un östrojenik potansiyeli ise östradiolun üçte biri kadardır. (5) Kısacası, postmenopozal bir kadında baskın östrojen östron formundadır. (1, 107)

Androjenlerin östrojene dönüşümü, primer olarak kas ve yağ dokusunda olur. (7, 29) Bu nedenle, şişman kadınlarda sıklıkla yüksek östrojen seviyeleri mevcuttur ve karşılanmamış östrojen , endometrial kalınlığı arttırarak (9, 58) endometrial karsinoma riskini yükseltir. (30, 31) Ancak bu yüksek östrojen düzeyleri, menopozal semptomları azaltmamaktadır. Zayıf kadınlar ise düşük östrojen düzeylerine sahiptir. Bu da onlardaki artmış osteoporoz riskini açıklamaktadır. (5, 7)

Reproduktif dönemde over ve adrenallerden eşit miktarlarda salınan androstenedion, postmenopozal dönemde genellikle adrenal kaynaklı olarak kabul edilir ve serum düzeyleri 1 500 pg/ml'den 800-850 pg/ml'ye iner. (1) Total testosteron ise androstenediondaki bu değişime bağlı olarak minimal bir azalma gösterirken, yükselmiş olan FSH ve LH'nın over stromasını etkilemesi ile overlerin testosteron sentezine katılım oranları artar. Aynı şekilde Androjen/Östrojen oranı androjenler lehine değiştiğinden (75), özellikle üst dudak ve çenede olmak üzere kıllanmalar görülmeye başlar. (1, 4, 7)

Yaş ilerledikçe adrenal glandın yaşlanmasına bağlı olarak dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin azalmasına rağmen adrenal östrojen, androstenedion ve testosteron salınım düzeyleri genellikle sabit kalır. (4, 105)

Kadınlarda Günlük Steroid Hormon Üretimi

Tablo 1

	Reprudüktif Dönem (mg/gün)	Postmenopozal Dönem (mg/gün)
ANDROSTENEDİON	2-3	0,5-1,0
DHEA	6-8	1,5-4,0
DHEA-S	8-16	4-9
TESTOSTERON	0,20-0,25	0,02-0,07
ÖSTROJEN	0,350	0,045

d-Klimakteriumda Organ ve Sistem Değişiklikleri:

Klimakterium dönemini yaşamakta olan bir kadının geri kalan hayat sürecinde başlıca iki nedene bağlı olarak çeşitli organ ve sistem değişimleri meydana gelir. Bunlar:

1- Yaşlanma sebebiyle oluşan morfolojik değişimler,

2- Klimakteriumda ortaya çıkan ve ani östrojen eksikliğine bağlı değişimler:

- Pelvik organ değişimleri,
- Ekstrapelvik organ ve sistemlere ait değişimler. (1, 9, 76, 77, 105)

. Yaşlanmaya Bağlı Morfolojik Değişiklikler:

Kadınlarda en yüksek fizyolojik performans ve homeostatik kapasite 30-40 yaşları arası görülür ve daha sonra birçok organın fonksiyonunda hızlı bir kayıp başlar. (1) Yaş ilerledikçe yaşla birlikte bazı dokularda yenilenme kabiliyeti azalır. (1, 5, 7, 9, 76) Hematopoetik ve kök hücreleri azaldığından

potansiyel bir anemi ve lökopeni ortaya çıkar. (9) Ayrıca epidermin germinal hücre tabakası atrofiye uğrar; sonuçta derideki yaraların iyileşmesinde gecikmeler, saç ve kıl follikül sayılarında azalmalar meydana gelir. (15, 105) İmmün sistemin yaşlanmasına bağlı olarak antikor üretimi zayıflar ve enfeksiyon riski artar. Yenilenme kabiliyetine sahip hücrelerin bu özellikleri, azalırken sinir ve kas gibi yenilenmeyen hücrelerin ise fonksiyonel ve metabolik kapasiteleri kaybolmaya başlar. (76) DNA transkripsiyonu ve RNA sentezi zayıflar. Bu değişimler yaşlanma ile birlikte ortaya çıkarken, çevresel faktörler olayın şiddetini etkiler. (1, 9)

. Klimakteriuma Bağlı Değişiklikler:

Yaşlanmanın yanı sıra, klimakterik dönemdeki ani östrojen eksikliğine bağlı olarak özellikle östrojen reseptörü içeren pelvik ve ekstrapelvik dokularda fonksiyonel, metabolik veya organik değişimler meydana gelir. (1, 5, 7) Bu değişimler, sırasıyla şu belirtiler ile kendini gösterir:

-Menstrüel kanama karakterinin bozulması, hipomenore, hipermenore, anovulasyon ve fertilitede azalma, adet aralıklarının düzensizleşmesi (1, 5, 105),

-Vazomotor semptomların görülmesi : Sıcak basması, terleme, sıkıntı hissi (5, 7, 74),

-Psikolojik semptomların görülmesi: Anksiyete, gerginlik, depresyon ve irritabilite (1, 7, 107),

- Atrofik değişimler: Vulva, introitus ve vajendeki atrofilere bağlı kaşıntı, disparoni gibi şikayetler; alt üriner sistem atrofisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan sık idrara çıkma hissi, idrar inkontinansı, aseptik üretrit ve sistit (1, 5),

-Menopozal sendrom: İrritabilite, baş ağrısı, uykusuzluk, kol ve bacaklarda karıncalanma hissi, kas-eklem ağrıları, libido değişimleri (5, 7, 9, 78),

-Uzun süreli östrojen eksikliğinden dolayı geç dönemlerde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen kalıcı sistem değişimleri (kardiyovasküler ve kemik dokusuna ait değişimler). (5,7)

Klimakteriumun Serviks Üzerine Etkisi:

Klimakterium başlarında, göreceli östrojen hakimiyetine bağlı olarak, servikal mukus hafifçe artar. Ancak, daha sonra endoservikal bezlerde başlayan atrofi sonucu mukus miktarı ve viskozitesi azalarak kaybolur. (5) Serviksin çapı ve uzunluğu, küçülür ve atrofiye uğrar. Transformasyon zonu (epitel geçiş sınırı), servikal kanalın içine doğru girer ve dışardan bakıldığında görülmez. Bu durum, serviks karsinomalarının en sık görüldüğü bu yerin kolposkopik incelemesinde güçlük yaratabilir. (103) Ayrıca epitelin glikojen depolama özelliği azaldığından, şüpheli lezyonların tesbiti amacıyla kullanılan schiller testinde zemin, reproduktif döneme göre daha az iyot tutar. (1, 5, 7)

Klimakteriumun Uterus Üzerine Etkisi:

Uterus, büyük oranda östrojen reseptörü bulunduran myometrium ve endometrium tabakalarını içerdiği için, menopoz sonrası östrojen eksikliğinden en fazla etkilenen organlar arasındadır. (1, 108) Bu sebeple, postmenopozal dönemde endometrium atrofiktir. (60,103) Çocukluk döneminde $\frac{1}{2}$ olan Korpus/Serviks oranı, erişkin dönemde 2/1'e ulaşır; menopoz sonrasında tekrar 1/1'e iner. (1, 103) Uterusun toplam ağırlığı ise

yaşlılık döneminde 100 gramdan 25-30 grama düşer. (1, 9, 105) Myometriumdaki bu atrofi, aynı dokudan köken almış fibroid tümörlerde de kendini gösterir ve menopoza takiben myom yapısında küçülme beklenir. (105)

Premenopozal proliferatif endometriumda yüksek düzeylerde bulunan nükleer ve sitoplazmik östrojen reseptörleri (80), postmenopozal dönemde ileri derecede azalır. (1) Endometrium damarlarında sklerotik değişimler meydana gelir, kan akımı azalır ve enfeksiyon riski artar. (77) Kalınlığı 1 mm'ye kadar inceler ve bazen atrofiye bağlı hafif kanamalar görülebilir. (56, 68, 138) Ancak, endometrial karsinoma atrofik zeminde de gelişebileceği için, her postmenopozal uterus kanamasının ayırıcı tanısı mutlaka konmalıdır. (7, 101)

1.2.3-Postmenopozal Dönemde Endometrium

Postmenopozal dönemde endometriumun değerlendirilmesi amacıyla temel olarak ultrasonografi (17, 20, 23, 25, 26, 40, 42, 43, 47, 53, 56, 60, 73, 100, 103) ve histopatolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. (1, 16, 43, 44, 53, 56, 86) Ancak, histopatolojik incelemenin rutin olarak yapılması gerekip gerekmediği hala tartışma konusudur. (19, 39, 43, 44, 48, 59, 86, 90) Çünkü asemptomatik kadınlarda yapılan tedavi öncesi rutin biyopsi çalışmaları, tanı konulan atipi ya da kanser oranlarının çok düşük olduğunu göstermiş (23, 49, 110) ve bu nedenle postmenopozal bir kadında endometriumun histopatolojik inceleme endikasyonları şu şekilde belirlenmiştir (1, 50):

- Düzensiz vajinal kanamaların bulunması (7,9, 44, 86, 103),
- Reprodüktif çağda kronik anovulatuvar bir patoloji varlığı (43),

- Obezite (33, 58, 109),
- Endometrial karsinoma ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, Diabetes Mellitus (33, 109, 139),

Obezite ve Diabetes Mellitus, karaciğer hastalıkları ve alkol kullanımında olduğu gibi, kronik östrojen ortamı yarattıkları için (77) biyopsi önerilmektedir. (1)

- Jinekolojik muayenede patolojinin (endoservikal polip vb.) tesbit edilmesi (9, 105),
- Tamoksifen kullanımı (106),
- Progesteron yükleme testi (progesteron challenge test) ile kanama olması (7),
- Vajinal ultrasonografide endometrial kalınlığın 5 mm ve üzerinde (7, 9, 19, 38, 41, 53, 54, 59, 94, 102, 111) ya da eko sınırlarının düzensiz oluşu. (57)

1.2.4-Transvajinal Sonografi

Transvajinal sonografi, gerek pelvik organların ve gerekse endometriumun değerlendirilmesi açısından pratik bir yöntemdir. (19, 21, 23, 25, 26, 34, 36, 43, 45, 46, 53, 57, 92, 94, 99, 103, 108, 111, 135, 137)

Transabdominal sonografideki dolu mesanenin yarattığı olumsuz etkinin olmaması (91), probe ile hedef dokular arasındaki mesafenin kısalması sebebiyle (93) transvajinal sonografi ile daha iyi bir görüntü temini mümkün olmaktadır. (22, 72, 95, 103) Endometrial neoplazinin tesbitinde vajinal sonografinin sensitivitesinin % 81 ve spesifitesinin % 89 olduğu bildirilmiştir.

