



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ANORMAL UTERİN KANAMA İLE BAŞVURAN HASTALARDA
BENİGN VEYA MALİGN ENDOMETRİAL PATOLOJİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF MUTLU OĞUR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. Talip KARAÇOR

ADYAMAN – 2021



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ANORMAL UTERİN KANAMA İLE BAŞVURAN HASTALARDA
BENİGN VEYA MALİGN ENDOMETRİAL PATOLOJİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF MUTLU OĞUR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. Talip KARAÇOR

ONAY SAYFASI

Doç. Dr.Talip KARAÇOR danışmanlığında Dr.Elif MUTLU OĞUR tarafından yapılan “Anormal Uterin Kanama İle Başvuran Hastalarda Benign Veya Malign Endometrial Patoloji Risk Faktörlerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışması .../.../202... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
(İmza)

ÜYE : Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
(İmza)

ÜYE : Doç. Dr. Sibel SAK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
.../.../202...

Prof. Dr. Ali AYDIN
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Her cerrahi asistanın amacı olan operatör doktor unvanını almak için gerçekten zorlu, engibeli ve bir o kadar da tatmin edici bir uzun bir süreçten geçtim. Bana ihtisas sürem boyunca bu süreçte beni sürekli okumaya teşvik eden, klinik içi, mesleki etik ve tez sürecim boyunca benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Talip KARAÇOR'a, bize klinikte gerektiğinde bir anne şefkati gösteren, cerrahi, mesleki, ahlaki, bütün tecrübelerini aktaran hocamız Sayın Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU'na, her hastayı rahatlıkla danıştığımız, bize soru sormayı öğreten hocamız Sayın Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK' e, bizi asla yalnız bırakmayan, uzmanlığın bitiş değil başlangıç olduğunu ve bu yolda zora düşmememiz için bütün felaket senaryolarını öğreten hocamız Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BÜLBÜL'e, ilk histerektomi ameliyatımı yaptıran kitap gibi bütün ameliyatı büyük bir sabırla anlatan, hem bir abla şefkati ile hem de hekim kimliğimizi oturtan hocamız Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar KIRICI'ya, bana ilk vajinal histerektomimi yaptıran, ameliyatlarına girmek için can attığımız, bize komplikasyonlardan korkmamamız onları yönetebilecek kadar iyi bir cerrah olmamızı söyleyen ve bizi bu yönde eğiten hocamız Sayın Doç. Dr. Selçuk KAPLAN'a, hekimliğin sadece muayeneyle olmadığını anamnezin, hastayı dinlemenin, öğrendiğini yazmanın, kayıt tutmanın mesleki olarak dayanağımız olduğunu öğreten hocamız Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR'a, nöbetlerde peşinden koştuğumuz hızına yetişemediğimiz bizim yorulduğumuz ama kendisi yorulmak bilmeyen hocamız Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ercan CÖMERT'e, sonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Klinikte her zaman abimiz ablamız olan tükendiğimizde sonu güzel olacak diye bizleri teselli eden Op. Dr. Hakan KIZILET, Op. Dr. Hilal NALBANT, Op. Dr. Talha TİRYAKİ, Op. Dr. Sonay ÖZTAŞ, Op. Dr. Lokman Tekin ERTEKİN, Op. Dr. Serkan AKIŞ'a saat kaç olursa olsun her soruma cevap veren canım arkadaşım Op. Dr. Emine KIZIL'a teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca omuz omuza çalıştığım birlikte ağladığımız, güldüğümüz, asistanlığın bana en güzel hediyesi, dostum Ass. Dr. Gülnara ÖDEMİŞ'e, ortak