(53, 98) Ayrıca, premalign ve malign lezyonların tesbitinde dopler sonografinin normal sonografiye üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir. (103)

Ultrasonografiyle endometrial ekonun kalınlığı ve eko sınırlarının düzgünlüğü biyopsi endikasyonlarının belirlenmesi açısından değerli bilgiler verir. (37, 99) Böylece, her hastaya rutin histopatolojik inceleme yapılması gereği ortadan kalkar. (55, 79, 94, 103)

USG, postmenopozal kadınlarda endometriumu incelemek için ilk kez Fleischer ve arkadaşları (67) tarafından kullanılmıştır. Yapılan bu ilk çalışmada endometrial kalınlığı değerlendirmek için abdominal USG tercih edilmiştir. Vajinal sonografinin geliştirilmesiyle de endometrial değerlendirme bu yöntemle yapılmaya başlanmıştır. (126)

Transvajinal sonografi, çok sensitif ancak spesifik olmayan bir yöntemdir. Çünkü düşük pozitif prediktif değeri ve yüksek false (yanlış)- pozitif oranı vardır. (26, 34, 53, 60, 98, 99, 111, 135, 137) Çoğu araştırmacı, spesifiteyi ve false – pozitif oranını daha uygun bir hale getirmek için, cut-off değerinin menopozdan sonra geçen süreye bağlı olarak değiştirilmesinin daha uygun olduğu görüşündedir. (44)

1.2.5-Endometrial Örnekleme (Biyopsi)

20. yüzyılın başından itibaren endometrial örnekleme için en sık kullanılan metod, Dilatasyon ve Küretaj (D&C)'dir. İlk kez 1843 yılında Racemier tarafından kullanıma sokulan bu yöntem, oldukça invaziv bir girişimdir ve uterus perforasyonu, infeksiyon, kanama, yalancı pasaj gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. (64)

D&C'in endometrial karsinoma ve endometrial hiperplazi tanısında %2-6 arasında yalancı negatiflik oranı vardır. (64, 66, 82, 90, 140) Vabra ve pipelle gibi daha az invaziv teknikler için de bu oran geçerlidir. (90, 141) Ancak, bu yöntemlerde de güvenilir histopatolojik tanıya yetmeyecek kadar az endometrial örnek temin edilmesi, oldukça sık rastlanan bir durumdur. (64, 66)

D&C ile endometrial patolojinin uygun bir biçimde saptanamamasının bir nedeni de küretaj işlemlerinin az sayılmayacak bir oranında kavitenin ancak yarısından daha azının kürete edilebilmesidir. (66)

1.2.6-CA-125

CA-125, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir tümör belirteci olup over ve endometrial karsinomada kullanılmaktadır. Normal değeri < 35 U / mL 'dir. (1, 136) Sağlıklı kişilerin %99'unda 35 U/mL'nin, %99.7'sinde de 65 U/mL'nin altındadır. Populasyon taramalarında benign hastalıklarda da %6 civarında pozitiflik saptanmaktadır. Bunlar arasında küçük gebelikler, myomlar, siroz, perikardit, ileri evre endometriosis sayılabilir.

CA-125'in yarılanma ömrü 20 gündür. (1)

Endometrial kanserin evrelendirilmesi günümüzde cerrahi olarak yapılmaktadır. Klinik evrelendirmede yanılma olasılığı % 20'lere yakındır. (1) Bu nedenle, endometrium kanserlerinin tanısında tümör belirteçlerinin yeri yoktur. Ancak histopatolojik tanı konulduktan sonra, klinik olarak uterusu tümör varlığı gösterilmiş hastada, ekstrauterin yayılımı saptamak açısından faydalı olabilirler. (153) Üst sınır 35 U / mL alındığı takdirde evre I ve evre II'de genellikle CA-125 negatiftir. Evre III'lerde % 55, evre IV ve

rekürrenslerde ise % 78-86 arasında yüksek olarak belirtilmektedir. Klinik evre I ve II olgularında CA-125 yüksekliği, cerrahi evrelendirmede ekstrauterin yayılım, evre ve myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak lenfovasküler boşluk tutulumu ile ilişkili olabilmektedir. (154)

CA-125, özellikle son zamanlarda, over kanserlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. En fazla epitelyal over kanserlerinde yüksek olarak bulunur. (%83) CA-125 yüksekliğinin histolojik tipte yakın ilişkisi vardır: Seröz tiplerde yüksek bulunma şansı %80 iken, musinözlerde bu oran sadece %10'dur. Ancak histolojik differansiasyon ile ilişkili değildir. (1, 154)

CA-125'in klinikte kullanılabilmesi için tanıdaki yeri , kemoterapiye cevap ve ikinci bakış operasyonu ile ilgisinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. (1)

Tanıda perimenopozal veya postmenopozal hastalar için yararı olabilir; premenopozdaki hastalarda ise spesifite düşüktür. Çünkü bu hastalarda endometriosis ve myom riski çok daha yüksektir. Ama pelvik muayene ve ultrasonografide kitle saptanan, özellikle nulligravid, hiç oral kontraseptif kullanmamış, anne veya babasında kanser hikayesi bulunan kadınlarda mutlaka CA-125 bakılmalıdır. (153)

İkinci bakış cerrahisi negatif bulunan hastaların %98'inde operasyon öncesi CA-125 düzeyi düşük, mikroskopik tümör bulunanların %21'inde yüksek, makroskopik tümör bulunanların ise %74'ünde yüksektir. Yani ikinci bakış cerrahisi sonuçları ile CA-125 düzeyleri arasında çok belirgin bir korelasyon vardır. (153, 154)

CA-125 düzeyleri, tümör kitlesiyle de ilişkilidir. 2 cm'den küçük tümörlerde pozitiflik oranı %63, 2-10 cm arasında %76, 10 cm'den büyük

tümörlerde ise %100'dür. Ayrıca ortalama CA-125 düzeyleri de tümör büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. (136)

CA-125 düzeyleri evre ile de koreledir. Evre arttıkça CA-125 düzeyleri de artmaktadır. (1, 136)

Kısacası, CA-125 preoperatif değerlendirmeye yardımcıdır, kemoterapiye cevabı yansıtır; ikinci bakış cerrahisi öncesi çok iyi fikir verir. Bu sebeble, tanısal işlemler sırasında ve primer cerrahiden önce, pelvik kitlesi olan kadınlarda, mutlaka bakılmalıdır. Eğer ilk değer yüksekse, kemoterapi başlanmadan önce, periyodik olarak kemoterapi sırasında ve ikinci bakış cerrahisinden hemen önce tekrar değerlendirilmelidir. Takipler sırasındaki düşüş hızı da çok önemlidir. CA-125'in yarılanması tek başına bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yarıya inme süresi 20 günden çoksa bunlarda progresyon şansı 3 kat fazladır ve relaps süresi çok kısadır. İdeali ilk kür kemoterapiden sonra CA-125 düzeyinde %30 azalma, üçüncü kürden sonra negatifleşmedir. (1, 153, 154)

CA-125 bir tarama testi olarak kullanılmaz, vajinal muayeneye hiçbir üstünlüğü yoktur. Tümörün bazal membranı ve periton bariyeri erken evrede CA-125'in seruma geçmesini engellemektedir. Ayrıca CA-125'in over kanserini diğer malignansilerden ve nonmalignant jinekolojik hastalıklardan ayırıcı özelliği de yoktur, ayırıcı tanıda da kullanılamaz. (1, 154)

CA-125'in endometrial sarkomda ise yeri tartışmalıdır. Tedavinin tümöre cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Evre I'lerde yüksek CA-125, ekstrauterin yayılımla ilişkilidir. (153)

2-MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak 2001 – Haziran 2001 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obstetrik ve Jinekoloji Polikliniğine başvuran 314 asemptomatik postmenopozal kadın arasında yapıldı.

Kadınların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Son menstruasyon tarihinden sonra en az 12 ay geçmiş olması (9, 58),
- Serum FSH seviyesi > 20 IU / L ,
- Serum östradiol seviyesi < 30 IU / L olarak tesbit edilmiş olması.

Kadınların çalışmaya alınmama kriterleri:

- Herhangi bir kronik veya akut hastalığı bulunması,
- Over tümörü veya kistinin mevcudiyeti,
- Postmenopozal HRT,
- Alkol kullanımı,
- Sigara içiciliği. (10, 58)

İlk gelişte tüm kadınlara pelvik muayene yapıldı. Temel parametreler olarak yaş, menopozda bulunduğu süre ve vücut kitle indeksi kaydedildi. Vücut kitle indeksi = Vücut ağırlığı (kg) / Boy² (m²) olarak ölçüldü. (9, 60, 61, 148) Bütün hastalarda serum FSH , LH, E2, CA-125 seviyelerine bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen her kadına 5mHz vaginal probe kullanılarak (9, 44, 53, 58, 60, 61) Sono Ace 4800 HD ultrasonografi cihazı ile deneyimli bir radyolog tarafından vajinal ultrasonografi yapıldı. Tüm hastalar, aynı radyolog tarafından değerlendirildi. USG ile uterusun longitudinal aksı gösterilerek endometrial kavitenin, servikal kanaldan üstte, fundal sınıra kadar

izlenebildiği plan ortaya kondu. Uterus uzunluğu, derinliği ve genişliği belirlendi. (9, 58) Endometrial kalınlık, her iki tabakayı da içerecek şekilde uterusun longitudinal planda en kalın yerinden ölçüldü. (9, 56, 57, 61) Uterus kavitesinin yanısıra myometrium içindeki tüm yapılar, overler incelendi.

Sözlü ve yazılı izin sonrası, tüm kadınlardan endometrial biyopsi alınarak histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi ve sonuçlar ayrı ayrı kaydedildi. (58) Endometrial biyopsi yapılırken, gerektiğinde, minimal bir dilatasyon uygulandı. (44, 58) Histolojik tanı için yeterli örnek alınamayan kadınların endometriumu atrofik olarak kabul edildi. (58, 64)

Biyopsilerin hepsi deneyimli tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Patolojik olarak rapor edilen materyaller, ikinci bir patolog tarafından tekrar incelendi.