dertleri ve sevinçleri paylaştığımız Ass. Dr. Yağmur AYDIN’a, Ass. Dr. Adem SÜRÜCÜ’ye, Ass. Dr. Vedat OZAN’a, Ass. Dr. Merve SARITEKİN’e, Ass. Dr. Necla KAYA’ ya teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana zevkle yardım eden, eğlenceli hale getiren Sekr. Neslihan BULUT’a, Sekr. Tuğba ERGÜVEN, Sekr. Zehra YILDIZ’a, Sekr. Fadime ÖZELÇİ’ ye Sekr. Tuba GÜRBÜZ’e, Sekr. Mehmet ÇEVİK’e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığımız poliklinik sorumlu hemşiresi Nevin DEMİRBAŞ ve ekibine, servis sorumlu hemşireleri Selma KÖK, Sevgi AYAZ’a ve ekibine, doğumhane sorumlu hemşiresi Sevgi ÇELİK ve ekibine, ameliyathane sorumlu hemşiresi Ülkü BOZKURT ve ekibine, acil sorumlu hemşiresi Sevgi ÇETİNER ve ekibine ve tüm hastane çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Bu stresli süreci benle birlikte yaşayan başta kardeşim Dr. Nezahat AKTÜRK’e ve Dr. Tunahan DOLMUŞ’a, her türlü kahrımı çeken ablam Emine DOĞAN’a, ablalarım Nevin DEMİRBAŞ ve Oya YILMAZ’a, kızımın teyzesi, kardeşim Şehnaz UYLAŞ’a, Adıyaman’da kazandığım kardeşim Sevgi SANDAL’a, dostlarım Sevgi ÇELİK, Nilgün KAPLAN, Ayşe BULU’ya ve son olarak eğitim hayatım boyunca doktor olmam için elinden gelen bütün özveriyi gösteren babam Ahmet Necati MUTLU’ya, her zaman yanımda olan dualarını esirgemeyen annem Ayşe Sıdika MUTLU’ya, bulduğum her şehre mekik dokuyan ağabeylerim Mehmet MUTLU ve Hasan MUTLU’ya, beni destekleyen eşim Tanin OĞUR’a varlığıyla hayatıma renk katan mutluluğum canım kızım Eylül Masal OĞUR’a çok teşekkür ederim.

Dr. Elif MUTLU OĞUR

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
KADIN REPRODUKTİF SİSTEMİ.....	3
Uterus.....	3
Menstrüel Siklus Fizyolojisi	4
ANORMAL UTERİN KANAMA	5
Tanım	5
Sınıflama.....	7
PALM-COEIN SINIFLAMASINA GÖRE ANORMAL UTERİN KANAMA ETİYOLOJİSİ	8
Polip.....	8
Adenomyozis	9
Leiomyoma	10
Malignite ve hiperplazi	13
Koagülopati.....	14
Ovulatuvar disfonksiyon.....	14

Endometrial nedenler	15
İyatrojenik nedenler	16
Sınıflandırılmayan nedenler	16
ENDOMETRİUM KANSERİ.....	17
ENDOMETRİAL DEĞERLENDİRME	20
Non-İnvaziv Değerlendirme Yöntemleri	21
İnvaziv Değerlendirme Yöntemleri	24
ANORMAL UTERİN KANAMA TEDAVİSİ.....	26
GEREÇ VE YÖNTEM	28
ÇALIŞMANIN YERİ.....	28
ETİK KONULAR VE İZİNLER.....	28
ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	28
ARAŞTIRMANIN TASARIMI	29
ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA FORMU VE ÇALIŞMANIN DEĞİŞKENLERİ	29
İSTATİSTİK ANALİZLER	30
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA	44
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	67

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği

AUK: Anormal uterin kanama

BKİ: Beden kütle indeksi

D&C: Dilatasyon ve küretaj

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EIN: Endometrioid intraepitelyal neoplazi

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

FIGO: Federation of Gynecologist and Obstetrics

GA: Güven aralığı

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

HCG: İnsan koryonik gonadotropin

ISGP: International Society of Gynecological Pathologists

LH: Lüteinizan hormon

OR: Odds Oranı

PALM-COEIN: polip, adenomyozis, leiomyoma, malignite, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial nedenler, iyatrojenik nedenler ile sınıflandırılmamış patolojiler

PKOS: Polikistik over sendromu

RIA: Rahim içi araç

ROC: Receiver Operating Characteristic

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Uterin Polipler.....	9
Şekil 2. Çeşitli uterin leiomyomalar.....	11
Şekil 3. Transvajinal ultrasonografi’de endometrial polip görünümü	22
Şekil 4. Transvajinal ultrasonografi’de submuköz leiomyom görünümü.....	22
Şekil 5. Histeroskopide endometrial polip ve submukozal leiomyom görüntüsü.....	25
Şekil 6. Malign endometrial patoloji belirlemede ultrasonografik endometrial kalınlığın ROC eğrisi	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. PALM-COEIN sınıflaması	7
Tablo 2. Leiomyom subklasifikasyonu	12
Tablo 3. FIGO 2009 Cerrahi Evreleme Sistemi.....	20
Tablo 4. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri.....	32
Tablo 5. Katılımcıların medikal öyküleri.....	33
Tablo 6. Katılımcıların obstetrik özellikleri.....	34
Tablo 7. Katılımcıların jinekolojik özellikleri	35
Tablo 8. Katılımcıların patoloji sonuçları	36
Tablo 9. Benign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi	37
Tablo 10. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi	39
Tablo 11. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi	40
Tablo 12. Malign endometrial patoloji belirlemede ultrasonografik endometrial kalınlık değerlerinin ROC analizi ve kesim noktası	41
Tablo 13. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi	43

ÖZET

Anormal uterin kanaması ile başvuran hastalarda benign veya malign endometrial patoloji sonuçlarına göre risk faktörlerinin değerlendirilmesi,

Dr. Elif Mutlu OĞUR.

Anormal uterin kanama (AUK), tüm dünyada en sık jinekolojik değerlendirme gerektiren klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. Kadınların sağlık ve iyilik halini bozmakta, yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. AUK'ların çoğunluğu premalign veya malign bir lezyon ile ilişkili olmasa da, özellikle postmenapozal dönemdeki AUK'ların, ayrıca ilave risk faktörleri içeren premenapozal AUK'ların endometrial kanser ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu tez çalışmasının amacı, AUK ile başvuran kadınların endometrial biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak, benign veya malign endometrial patolojiler ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesidir. Retrospektif kayıt taraması yönteminin kullanıldığı kesitsel tipte olan bu çalışmada, kadın hastalıkları ve doğum kliniğine AUK ile başvuran ve endometrial biyopsi yapılan 18 yaş üzeri 100 kadın ile yürütülmüştür. Hastaların, yaş, beden kütle indeksi (BKİ), obstetrik ve jinekolojik öykü, medikal öyküye patoloji sonuçları kayıt edilmiştir. Endometrial patoloji sonuçları normal, benign ve malign olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin benign ve malign patoloji gelişme riski üzerine etkileri araştırılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $48,7 \pm 7,7$, BKİ ortalaması $29,3 \pm 5,9$ kg/m² olarak saptanmıştır. Hastaların 59'u (%59,0) premenopozal dönemde, 41'i ise (%41,0) postmenopozal dönemdedir. Hastaların 23'ünün (%23,0) ultrasonografik endometrium kalınlığı 8 mm altında iken, 27'sinin (%27,0) 8-11 mm arasında, 50'sinin (%50,0) ise 12 mm ve üzerindedir. Hastaların 35'inde (%35) patoloji sonucu normal bulunmuşken, 45'inde (%45,0) benign patoloji, 20'sinde ise (%20,0) malign patoloji saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizlerde, hastaların yaşlarındaki her 1 yıl artış malign endometrial patoloji gelişme riskini 1,17 kat, ultrasonografik olarak endometrium kalınlığındaki her 1 mm artış malign endometrial patoloji gelişme riskini 1,16 kat arttırmaktadır. Ultrasonografik endometrial kalınlık için kesim noktası >12 mm olarak bulunmuştur. Bu kesim

noktasında göre, ultrasonografik endometrial kalınlığın endometrial patolojiyi tahmin etmedeki sensitivitesi %70, spesifisitesi ise %62,9 olarak saptanmıştır. AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda malign hastalık risk faktörlerinin tespit edilmesinin ve risk faktörleri olan kadınlarda endometrial biyopsi gibi invaziv yöntemlerin erken dönemde uygulanmasının tedavi başarısını doğrudan etkileyebilecektir.