Endometrial örnekleme histopatolojik olarak 6 alt gruba ayrıldı:

- | | |
|-------------------------|--------------------------------|
| 0 = Atrofik Endometrium | 3 = Endometrial Polip |
| 1 = Normal Endometrium | 4 = Atipik Hiperplazi |
| 2 = Basit Hiperplazi | 5 = Endometrial Adenokarsinoma |

Çalışma, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. (9)

Endometrial kalınlık ile temel parametreler *arasındaki ilişki Spearman rho korelasyon sabiti* ile değerlendirildi. *Korelasyon analizi*, değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $(p)<0,01$ ve $(p)<0.05$ değerleri alındı.

3-BULGULAR

Endometrial biyopsi sonrası patoloji laboratuvarına gönderilen endometrial materyallerin histopatolojik sonuçları 6 alt grupta incelendi. 314 hastanın 35'inin (%11,14) patoloji raporu "yetersiz materyal" olarak geldi. Bu hastalar, atrofik endometrium grubuna dahil edildi.

Patolojik olan tüm biyopsi materyalleri, her iki patolog tarafından da aynı tanıyla rapor edildi. Hiçbir örnekleme farklı bir tanı konulmadı.

Endometrial Biyopsi Sonucunda Patolojik Bulgular

Tablo 2

	Sıklık	Yüzde	Geçerli %	Toplam %
0 Atrofik Endometrium	166	52,9	52,9	52,9
1 Normal Endometrium	127	40,4	40,4	93,3
2 Basit Hiperplazi	13	4,1	4,1	97,5
3 Endometrial Polip	6	1,9	1,9	99,4
4 Atipik Hiperplazi	1	0,3	0,3	99,7
5 Adenokarsinoma	1	0,3	0,3	100,0
Toplam	314	100,0	100,0	

Endometrial Kalınlık (mm)

Tablo 3

	Sıklık	Yüzde	Geçerli %	Toplam %	
1	30	9,6	9,6	9,6	225 vaka (% 71,7)
2	42	13,4	13,4	22,9	
3	126	40,1	40,1	63,1	
4	27	8,6	8,6	71,7	
5	25	8,0	8,0	79,6	Cut-off (mm)
6	21	6,7	6,7	86,3	
7	10	3,2	3,2	89,5	
8	9	2,9	2,9	82,4	
9	6	1,9	1,9	94,3	
10	6	1,9	1,9	96,2	
11	2	0,6	0,6	96,8	
12	3	1,0	1,0	97,8	
14	2	0,6	0,6	98,4	
16	3	1,0	1,0	99,4	
17	1	0,3	0,3	99,7	89 vaka (% 28,3)
19	1	0,3	0,3	100,0	
Toplam	314	100,0	100,0		

Endometrial Kalınlık ve D&C İle Patolojik Bulguların aprazlanması

Tablo 4		D&C İle Patolojik Bulgular					Toplam
		Atrofik Endomet*	Normal Endomet*	Basit Hiperplazi	Endometrial Polip	Atipik Hiperplazi	Adeno Ca**
Endometrial Kalınlık	1	28	1			1	30
	2	32	10				42
	3	90	33	1	2		126
	4	13	10	3	1		27
	5	3	20	2			25
	6		21				21
	7		9	1			10
	8		8		1		9
	9		4	2			6
	10		4	2			6
	11		1		1		2
	12		3				3
	14		1		1		2
	16		2	1			3
	17			1			1
	19					1	1
Toplam		166	127	13	6	1	314

Cut-off (mm)

* Endometrium

** Karsinoma

Hastalara Ait Temel Veriler

Tablo 5		Hasta Yaşı	Menopoz Sonrası Süre (yıl)	VKI ** (Kg/m ²)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (IU/L)	Endometrium Kalınlığı (mm)
Hasta Sayısı	Geçerli	314	314	314	314	314	314	314
Ortalama		51,50	5,37	28,92	59,2197	31,5796	10,4303	4,07
Std. Sapma		5,58	5,04	4,59	24,3083	8,5506	5,2778	2,88
Minimum		36	1	18	21,00	14,00	2,00	1
Maksimum		73	30	44	168,00	70,00	28,00	19

* Standart

** Vücut Kitle İndeksi

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: Toplam

Tablo 6	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	314	51,50	5,58	0,31	36	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	314	5,37	5,04	0,28	1	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	314	28,92	4,59	0,26	18	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	314	10,4303	5,2778	0,2978	2,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	314	4,07	2,88	0,16	1	19

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: < 5 yıl

Tablo 7	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	188	49,43	4,03	0,29	36	60
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	188	2,22	1,16	0,0848	1	4
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	188	28,57	4,33	0,32	20	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	188	10,5101	5,5336	0,4036	3,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	188	4,60	2,88	0,21	1	17

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: 5-9 yıl

Tablo 8	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	74	51,81	4,47	0,52	44	63
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	74	6,72	1,39	0,16	5	9
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	74	29,54	4,96	0,58	21	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	74	10,0838	4,6996	0,5463	2,00	21,00
Endometrial Kalınlık (mm)	74	3,31	2,10	0,24	1	14

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: 10-14 yıl

Tablo 9	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	26	56,23	5,12	1,01	41	66
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	26	11,46	1,24	0,24	10	14
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	26	29,42	5,11	1,00	20	42
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	26	9,3462	4,4537	0,8734	3,00	22,00
Endometrial Kalınlık (mm)	26	3,46	4,38	0,86	1	19

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: 15-19 yıl

Tablo 10	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	19	60,00	6,11	1,40	47	70
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	19	16,63	1,46	0,34	15	19
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	19	29,68	5,18	1,19	18	39
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	19	12,5263	5,8724	1,3472	6,00	24,00
Endometrial Kalınlık (mm)	19	3,05	1,87	0,43	1	10

Menopoz Sonrası Geçen Süreye Göre Hasta Grupları: ≥ 20 yıl

Tablo 11	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	7	63,14	5,96	2,25	56	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	7	22,43	3,55	1,34	20	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	7	27,71	3,50	1,32	23	33
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	7	10,2857	4,8206	1,8220	4,00	17,00
Endometrial Kalınlık (mm)	7	2,71	2,50	0,94	1	8

Vücut Kitle İndekslerine Göre Hasta Grupları: Toplam

Tablo 12	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	314	51,50	5,58	0,31	36	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	314	5,37	5,04	0,28	1	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	314	28,92	4,59	0,26	18	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	314	10,4303	5,2778	0,2978	2,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	314	4,07	2,88	0,16	1	19

Vücut Kitle İndekslerine Göre Hasta Grupları: 0-26

Tablo 13	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	99	50,55	5,78	0,58	37	70
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	99	5,19	5,01	0,50	1	22
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	99	24,11	1,86	0,19	18	26
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	99	9,9505	4,7128	0,4737	3,00	24,90
Endometrial Kalınlık (mm)	99	4,41	3,37	0,34	1	19

Vücut Kitle İndekslerine Göre Hasta Grupları: ≥ 27

Tablo 14	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	215	51,93	5,44	0,37	36	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	215	5,45	5,07	0,35	1	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	215	31,13	3,69	0,25	27	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	215	10,6512	5,5150	0,3761	2,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	215	3,91	2,61	0,18	1	16

Endometrial Kalınlıklarına Göre Hasta Grupları: Toplam

Tablo 15	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	314	51,50	5,58	0,31	36	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	314	5,37	5,04	0,28	1	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	314	28,92	4,59	0,26	18	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	314	10,4303	5,2778	0,2978	2,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	314	4,07	2,88	0,16	1	19

Endometrial Kalınlıklarına Göre Hasta Grupları: 0-4 mm

Tablo 16	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	226	52,10	5,95	0,40	37	73
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	226	6,23	5,29	0,35	1	30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	226	29,05	4,75	0,32	18	44
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	226	10,1956	5,1898	0,3452	2,00	27,00
Endometrial Kalınlık (mm)	226	2,68	0,87	0,0577	1	4

Endometrial Kalınlıklarına Göre Hasta Grupları: ≥ 5

Tablo 17	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Sapmanın Ortalaması	Minimum	Maksimum
Hasta Yaşı	88	49,95	4,14	0,44	36	60
Menopoz Sonrası Geçen Süre (yıl)	88	3,17	3,51	0,37	1	22
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	88	28,58	4,16	0,44	20	39
Östradiol Seviyeleri (IU / L)	88	11,0330	5,4815	0,5843	4,00	28,00
Endometrial Kalınlık (mm)	88	7,64	3,14	0,34	5	19

4- SONUÇ

Tablo 18 hastaların temel parametrelerini, tablo 19 endometriumun histopatolojik sonuçlarını içerecek şekilde, endometrial kalınlık ve temel parametreler arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Menopoz sonrası geçen yıllara bağlı olarak endometrial kalınlıktaki değişiklikler ise tablo 20'de gösterilmiştir. Endometrial kalınlık için cut-off 5 mm'ye göre histopatolojik bulgular tablo 3'te gösterilmiştir.

Şekil 1, 314 hastadaki endometrial kalınlığın dağılım sıklığını göstermektedir. Cut-off değerine göre 225 hasta 5 mm'nin altında (% 71,7), 89 hasta ise 5mm'ye eşit veya üstünde kalınlığa sahipti. (%28,3)

Endometrial örnekleme (biyopsi) sonuçları aşağıdaki gibiydi:

- Atrofik Endometrium (166 kişi)
- Normal Endometrium (127 kişi)
- Basit Hiperplazi (13 kişi)
- Endometrial Polip (6 kişi)
- Atipik Hiperplazi (1 kişi)
- Endometrial Adenokarsinoma (1 kişi)

Çalışmamızda, endometrial biyopsinin histopatolojik sonuçları ile korele olacak şekilde, endometrial kalınlık için bir cut-off (eşik) değeri belirlenmeye çalışıldı. Tablo 19'da gösterildiği gibi genel olarak endometrial kalınlık, histopatolojik sonuçlar ile korele olarak bulunmasına rağmen; endometrial kalınlık 5 mm'nin altında 1 atipik hiperplazi, 3 endometrial polip ve 4 basit hiperplazi tesbit edildi. 277. hasta menopoz yaşı 47 olan (13 yıl önce) 60 yaşında bir kadındı. Endometrial kalınlığı transvajinal ultrasonografi ile 1 mm

olarak ölçülmüştü. Histopatolojik tanısı ise atipik hiperplazi olarak geldi. Bunun üzerine hastaya transabdominal histerektomi uygulandı. Operasyon materyalinin histopatolojik incelemesi ise endometrial adenokarsinoma olarak rapor edildi.

Çalışmamızda D&C ile histopatolojik olarak sadece bir tane endometrial adenokarsinoma tesbit edildi. Çalışmadaki 58. hasta menopoza yaşı 39 olan (10 yıl önce), 49 yaşında bir kadındı. Bu hastanın transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlığı 19 milimetreydi ve histopatolojik sonucu endometrial adenokarsinoma olarak rapor edildi.

Endometrial kalınlığı 5 mm ve üzerinde olan 89 hastanın sadece 10'u (%11,2) 5 yıldan daha uzun süredir postmenopozal dönemde idi. Bu 10 hastanın ikisinde (% 20) histopatolojik sonuç, adenokarsinoma ve endometrial polip olarak tesbit edildi.

Atipik hiperplazili ve endometrial karsinomalı hastalar da dahil olmak üzere, tüm kadınlarda, CA-125 seviyeleri normal düzeylerdeydi. Ayrıca, E2 seviyeleri ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızda yaş, menopoza sonra geçen süre ile endometrial kalınlık arasında belirgin bir negatif korelasyon saptandı. Yaş ve menopoza sonraki süre arttıkça endometrial kalınlıkta azalma olduğu görüldü. Buna rağmen, vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki saptanmadı. Endometrial kalınlık ile histopatolojik sonuçlar arasında ise belirgin bir ilişki tesbit edildi.

Endometrial hiperplazi, polip ve karsinoma 5 mm'nin altındaki endometrial kalınlıklarda nadir olarak görülmekle birlikte, herhangi bir

semptom olmadan endometrial biyopsi ile hiperplazi, endometrial karsinoma tesbit edilebileceği de çalışmamızda ortaya konmuştur.

Tablo 18 : Temel Parametreler

Özellikler	Ortalama ve Standart Sapma	Sınır
Yaş	51,50 ± 5,58	36 – 73
Menopozdan Sonra Geçen Süre (yıl)	5,37 ± 5,04	1 – 30
Vücut Kitle İndeksi (Kg / m ²)	28,92 ± 4,59	18 – 44
Serum FSH Seviyeleri (IU / L)	59,22 ± 24,31	21 – 168
Serum E2 Seviyeleri (IU / L)	10,43 ± 5,28	2 – 28
Endometrial Kalınlık (mm)	4,07 ± 2,88	1 – 19

Tablo 19 : Endometrial Kalınlık ve Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (r)	Anlamlılık
Yaş	- 0,125	$p < 0,05$
Menopozdan Sonra Geçen Süre	- 0,379	$p < 0,01$
Vücut Kitle İndeksi	- 0,23	Anlamlı İlişki Yok
Histopatolojik Sonuçlar	0,615	$p < 0,01$

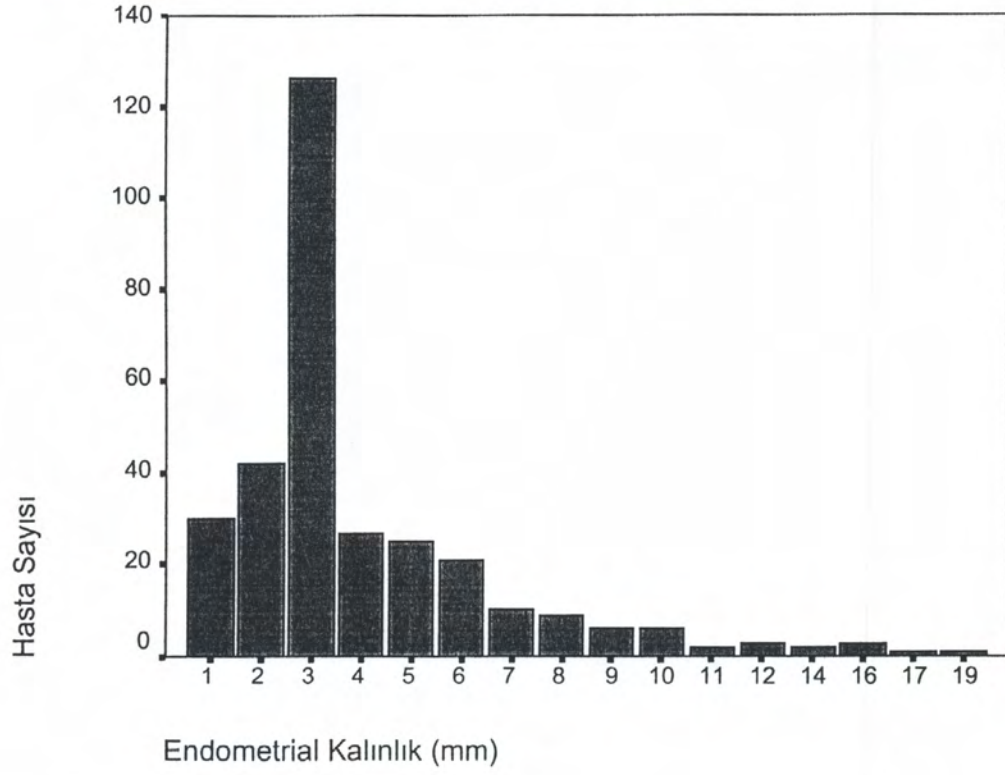
Tablo 20:Menopozdan Sonraki Farklı Sürelerde Endometrial Kalınlık

Menopozdan Sonra Geçen Süre	Hasta Sayısı	Endometrial Kalınlık (mm)	Sınır (mm)
< 5 yıl	188	4,60 ± 2,88	1 – 17
5-9 yıl	74	3,31 ± 2,10	1 – 14
10-14 yıl	26	3,46 ± 4,38	1 – 19
15-19 yıl	19	3,05 ± 1,87	1 – 10
> 20 yıl	7	2,71 ± 2,50	1 – 8

Tablo 21 : 5 mm Cut-off Değerinde Histopatolojik Sonuçların Dağılımı

Histopatolojik Bulgular	Endometrial Kalınlığı < 5 mm olan Hastalar	Endometrial Kalınlığı ≥ 5 mm olan Hastalar
Atrofik Endometrium	163 (% 98,2)	3 (% 1,8)
Normal Endometrium	54 (% 42,5)	73 (% 57,5)
Basit Hiperplazi	4 (% 30,8)	9 (% 69,2)
Endometrial Polip	3 (% 50)	3 (% 50)
Atipik Hiperplazi	1 (% 100)	0 (% 0)
Adenokarsinoma	0 (% 0)	1 (% 100)
TOPLAM	225 (% 71,7)	89 (% 28,3)

Şekil 1 : Endometrial Kalınlık Dağılımının Sıklığı



5- TARTIŞMA

Obezite, kronik östrojen ortamı oluşturan önemli faktörlerden birisidir. (77) Birkaç çalışma sonografik endometrial kalınlık ile serum östradiol seviyeleri arasında stimüle sikluslarda (27, 151, 152), nonstimüle sikluslarda (57), amenorede (28) paralellik olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, serum östrojen seviyesi ve endometrial kalınlık arasındaki ilişkinin zayıf olduğu görüşünde olanlar da vardır. (7) Obezite dolaşan östrojeni artırır; böylece karşılanmamış östrojen yoluyla endometrium stimülasyonu, dolayısıyla endometrial kalınlık (9, 58, 59, 60) ve buna bağlı olarak da endometrial karsinoma riski artmaktadır. (32, 33, 109, 146, 147) Bu sebeple, Diabetes Mellituslu veya obez postmenopozal kadınlarda hiperplazi ve endometrial karsinoma riski arttığı için rutin histopatolojik değerlendirme önerenler vardır. (1, 33, 109) Ancak, sonografik endometrial kalınlık ile obezite derecesi arasındaki ilişkiyi doğrulayan veriler oldukça sınırlıdır. (59)

Obezite için daha duyarlı olduğuna inanılan vücut kitle indeksi [$\text{Ağırlık (kg) / Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$] ile endometrial kalınlık arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu konuda birbirine zıt çalışmalar vardır:

HRT almayan kadınlarda vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında ilişki olduğunu savunanlar varken (9, 19, 58, 59), böyle bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. (51, 60, 61, 69, 71, 73, 78, 79, 81, 82, 85, 88)

Byyny RL ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (9), vücut kitle indeksinin ve tek başına vücut ağırlığının endometrial kalınlık ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş ve obez kadınlarda endometrial karsinoma riskinin

daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada menopoza sonrakı geçen süre arttıa endometrial kalınlıkta önemsiz bir azalma tesbit edilmiştir. Bunun tam tersine Hiroshi Tsuda ve arkadaşları (60), vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki olmadığını, ancak menopoza sonrasđ geçen süre ile birlikte endometrial kalınlığın azaldığını bildirmişlerdir. Thierry Van Den Bosch ve arkadaşları da (61), vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Elizabeth A. Elliott ve arkadaşları (33), vücut yağ dağılım oranđ yüksek olan kadınlarda endometrial kalınlığın, dolayısıyla endometrial karsinoma riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Vücut kitle indeksinin, hormon seviyelerindeki değişime bağlı olarak, endometrial karsinoma için bir risk faktörü olduğu savunulurken (32, 33, 109, 146); Noda, Japon kadınlarda, obezitenin endometrial karsinoma için bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir. (63)

Araştırmacıların da gösterdiği gibi, postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasındaki ilişki tartışmalıdır. (58, 59, 60) Bizim çalışmamızın sonucunda da, postmenopozal dönemdeki kadınlarda, vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgu Andolf ve arkadaşlarının (59), T. Douchi ve arkadaşlarının (58), Byyny ve arkadaşlarının (9), Vuento ve arkadaşlarının (19) yaptđı çalışmaları desteklemezken; Hiroshi Tsuda ve arkadaşlarının (69), Thierry Van Den Bosch ve arkadaşlarının (61) yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bosch (61) ve Tsuda da (60), vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ancak Bosch ve

arkadaşları menopoza sonra geçen süreyi, Tsuda ve arkadaşları ise yaşı, endometrial kalınlığı etkileyebilecek parametreler olmasına rağmen çalışmalarına dahil etmemişlerdir. Bu çalışmada ise yaş ($r = - 0,125$ $p < 0,05$) ve menopoza sonra geçen sürenin ($r = - 0,379$ $p < 0,05$) endometrial kalınlık ile belirgin derecede ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda da, Tsuda ve arkadaşlarının çalışmasıyla (60) paralellik gösterecek şekilde, menopoza sonrası geçen süreyle birlikte, endometrial kalınlığın azaldığı ortaya çıkmıştır. Tsuda ve arkadaşları da menopoza sonra geçen süreyle endometrial kalınlığın ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Yaptıkları çalışmada menopoza sonra 5 yıldan daha az süre geçirmiş olan kadınların endometrial kalınlıklarının, 5 yıldan daha fazla süre geçiren kadınlarınkinden daha fazla olduğunu tesbit etmişlerdir.