Anahtar kelimeler: Anormal uterin kanama, endometrium biyopsisi. benign patoloji, malign patoloji, endometrium kanseri.



SUMMARY

Investigation of benign or malign endometrial pathology risk factors in patients presenting with abnormal uterine bleeding, Dr. Elif Mutlu OĞUR.

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common clinical conditions requiring gynecological evaluation all over the world, impairs the health and well-being of women, and has negative effects on their quality of life. Although the majority of AUBs are not associated with a premalignant or malignant lesion, it has been reported that especially AUBs in the postmenopausal period, as well as premenopausal AUBs containing additional risk factors, may be associated with endometrial cancer. This study aims to compare the endometrial biopsy results of women admitting with AUB, to determine the risk factors associated with benign or malign endometrial pathologies. This cross-sectional study using the retrospective record scanning method was conducted with 100 women over 18 years of age who applied to the gynecology and obstetrics clinic with AUB and underwent endometrial biopsy. Age, body mass index (BMI), obstetric and gynecological history, medical history, and pathology results of the patients were recorded. Endometrial pathology results were classified as normal, benign, and malignant. The effects of the demographics and clinical features of the patients on the risk of developing benign and malignant pathology were investigated. The mean age of the participants was 48.7 ± 7.7 , and the mean BMI was 29.3 ± 5.9 kg/m². Of the patients, 59 (59.0%) are in the premenopausal period, and 41 (41.0%) are in the postmenopausal period. While the ultrasonographic endometrial thickness of 23 patients is below 8 mm, 27 of them are between 8-11 mm and 50 are 12 mm and above. The pathology result was found to be normal in 35 (35%) of the patients, benign pathology was found in 45 (45.0%), and malignant pathology in 20 (20.0%). In multivariate analyzes, every 1-year increase in the age of the patients increases the risk of developing malignant endometrial pathology by 1.17 times, and each 1 mm increase in endometrial thickness increases the risk of developing malignant endometrial pathology 1.16 times. The cut-off point for ultrasonographic endometrial thickness was found to be >12 mm. According to this cut-off point, the sensitivity of ultrasonographic

endometrial thickness in estimating endometrial pathology was 70% and the specificity was 62.9%. Identifying malignant disease risk factors in women presenting with AUB and early application of invasive methods such as endometrial biopsy in women with risk factors may directly affect the success of treatment.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, endometrial biopsy. benign pathology, malignant pathology, endometrial cancer.



GİRİŞ

Anormal uterin kanama (AUK) tüm dünyada en sık jinekolojik değerlendirme gerektiren klinik tablolardan birini oluşturmaktadır [1]. Jinekoloji polikliniklerine yapılan başvuruların üçte birini oluşturmakta, premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal dönemdeki kadınlar AUK şikâyeti ile başvurabilmektedir[2]. Menarş döneminden menapoza kadar tüm kadınların % 9 ile 14'ünde AUK klinik tablosunun olduğu, hastaların yaşam kaliteleri üzerine önemli etkilerinin olduğu ve ekonomik kayıplara yol açtığı bildirilmektedir [3, 4].

AUK tablosunun yapısal veya yapısal olmayan uterusu ait hastalıklar sonucunda oluşabildiği bildirilmektedir. AUK tablolarını tanımlayabilmek ve literatürde yer almakta olan terminolojideki uyuşmazlıkları önleyebilmek için International Federation of Gynecologist and Obstetrics (FIGO) 2011'de PALM-COEIN sınıflamasını oluşturmuştur [5]. Bu sınıflama ile PALM; polip, adenomyozis, leiomyoma ve malignite gibi yapısal nedenler ifade edilmekte iken COEIN; koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial nedenler, iyatrojenik nedenler ile sınıflandırılmamış olan patolojileri ifade etmektedir[5, 6].