Tablo 20'de gösterildiği gibi, menopoza sonra geçen süre arttıkça endometriumun ortalama kalınlığı da azalmaktadır. ($4,60 \pm 2,88 - 2,71 \pm 2,50$) Bu bulgu, menopoza sonra geçen süre veya yaşı endometrial kalınlıkla ilişkisi olmadığını belirten T. Douchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı (58) desteklememektedir.

Çalışmamızın ikinci kısmında endometrial kalınlık ile endometrial biyopsi sonuçları arasında belirgin bir pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. ($r = 0,615$ $p < 0,01$) Tablo 21'de gösterildiği gibi, histopatolojik olarak atrofik endometrium saptanan vakalarının % 98,2'si cut-off değeri olarak tesbit edilen 5 mm'nin altında iken, normal endometrium vakalarının sadece % 42,5'i 5 mm'nin altındaydı.

Çalışmamızda serum E2 seviyeleri ile endometrial kalınlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Postmenopozal kadınlarda temel östrojen kaynağının yağ dokusundaki periferal aromatzasyon olduğunu biliyoruz. (29) Endometriumun östrojen için hedef organ olması sebebiyle, endometrial kalınlığın, serum E2 seviyelerini yansıttığı düşünülmektedir. (9, 58) Bununla birlikte, Andolf ve arkadaşları (59), normal ve kalın endometriuma sahip kadınlar arasındaki E2 seviyelerinde örtüşme tesbit etmişlerdir. Ancak, burada gözönünde bulundurulması gereken nokta, serum E2 seviyesinin spesifik bir zamanda ölçülmüş olan tek bir değeri içerdiğidir. (30, 31)

Artmış vücut kitle indeksinin, hormon seviyelerindeki değışime bağılı olarak, endometrial kanser için bir risk faktörü olarak gösterilmesine (32, 33) rağmen bu çalışmada vücut kitle indeksi ile endometrial kalınlık arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.

Endometrial kalınlığı 5 mm ve üzerinde olan asemptomatik postmenopozal kadınlarda biyopsi yapılmasının şart olup olmadığı hala tartışmalıdır. (9, 15, 59) Bu kadınların her üç ayda bir USG ile kontrol edilmesini ve endometrial kalınlaşma veya kanama durumunda biyopsi yapılması gerektiğini savunanlar da vardır. Kaldı ki, asemptomatik ve semptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için cut-off değeri oluşturulmaya çalışılmış ancak net bir kalınlıkta karar kılınamamıştır. (70, 71) Şu da akıldan çıkarılmamalıdır ki, endometrial kalınlık sadece endometrial karsinomaya özgü değildir; endometrial polip ve proliferatif endometriumda da endometrial kalınlık artmaktadır. (21) Osmers (10),

asemptomatik kadınların % 3,5'inde endometrial karsinoma tesbit etmiştir. Bu karsinomalı hastaların hepsinde de endometrial kalınlığın 8 mm veya daha fazla olduğunu görmüştür.

Bazı çalışmalarda ise endometrial kalınlık ancak ≥ 5 mm, HRT alanlarda ise ≥ 8 mm olduğunda patolojik histolojik sonuçlar çıkabildiği bildirilmiştir. (21)

Varner ve arkadaşları (25), endometrial kalınlığı > 4 mm olan asemptomatik postmenopozal kadınlarda % 17 oranında endometrial hiperplazi ve endometrial karsinoma tesbit etmişlerdir. Brooks ve arkadaşları (21) ise, endometrial kalınlık > 4 mm olduğunda basit hiperplazi tesbit etmişken, hiç endometrial karsinomaya rastlamamışlardır. Bununla birlikte, diğer çalışmaların da ışığı altında semptomatik hastalarda endometrial kalınlık ≤ 4 mm ise, % 95-98 patolojik bulgunun ekarte edilebileceğini bildirmişlerdir.

Tsuda ve arkadaşları cut-off değerini ilk önce 3 mm olarak almalarına rağmen, daha sonraki çalışmalarında menopozdan sonraki ilk 5 yılda endometrial kalınlığın, menopoz sonrası daha uzun süre geçirmiş olan kadınlarınkine göre daha fazla olduğunu görmüşler ve bu bulgu ışığında son olarak ilk 5 yılda cut-off değerini 4 mm, 5 yıl ve daha sonrasında ise 3 mm olarak kabul etmişlerdir. (60) Tsuda ve arkadaşları, 82 yaşında endometrial kalınlığı 3-4 mm olan bir kadında endometrial karsinoma tesbit etmişler, ancak bu kadının da semptomatik (vajinal kanama) olduğuna dikkat çekmişlerdir. Yine Tsuda ve arkadaşları, menopoz sonrası 5 yıldan daha az süre geçiren kadınların % 28,2'sinde; 5 yıl ve daha uzun süredir

postmenopozal dönemde olanların ise % 4,8'inde proliferatif endometrium tesbit etmişlerdir. (60) Byyny ve arkadaşları (9) ise, Tsuda ve arkadaşlarının tersine, menopozdan sonra geçen süre arttıkça endometrial kalınlıkta çok önemsiz bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Tsuda ve arkadaşlarının aksine Douchi ve arkadaşları (58), yaş ve menopozdan sonra geçen yıllar ile endometrial kalınlık arasında bir ilişki tesbit etmemişlerdir.

Granberg ve arkadaşları (56), postmenopozal kanamalı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların % 10'unda endometrial karsinoma tesbit etmişler ve bu kadınlarda yaptıkları biyopsi sonuçlarını değerlendirdiklerinde, 9 mm altındaki endometrial kalınlıkta karsinomaya rastlamamışlardır. Endometrial karsinomalı hastalarda ortalama kalınlık $18,2 \pm 6,2$ mm iken, patolojisi normal rapor edilen kanamalı kadınlarda $3,4 \pm 1,2$ mm olarak ölçülmüştür. Bu değerler Nasari (55) ve Fleischer'in yaptığı çalışmalardakine (72) benzer değerlerdir. Ayrıca Granberg ve arkadaşları (56), endometrial kalınlık 6 mm altında olduğunda herhangi bir endometrial patolojiye rastlamamışlardır. Bu ise, Nasari (55) ve Fleischer'in yaptığı çalışmaların (72) sonuçlarına terstir.

Granberg ve arkadaşları (56), postmenopozal kanaması olan 400 hastanın hiçbirisinde endometrial karsinoma tesbit etmedikleri için, kanama gibi önemli bir semptom varlığında dahi endometrial kalınlıktaki cut-off değerini 5 mm olarak almışlardır. Cut-off değeri 5 mm olarak alındığında pozitif prediktif değeri % 87.3, spesifite % 96, sensitivite % 100 iken; 4 mm alındığında % 60.8, % 80.2, % 100 olarak saptamışlardır. Bu bilgiler

ışığında Granberg ve arkadaşları, postmenopozal kanamalı hastalarda endometrial kalınlık 5 mm altında ise biyopsiden kaçınılmasını önermektedirler.

Fleischer ve arkadaşları, kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığı ortalama 3.2 mm olarak bulmuşlardır. (103) Varner (25), Osmer ve arkadaşları da (34) benzer değerler ortaya koymuşlardır.

Karlsson ve arkadaşları (99), histopatolojik tanısı atrofik endometrium olan postmenopozal kanamalı kadınlarda, ortalama endometrial kalınlığı 3.4 mm olarak bildirmiştir. Nordik endometrial çalışma grubunca ise 3.9 mm olarak bulunmuştur. (56)

Transvajinal sonografi ile incelenen 1800 postmenopozal kanamalı kadını kapsayan toplam 9 adet çalışmada endometrial kalınlık 5 mm'nin altında olduğunda hiçbir endometrial karsinoma vakasına rastlanılmamıştır. (24, 25, 34, 56, 94, 99, 100, 111, 142) Ancak iki çalışmada, transvajinal sonografi ile ölçüm sonucunda, endometrial kalınlığı 5 mm'nin altında bulunan kadınlarda endometrial karsinoma vakası bildirilmiştir. (144) Ancak, buradaki kadınların semptomatik olduğu unutulmamalıdır.

Abu-Hmeidan ve arkadaşları (103), postmenopozal kanamalı 571 kadın arasında endometrial kalınlığı 5 mm'den küçük olan 5 vakada endometrial karsinoma tesbit etmişlerdir. Dörüm ve arkadaşları (144) ise, postmenopozal kanamalı kadınlarda, endometrial kalınlığı 5 mm'nin altında iki endometrial karsinoma olgusu bildirmişlerdir. Buradaki her iki hastanın da endometrial kalınlığı 3 mm olarak ölçülmüştür.

Nasari (132) ve Weiner (145), endometrial kalınlığı 5 mm'nin altındaki semptomatik hastalarda endometrial biyopsi sonrası polip, hiperplazi sıklığını % 0-14 arasında bulmuşlardır.

Osmers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (34), endometrial kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan 155 kadının 7'sinde daha sonra histopatolojik olarak da doğrulanacak şekilde endometrial karsinoma, ultrasonografi ile tesbit edilmiştir.

Şu da unutulmamalıdır ki, endometrial kalınlığın artmış olması endometrial karsinomanın spesifik bir göstergesi değildir. Semptomatik veya asemptomatik olup da endometrial kalınlığı artmış kadınlarda kistik atrofi, hiperplazi, endometrial veya endoservikal polipler, proliferatif endometrium endometrial karsinomadan daha sık ortaya çıkmaktadır. (94)

Andolf E'nin yaptığı bir çalışmada (59), 300 asemptomatik postmenopozal kadında, endometrial kalınlığın özellikle şişmanlarda yüksek olmasına rağmen, tek bir hiperplazi ve karsinoma olgusuna rastlanılmamıştır.

Larger RD ve arkadaşları (43), karşılanmamış östrojen tedavisi alanlarda endometrial kalınlık sınırının 5 değil 9 mm olarak alınmasının daha uygun olacağını bildirmişlerdir.

Decensi ve arkadaşları (44), menopoza sonra geçen süreye bağlı olarak endometrium proliferasyonunda azalma olduğunu tesbit etmişler; özellikle postmenopozal 5 yıldan sonra bu azalmanın daha da belirginleştiğini göstermişlerdir. Çoğu araştırmacı proliferatif endometriumun postmenopozal dönemde patolojik olmadığını bildirmişken, Decensi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, menopoza sonra 5 yıldan daha uzun

süre geçirenlerdeki proliferatif endometriumun takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Wikland ve arkadaşlarının öncülüğünde çok merkezli bir çalışmada (129) endometrial kalınlığı ≤ 4 mm olan 1168 asemptomatik kadının hiçbirisinde endometrial karsinomaya rastlanılmamıştır.

Grimes DA (64), postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için cut-off değerinin ≤ 4 mm alınmasının, endometrial karsinomanın ekarte edilmesinde biyopsiden daha yararlı olduğunu öne sürmüştür.

Çalışmamızın diğer bir sonucu da 1 endometrial adenokarsinoma (%0,32), 1 atipik hiperplazi (%0,32), 6 endometrial polip (%1,91) ve 13 basit hiperplazi (%4,14) olgusunun asemptomatik olmasıdır. (toplam 21 olgu-%6,69) Hem Osmer (34) hem de Tsuda (44), asemptomatik grupta % 3.5 oranında endometrial kanser tesbit etmiştir. Tsuda ayrıca % 6.3 oranında endometrial kanserin, % 45.5 oranında endometrial hiperplazinin asemptomatik olduğunu bildirmiştir.

A.B.D. Ulusal Endometrium Programınca yapılan bir çalışmada ise asemptomatik kadınların % 1'inde endometrial karsinoma tesbit edilmiştir. (103) Kısacası postmenopozal kanama, endometrial patolojinin önemli bir bulgusu olmasına rağmen, asemptomatik kadınlarda da endometrial karsinoma riski olduğu unutulmamalıdır. (34)

Çalışmamızda asemptomatik ve ince endometriumlu postmenopozal kadınların birinde endometrial kanser tesbit edilmesine rağmen, 5 mm altında endometrial kalınlığa sahip asemptomatik kadınlara endometrial biyopsi

yapmak, risk/fayda oranı göz önüne alındığında doğru bir yaklaşım olmamaktadır.

Endometrial biyopsi endikasyonu koyarken cut-off değerini sadece endometrial kalınlığa bakarak değerlendirmek yerine, endometrial kalınlığın ilişkili olduğu muhtemel parametreleri de beraberinde değerlendirmek daha uygun olacaktır. Endometrial kalınlığı 5 mm veya daha fazla olan postmenopozal dönemdeki bir kadın, eğer 60 yaşın üzerinde ise veya menopoza sonra 5 yıldan daha uzun bir süre geçmişse endometrial biyopsi yapılabilir; diğer durumlarda biyopsiye gerek kalmadan hasta transvajinal USG ile takip edilebilir.

Her endometrium kanseri, mutlaka hiperplazik bir zemini gerektirmemektedir. (62, 85, 87, 88, 89) Atrofik endometrium zemininde de kanser gelişebilmektedir. (44, 81, 92) Bu sebeple bazı çalışmalarda, ultrasonografik olarak atrofi tesbit edilse bile, postmenopozal kadınlarda rutin histopatolojik inceleme yapılması önerilmektedir. (56)

Decensi ve arkadaşları (44), menopoza sonra geçen süreyle birlikte endometrial proliferasyonunda azalma olduğunu tesbit etmişlerdir. Menopoza sonraki 5 yıl ve daha sonraki dönemlerde proliferatif endometriumun patolojik olarak kabul edilmesi, cut-off değerinin arttırılması ve risk faktörlerinin de göz önüne alınması durumunda transvajinal sonografinin spesifitesinin, yanlış pozitifliğinin ve pozitif prediktif değerinin daha iyi seviyelere geleceğini belirtmişlerdir.

Endometrial biyopsi, endometrial patolojilerin tesbitinde kullanılan invaziv bir yöntemdir. Uterus perforasyonu, infeksiyon, kanama, yalancı pasaj gibi

komplasyonları vardır. Word ve arkadaşları (66), postmenopozal kadınlarda yapılan biyopsi işlemlerinde her 38 vakada 1 uterus perforasyonu oluştuğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, biyopsinin hasta üzerinde anksiyete yapıcı etkisi de bulunmaktadır. (56)

Endometrial biyopsinin submüköz myomlar da dahil olmak üzere, çeşitli intrauterin lezyonlar için tanısal etkinliğinin % 90'lar civarında olduğu bildirilmiştir. (64, 66, 82) Stovall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (127), 407 kadında histerektomi esnasındaki endometrial patoloji ile endometrial biyopsi sonrası endometrial patoloji sonuçları karşılaştırılmış ve vakaların % 5.7'sinde biyopsinin, endometrial hiperplazi ve karsinomayı atladığı saptanmıştır. Yine aynı ekip tarafından yapılan bir araştırmada, Novak biyopsi kanülü kullanıldığında kadınların % 4'ünde endometrial patolojinin atlandığı gösterilmiştir.

Stock ve Kambour (140), histerektomi öncesi yapılan D&C'in hem örnekleme tekniği, hem de endometrial kanserde teşhis metodu olarak yetersizliğini saptamak için yaptıkları bir çalışmada, histerektomi öncesi D&C yapılan 50 kadından 30'unda (% 60) kavitenin yarısından daha az bir bölümünün örneklenebildiğini göstermiştir.

Karlsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (99); 185 olguda histerektomi öncesi endometrial biyopsi bulguları, uterus piyeslerinin histopatolojik bulguları ile karşılaştırılmış ve biyopsinin % 2.2 olguda yalancı negatif; % 2.3 olguda da yalancı pozitif sonuç verdiğini bulmuşlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da yalancı negatiflik benzer şekilde % 2-6 arasında

bulunmuştur. (64, 66, 127) Wikland ve Granberg (23) ise D&C ile % 10 patolojinin atlandığını bildirmektedirler.

Endometrial biyopsi için değişik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi Vabra aspirasyonudur. Bu yöntemde genel anesteziye gerek yoktur ve komplikasyon riski minimaldir. (64) Ancak, D&C ile karşılaştırıldığında diagnostik değeri daha düşüktür. (127)

Gynoscan, Endo-Pap ve Jet-Wash tekniklerinin üçü için de geçerli olmak üzere endometrial sitoloji de yetersiz bir yöntemdir. Çünkü bu yolla karsinoma tesbiti % 78.6-100 arasında değişirken, hiperplazi için oran ancak % 40-71.8 arasındadır. (103)

Endometrial hastalığın tesbitinde hala standart test olmasına rağmen; (64, 66, 82, 127) hastaya getirdiği sıkıntı, kör bir uygulama olması, hastalık orjini dokunun , çoğu zaman da yeterli örneğin alınabilmesinin güçlüğü, preoperatif dönemde %70 gibi yüksek bir oranda benign sonuç çıkması (65, 82, 130) sebebiyle endometrial biyopsi endikasyonları gün geçtikçe azalmaktadır.

Karlsson ve arkadaşları, transvajinal sonografinin kanser görüntülemesinde endometrial sitoloji kadar sensitif olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmaya çok az sayıda hasta dahil edilmiştir. Hiroshi Tsuda'nın yaptığı çalışmada transvajinal sonografi her hastaya yapılabilirken, histolojik inceleme % 10 hastada servikal stenoz sebebiyle yapılamamıştır. (44)

Mestwerdt ve Kranzfelder de benzer şekilde postmenopozal kadınların % 14'ünde servikal kanalın oblitere olduğunu göstermiştir. Ross LD, postmenopozal kanamalı hastaların % 75'inin histolojik olarak normal

endometriuma sahip olduğunu bildirmiştir. (131) Hiroshi Tsuda'nın yaptığı çalışmada ise bu oran % 83.7 gibi daha yüksek bir değerde bulunmuştur. Tsuda, hastaların çoğunda atrofik endometrium tesbit etmiştir. Ayrıca % 6.3 endometrial karsinomanın, % 45.5 endometrial hiperplazinin asemptomatik olduğunu; ancak tüm bu hastaların transvajinal sonografi ile tesbit edilebildiğini göstermiştir. (44)

Postmenopozal kanamalı hastaların % 10'undan daha azında endometrium kanserine rastlanılmaktadır. (64, 65, 66, 127, 130) Bu yaş gurubunda atipik kanamalar, genellikle sklerotik vasküler değişiklikler sonucu ve/veya arteriyel rüptürler ya da endometrit sebebiyledir. (128)

Endometrial karsinomanın erken dönemde tesbiti için endometrial kalınlık 4 mm veya üzerinde iken; obezite, geç menopo (52 yaşından sonra menopo görölmesi), nulliparite, HRT gibi risk faktörleri olması durumunda biyopsi yapılması gerektiğini savunanlar da vardır. (103)

Çalışmamızda Grimes (64) ve Word (66)'un çalışmalarındaki değerlere benzer şekilde %11.14 hastanın (314 hastada 35 hasta) endometrial biopsi sonucu, yetersiz materyal olarak rapor edildi. Histopatolojik sonuçları sebebiyle 2 hastaya transabdominal histerektomi uygulandı. D&C sonrası endometrial karsinoma olarak rapor edilen hastanın operasyon materyalinin de sonucu endometrial karsinoma olarak geldi. Bunun yanı sıra, D&C sonrası atipik hiperplazi olarak rapor edilen hastanın ameliyat materyalinin histopatolojik incelemesi ise endometrial karsinoma olarak bildirildi. Böylece 2 hastanın 1'inde D&C ile endometrial karsinomanın atlandığı görüldü.