AUK'ların çoğunluğunun premalign veya malign bir lezyon ile ilişkili olmadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle postmenapozal dönemdeki AUK'ların, ayrıca ilave risk faktörleri içeren premenapozal AUK'ların endometrial kanser ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle AUK ile başvuran kadınların endometrial kanser açısından ilave değerlendirilmesini gerektirmektedir [7, 8].

Endometrial kanserlerin tüm dünyada her 100 000 kadının 9'unda görüldüğü ve yaşam boyu riskin % 1 civarında olduğu kabul edilmektedir [9, 10]. Uzun dönem östrojen maruziyetinin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmekte, bu kapsamda obezite, polikistik over sendromu (PKOS), nulliparite ve tip 2 diyabet endometrial kanser riskini artıran faktörler olarak değerlendirilmektedir [11, 12]. Endometrial hiperplazi gibi benign patolojilerinde endometrial kanser öncül klinik durumları olabileceği tartışılmaktadır [13].

Endometrial kanserlerin sıklıkla postmenapozal kanama şikâyeti ile prezente olduğu bilinmekte bu nedenle postmenapozal AUK şikâyeti ile başvuran hastaların incelenmesi önerilmektedir[14]. Premenapozal AUK ise kadınların yaklaşık 5'te birinde görülebilen bir klinik durum olmak ile birlikte, premenapozal AUK'nın endometrial kanser riski ile ilişkisi tartışılmaktadır [15-17]. Yayımlanmış olan bazı kılavuzlarda 40 yaş ve üzeri; bazı kılavuzlarda ise 45 yaş ve üzeri premenapozal AUK'ların ileri değerlendirme testler ile incelenmesi önerilmektedir. Yaş ile birlikte diyabet veya PKOS gibi risk faktörleri olan hastalar ileri değerlendirmeye alınmasını gerektiğini ifade eden yaklaşımlarda söz konusudur [18-20].

Literatürde postmenapozal AUK'lı kadınların endometrial biyopsi ile değerlendirilmesi yaklaşımı yaygın olarak kabul görmekte iken, premenapozal AUK durumunda farklı görüşler söz konusudur. Bazı otörler biyopsi öncesinde geleneksel medikal tedavi yaklaşımının uygulanmasını, ilave risk faktörleri varlığında doğrudan endometrial biyopsiye yönlendirilmesini önermektedir. Literatürde yer alan bu veriler ışığında biz bu araştırmamızda; AUK ile başvuran tüm kadınların endometrial biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak, benign veya malign endometrial patolojiler ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KADIN REPRODUKTİF SİSTEMİ

Kadınlarda gebeliğin gerçekleşmesi ve sürdürülmesi sürecinden sorumlu organlar reproduktif sistem organları olarak tanımlanmaktadır. Overler, fallop tüpleri, uterus ve vajina reproduktif sistem organlarını oluşturmaktadır [21, 22].

Uterus

Uterus; mesane ile rektum arasına yerleşmiş olan intrauterin dönemden postmenapozal döneme kadar değişim gösteren bir organdır. Nullipar kadınlarda ortalama olarak 5cm genişliğinde, 2,5 cm kalınlığında ve 6-8 cm uzunluğunda, ağırlığı 4-100 gr arasında değişen bir yapıdadır. Multigravidlerde ise bu değerlerde artış görülmektedir[23, 24].

Uterus üç ana tabakadan oluşmaktadır. Endometrium en içte yer alan tabakadır, bağ ve epitel dokudan oluşur. Orta tabakada myometrium yer alır ve düz kas ve zengin damar ağı içerir. En dışta ise perimetrium yer alır ve bağ dokudan oluşmaktadır [25, 26].