Hiperplazili ve endometrial karsinomalı hastalar da dahil olmak üzere CA-125 seviyelerinin tüm kadınlarda normal sınırlarda olması sebebiyle, bu parametrenin endometrial patoloji tanısını koymada anlam ifade etmediği gerçeği, bu çalışma ile tekrar ortaya konmuştur. (153, 154)

6- KAYNAKLAR

- 1- Kişnişçi A Hüsnü, Gökşin Eflatun. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996; s: 16-21, 958-961, 1319-1351.
- 2- Ertüngealp Erdoğan, Seyisoğlu Hakan. Menopoz ve Osteoporoz. 2000; 16-21, 958-961, 1319-1351.
- 3- K T, Khaw. Epidemiology of the menopause. British Medical Bulletin. The British Council. 1992; 48 (2): 249-261.
- 4- Braunvald Isselbacher, Petersdorf Wilson, Martin Fauci. Harrison's Principles of Internal Medicine (2). 1987.
- 5- David N Danforty, James R Scott (Editors). Obstetrics and Gynecology (5. Edition). 1986.
- 6- Wilson and Foster. William's Textbook and Endocrinology (8. Edition). 1992.
- 7- Novak's Gynecology. 1996; 981-994
- 8- Jick H, Porter Je, Morrison A. Relation Between smoking and age of natural menopause. Lancet. 1997; 1: 1354.
- 9- RL Byyny, L Speroff. A Clinical Guide for the Care of Older Women. 1990.
- 10- Arisan K. Kadın Hastalıkları. 1983.
- 11- Ferenczy A. Endometrial hyperplasia : A two disease concept. Contemporary Issues in Obstetrics and Gynecology. 1988; 3: 197.
- 12- Sciarra JJ. Endometrial hyperplasia. Sciarra Gynecology and Obstetrics. JB Lippincott Company, Philadelphia. 1992.

- 13-PK, Kasdun EJ Zucker, Feldstein ML. The validity of pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer*. 1985 ; 56: 225.
- 14- La Polla JP, Nicasias, Mc Curdy. Experience with the endopap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors: A comparison of the endopap with fractional curettage or hysterectomy. *Am J Obstet Gynecology*. 1990 ; 163: 1055-1060.
- 15- Chambers JJ, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecology*. 1992; 35: 28-39.
- 16- Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol*. 1993; 82: 727-730.
- 17- Chambers CB, Unis JS. Ultrasonographic evidence of uterine malignancy in postmenopausal uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154: 1194-9.
- 18- Malpani A, Singer J, Wolverson MK, Merenda G. Endometrial hyperplasia: Value of endometrial thickness in ultrasonographic diagnosis and clinical significance. *J Clin ultrasound*. 1990; 18: 173-7.
- 19- Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI, Tyrkko JE. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour doppler sonography. *Br J Obstet Gynecol*. 1999 Jan; 106 (1): 14-20.

- 20-Bourne T, Hamberger L, Hahlin M, Granberg S. Ultrasound in gynecology; endometrium. *Int J Gynecology Obstet.* 1997 Feb; 56 (2): 115-27.
- 21-Brooks SE, Yeatts-Peterson M, Baker SP, Reuter KL. Thickened endometrial stripe and / or endometrial fluid as a marker of pathology: Fact or fancy? *Gynecology Oncol.* 1996 Oct; 63 (1): 19-24.
- 22-Ciatto S, Cecchini S, Bonardi R, Grazzini G, Mazzotta A. A feasibility study of screening for endometrial carcinoma in postmenopausal women by ultrasonography. *Tumori.* 1995 Sep-Oct; 81 (5): 334-7.
- 23-Wikland M, Granberg S, Karlsson B. Replacing diagnostic curettage by vaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 Apr; 49 (1-2): 35-8. Review.
- 24-Botsis D, Kassanos D, Pyrgirtis E, Zourlas PA. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1992; 19 (3): 189-92.
- 25-Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecology.* 1991 Aug; 78 (2): 195-9.
- 26-Smith P, Bakos O, Hesmer G, Ultsten U. Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991; 70: 591-4.
- 27-Fleischer A-C, Pittaway D-E, Beard L-A, Thime G-A. Sonographic depiction of endometrial change occurring with ovulation induction. *J Ultrasound Med.* 1984; 3: 341-6.

- 28- Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Ymamamoto S. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecology*. 1996; 87: 722-5.
- 29- Judd H-L, Shamonki I-M, Frumar A-M, Lagasse L-D. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecology*. 1981; 59: 680-6.
- 30- Armstrong B-K. Cancer after hormone therapy. *Cancer Surv*. 1982; 1: 625-52.
- 31- Davies J-L, Rosenshin N-B, Antunes C-M-F, Stolley P-D. A review of the risk factor for endometrial carcinoma. *Gynecology Surv*. 1981; 36: 107-16.
- 32- Levi F, Vecchia C-L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Body mass index at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 1992; 50: 567-71.
- 33- Elliot E-A, Matanoski G-M, Rosenshein N-B, Grunbine F-C. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1990; 39: 253-8.
- 34- Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet*. 1990; 335: 1569-1571.
- 35- Finan MA, Hoffman MS, Chambers R, Fiorica JV. Body mass predicts the survival of patients with new international federation of Gynecology and Obstetrics stage IB₁ and IB₂ cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1998 Jul; 83 (1): 98-102.

- 36- Bakos O, Smith H, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Maturitas*. 1994 Dec; 20 (2-3): 181-9.
- 37- Osmer RG, Kuhn W. Endometrial cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994 Feb; 6 (1): 75-9.
- 38- Cohen MA, Saver MV, Keltz M, Lindhelm SR. Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 Spring; 6 (1): 68-70.
- 39- Hanggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhauser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas*. 1997 Jun; 27 (2): 133-43.
- 40- Smith – Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov 4; 280 (17): 1510-7.
- 41- Mateos F, Zarauz R, Sero C, Rayward R, del Barrio P. Assessment with transvaginal ultrasonography endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding. *Eur J Gynecol Oncol*. 1997; 18 (6): 504-7.
- 42- Kekre AN, Juse R, Seshadr L. Transvaginal sonography of endometrium in South Indian postmenopausal women. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 1997 Nov; 37 (4): 449-51.

- 43- Langer RD, Pierre JJ, O'hanlan KA, Johnson SR. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen / Progestin interventions Trial. N Engl J Med. 1997 Dec 18; 337 (25): 1792-8.
- 44- Tsuda H, Kawabata M, Yamamoto K, Inoue T, Umesaki N. Prospective study compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies. Gynecol Oncol. 1997 Jun; 65 (3): 383-6.
- 45- Lerner JP, Timor – Tritsch IE, Monteagudo A. Use of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and carcinoma. Obstet Gynecol Surv. 1996 Dec; 51 (12): 718-25.
- 46- Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 May; 7 (5): 322-7.
- 47- Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol. 1996 Mar; 87 (3): 345-9.
- 48- Wergel M, Friese K, Strittmatter HJ, Melchert F. Measuring the thickness – is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women? Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Aug; 6 (2): 97-102.

- 49- Conoscenti G, Meir YJ, Fischer – Tamaro L, Maieron A. Endometrial assessment by transvaginal and sonography and histological findings after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Aug; 6 (2): 108-15.
- 50- Van den Bosch T, Vandendael A, Van Sshoubroeck D. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1995 Mar; 85 (3): 349-52.
- 51- Andolf E, Aspenberg P. Age, weight, body mass index and endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Oct; 75 (9): 867-8.
- 52- Loizzi V, Bettocchi S, Vimercati A, Ceri O, Rossi C, Marelllo F. Hysteroscopic evaluation of menopausal women with endometrial thickness off 4 mm or more. *J Am Assue Gynecol Laparosc.* 2000 May; 7 (2): 191-195.
- 53- Osmers R, Volksen M, Rath W, Kuhn W. Vaginosonographic detection of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet.* 1990 May; 32 (1): 35-7.
- 54- Ylostalo PR. Ultrasonography of endometrium. *Ann Med.* 1990 Apr; 22 (2): 105-8 Review.
- 55- Nasari MN, Coast GJ. Correlation of ultrasound findings and histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol.* 1989 Nov; 96 (11): 1333-8.

- 56- Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstörn A, Fridberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 47-52.
- 57- Fleischer A-C, Kalemieris C, Entmann C-C. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12: 271-7.
- 58- Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, Mitani M, Nagata Y. Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77: 905-8.
- 59- Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 936-40.
- 60- Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Yamamoto K, Umesaki U. Improvement of diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for identification of endometrial malignancies by using cut-off level of endometrial thickness based on length of time since menopause. *Gynecol Oncol.* 1997; 64: 35-7.
- 61- Wranz P-A. Age, weight, body mass index and endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 75: 181-2.

- 62- Koss LG, Scriver K, Oberlander SG, Levine HS. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 681-91.
- 63- Noda K. High risk factors for cancer of the endometrium among Japanese women. *Asia – Oceania J Obstet Gynecol.* 1987; 13: 369-375.
- 64- Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142: 1-6.
- 65- Holst J, Koskela O, von Schultz B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynecol.* 1983; 72: 274-7.
- 66- Word B, Gravlee LC, Wideman GL. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol.* 1958; 12: 642-7.
- 67- Fleischer AC, Kalemieris GC, Machin JE. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1986; 5: 445-52.
- 68- Coleman BG, Arger PH, Grumbach K. Transvaginal and transabdominal sonography: Prospective comparison. *Radiology.* 1988; 168: 639-43.
- 69- Curuikshank DJ, Rondall JM, Miller ID. Vaginal endosonography in endometrial cancer. *Lancet.* 1989; 1: 445-6.
- 70- Cacciatore B, Lehtovirta P, Wohlström T, Ylöstalo P. Ultrasonic evaluation of endometrial cancer. Helsinki: Euroson. 1987: 187.

- 71- Rosenberg P, Hakansson OM. Intrauterine ultrasonography and endometrial cancer. *Lancet*. 1989; 2: 842-3.
- 72- Fleischer AC, Mendelson EB, Bohm – Velez M. Transvaginal and transabdominal sonography of the endometrium. *Semin Ultrasound Comput Tomogr Magnet Res*. 1988; 9: 81-101.
- 73- Parson AK. Sonography: A new method to evaluate the endometrium. *Menopausal Medicine*. 1993; 1: 9-12.
- 74- Mazer C, Israel SL. Symptoms and treatment of the menopause. *Med Clin North Am*. 1935; 19: 205.
- 75- Vermeulen A, Verdonck L. Sex hormone concentrations in postmenopausal women: Relation to obesity, fat mass, age and years postmenopause. *Clin Endocrinology*. 1978; 9: 59.
- 76- Greer G. *The Change. Women, ageing and the menopause*. London: Hamish Hamilton. 1991.
- 77- Lock M. Contested meanings of the menopause. *Lancet*. 1991; 337: 1270-1272.
- 78- Aktüel Tıp Dergisi. Menopoz Özel Sayısı. 2000 Şubat; 5 (2).
- 79- Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 Feb; 6 (3): 201-8.
- 80- Hendrickson M, Kenyson R. The normal endometrium base line. *Surgical Pathology of the Uterine corpus*. 1986; pp: 36-98.

- 81- Gusberg S. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. *Female Genital Cancer*. 1988; 351.
- 82- Mac Kenzie I, Bibby J. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet*. 1978; 2: 566-568.
- 83- Lidor A, Ismajovich B, Confino E, et al. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986; 65: 41-43.
- 84- Creasman W, Weed J. Carcinoma of endometrium (F 160 stages 1 & 2): Clinical features and management. *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*. 1981; 567.
- 85-Koss L, Schreiber K, Oberlander S, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol*. 1984; 64: 1-11.
- 86-Archer D, Mc Intyre – Seltman K, Wilborn W, et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 317.
- 87-Cristopherson W, Gray L. Premalignant lesions of endometrium: Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*. 1981; 531-545.
- 88-Norris H, Connor M, Kurrman R. Preinvasive lesions of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol*. 1986; 13 (4): 725-738.
- 89-Pettersson B, Adami H-O, Lindgren A, et al. Endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1967; 4: 524-529.

- 90-Vuopala S. Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1977; 70: 22-25.
- 91-Goldstein S. Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 625-632.
- 92-Mencaglia L, Valle R, Perino A, et al. Endometrial carcinoma and its precursors: Early detection and treatment. *Int J Obstet Gynecol.* 1990; 31: 107-116.
- 93-Nakano H, Sakamoto C, Koyanagi T, et al. Endometrial images by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Jpn.* 1982; 34: 275-278.
- 94-Sheth S, Hamper U, Kurman R. Thickened endometrium in postmenopausal women: Sonographic – Pathological Correlation. *Radiology.* 1993; 187: 135-139.
- 95-Schwimer S, Lebovic J. Transvaginal pelvic ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1984; 3: 381-383.
- 96-Timor – Tritsch I, Bar-Yam Y, Elgali S, et al. The technique of transvaginal sonography with the use of a 6,5 MHz probe. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 1019-1024.
- 97-Karlsson B, Granberg S, Ridell B, et al. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography. Interobserver variation. *J Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 320-325.

- 98-Cohen D, Hines R, Whitman G, et al. Ultrasound evaluation of endometrial thickness: How good are the measurements? Abstract. Andrology society. 1993 Oct; 140.
- 99-Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women to identify endometrial abnormality. A nordic multi-center study. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 1448-1494.
- 100- Bourne T, Campbell S, Whitehead M, et al. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. Br Med J. 1990; 301: 369-370.
- 101- Bistoletti P, Hijerpe A, Möllerström A. Cytological diagnosis of endometrial cancer and preinvasive endometrial lesions. Acta Obstet Gynecol Scand. 1988; 67: 343-345.
- 102- Rullo S, Piccioni M, Framarino dei Malatesta M, et al. Sonographic hysteroscopic, histological correlation in the early diagnosis of endometrial carcinoma. Eur J Gynecol Oncol. 1991; 12: 463-469.
- 103- Arthur Fleischer. Sonography of uterus and endometrium. Gynecology Principles & Practice. 1996; 851-868.
- 104- Aksel S. Menopozda osteoporoz ve kalsiyum metabolizması. Jinekoloji Obstetrik Dergisi. 1991; 132-136.
- 105- Fournet N, Judd HL. Menopause overview. Reproductive Medicine Surgery. 1995; 961-981.
- 106- Hargrove JT, Eisenberg E. Menopause. Med Clin North Am. 1995; 79: 1337-1356.

- 107- Huert R, Mane A, Malacara JM, Diaz de Leon J. Symptoms at perimenopausal period: Its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function, and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20: 135-148.
- 108- Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Endometrial abnormalities: Evaluation with transvaginal sonography. *AJR*. 1988; 150: 139-142.
- 109- Mac Mahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1974; 2: 122-129.
- 110- The Swedish Cancer Registry. Cancer incidence in Sweden. The National Board of Health and Welfare. 1993.
- 111- Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder RJ, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 119-123.
- 112- Granberg S, Friberg L-G, Norström A, et al. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med*. 1988; 7: 283.
- 113- Netter F-H. *Reproductive System*. 1970.
- 114- Dissaia P-J. *Clinical Anotomy of the Female Genital Tract*. Danforth's *Obstetrics and Gynecology* (7. Edition). 1994; 1: 1-9.
- 115- Moore K. *Clinically Oriented Anotomy* (2. Edition). 1985.
- 116- Williams P-L, Warwick R. *Gray's Anotomy* (37. Edition). 1989.
- 117- Cormack DH. *Ham's Histology*. 1987; 620-644.

- 118- Fawcett DW. A Textbook of Histology. 1994; 816-858.
- 119- Development Biology. Sinaver Associates, Sunderland. 1991.
- 120- Larson WJ. Human Embryology. 1993; 247-277.
- 121- Moore KL. The Developing Human. Clinically Oriented Embryology. 1993; 14-123, 281-30.
- 122- Pernol ML. Embryology of the urogenital system and congenital anomalies of the female genital tract. Current Obstetrics and Gynecology Diagnosis and Treatment. 1991; 66-87.
- 123- Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 1990; 3-58, 257-278.
- 124- Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Histology a Text and Atlas. 1989; 679-682.
- 125- Granberg S, Wikland M, Norström A. Endovaginal ultrasound for identifying a bladder tumor as the cause of a vaginal bleeding in postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol. 1991; 1: 63-65.
- 126- Kossoff G, Griffiths KA, Dixon CE. Is the quality of transvaginal images superior to transabdominal ones under matched conditions? Ultrasound Obstet Gynecol. 1991; 1: 29-35.
- 127- Stowall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol. 1989; 73: 405-409.
- 128- Choo Y, Mak K, Hsu C, Wong T. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. Obstet Gynecol. 1992; 107-111.

- 129- Wikland M, Granberg S, Karlsson B, Norström A. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound a reliable parameter for excluding endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992; 1: 79-83.
- 130- Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology* (5. Edition). 1994.
- 131- Ross LD. Pelvic ultrasound: should it be used routinely in the diagnosis and screening of postmenopausal bleeding? *JR Soc Med.* 1988; 81: 723-724.
- 132- Nasari MN, Shepherd JH, Setchell ME. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991; 1: 279-283.
- 133- Nasari MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol.* 1991; 98: 470-475.
- 134- Chambers CB, Unis JS. Ultrasonographic evidence of uterine malignancy in the postmenopausal uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 1194-1199.
- 135- Tsuda H, Kawabata K, Yamamoto K, Hidako A. Differences between occidental and oriental postmenopausal women in cut-off level of endometrial thickness for endometrial cancer screening by vaginal scan. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1494-1495.
- 136- Bhattacharya M, Barlow J. Ovarian tumor antigens. *Obstet Gynecol.* 1978; 42: 1616.

- 137- Slodkevicius P, Valentin L, Marsal K. Endometrial thickness and doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 722-728.
- 138- Paloucek FP, Graham JB, Randall CL. Benign postmenopausal vaginal bleeding. *JAMA.* 1967; 199: 111.
- 139- Miyazawa K, et al. Clinical significance of an enlarged uterus in patients with postmenopausal bleeding. *Israel J Med Sci.* 1977; 13: 299.
- 140- Stock R, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol.* 1975; 64: 653-659.
- 141- Koonings P, Moyer D, Grimes D. A randomized clinical trial comparing pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 293-295.
- 142- Auslender R, Bornstein J, Dirnfeld M, et al. Vaginal ultrasonography in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3: 426-428.
- 143- Rudelstorfer R, Nanz S, Bernaschek G. Vaginosonography and its diagnostic value in postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstetric.* 1990; 248: 37-44.
- 144- Dörum A, Kristensen B, Langebrekke A, et al. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993; 72: 116-119.

- 145- Weiner Z, Beck D, Rottem S, et al. Uterine artery flow velocity wave forms and colour flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993; 72: 162-166.
- 146- Parazzini F, LA Vecchia C, Bocciolone L, Frances chi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991; 41: 1-1.
- 147- Osmers RGW, Kuhn W. Endometrial cancer screening . *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6: 75-9.
- 148- Kronmal RA. Spurious correlation and the fallacy of the ratio standard revisited. *J R Statist Soc A*. 1993; 156: 379-392.
- 149- Tsuda H, Kawabata M, Kawabata K, Ogita S. Endometrial assessment by transabdominal ultrasonography in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol*. 1993; 52: 201-204.
- 150- Tsuda H, Kawabata M, Umesaki N, Kawabata K, Ogita S. Vaginal scan for identifying endometrial abnormality; A limitation for clinical management: Case reports. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 40: 64-65.
- 151- Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*. 1984; 1: 233-238.
- 152- Sakamoto C, Yoshimutu K, Nakamura G, Ootsuka H, Yoshida K. Sonographic study of endometrial response to ovarian hormone in patients receiving ovarian stimulation. *Int J Gynecol Obstet*. 1988; 27: 407-414.

- 153- Montag TW. Tumor markers in gynecologic oncology. Obstet Gynecol Survey. 1992; 45 (2): 94.
- 154- Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, Rynodls C, Bast RC. CA-125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol. 1984; 64: 703.