Endometrium tek katlı silindirik epitel ile döşeli uterus kavitesine bakan yüzünü oluşturan tabakadır. Menstrüel siklusun 28 günlük döngüsü sürecinde endometrium değişim geçirmektedir. Endometriumun üst 2/3 üst kısmında yer alan tabaka fonksiyonel tabaka olarak ifade edilir ve embriyonun tutunma evresinde (implantasyon) görev alır. Bir menstrüel döngü sırasında proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon dönemlerinden geçerek uterusu embriyo implantasyonuna hazırlar, implantasyonun gerçekleşmediği sikluslarda oluşan kanamanın (menstrüel döngü kanaması) kaynağını oluşturmaktadır. Alt 1/3 te yer alan tabaka ise kanama sonrasında fonksiyonel tabakanın yeniden yapılanmasını sağlayan bazal tabakadır[25-27]. Bir menstrüel siklus salgılanan hormonların lokal etkisi ve bu etkiler sonucunda

endometriumdaki değişim ve gelişimleri ifade eden menstrüel siklus fazlarına ayrılmaktadır[25, 26].

Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Büyüme gelişme süreci içerisinde pubertal dönemin bitişı ve reproduktif döneme geçişı menarş ifade etmektedir. Menstruasyon, menarş sonrasında menapoza kadar olan dönemde oluşan, normal süreçlerde ayda meydana gelen, endometriumun fonksiyonel tabakasının kanama şeklinde fizyolojik dökülmesini ifade eden uterusun kanamasıdır. İki menstrüasyon dönemi arasındaki süreç ise bir menstrüel siklus olarak tanımlanmaktadır. Bir kadın ortalama hayatı boyunca 500 ile 500 arasında menstrüel siklus dönemi geçirir[28].

Bir menstrüel siklus hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks şeklinde ifade edilen nöroendokrin sistem kontrolünde yer almaktadır. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan GnRH (gonadotropin releasing hormon) överler üzerinde stimulan etki göstermektedir. Bu uyarı sonucunda overyan foliküllerden östradiol sentezi ve sekresyonu gerçekleşir. Menstrüel siklusun bu döneminde embriyonun uygun şekilde implantasyonun gerçekleşebilmesi için endometrium fonksiyonel tabakada proliferasyon gerçekleşir [28, 29].

Gebelik gerçekleşmez ise HCG (insan koryonik gonadotropin) üretimi gerçekleşmez ve azalan progesteron seviyeleri ile birlikte bir çeşit progesteron çekilme kanaması olan menstrüel kanama gerçekleşir. Bu kanama menstrüel siklusun ilk gününü ifade eder ve bir menstrüel siklus overyen ve uterin siklus olarak iki ayrı döngüyü içeren bakış açısı ile incelenebilir. Overde üretim ve yıkım ile karakterize foliküler ve lüteal fazları içeren overyan siklus, endometriumda proliferasyon fazı ve sekresyon fazlarını içeren endometrial siklus gerçekleşir [30-32].

Uterus endometriumunda ki fizyolojik değişiklikler yer alan reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Östrojen reseptörleri proliferatif fazda yükselmeye başlar ve proliferatif fazın sonunda en yüksek seviyeye ulaşır. Ovulasyon ile birlikte ise kademeli olarak azalmaya başlar. Glandüler epitlein progesteron reseptör düzeyi ise sekresyon fazında azalır. Overde foliküler faz menstrüel kanamanın başlangıcı ile

birlikte başlamaktadır ve lüteinizan hormonun (LH) pik yapmasından bir gün önce sonlanmaktadır. Lüteal faz ise LH piki görüldüğü gün başlamakta ve yeni menstrüel kanamanın başlaması ile sona ermektedir [33, 34].

Menstrüel döngüsü oturmuş yetişkin bir kadında adet döngüsü 21 ile 35 gün arasında değişebilmektedir. Bu kadınlarda kanama süresi ortalama 2 ile 7 gün arasında değişebilmekte, ortalama kanama miktarı ise 20 ile 80 cc kadar gerçekleşmektedir. 14 ile 21 gün arasında değişebilen foliküler dönem yetişkin kadınlarda ki menstrüel döngü sürelerindeki temel farklılığı oluşturmaktadır. Lüteal faz dönemi daha az süre varyasyonu göstermekte ve genellikle 14 gün sürmektedir. Menstrüel siklus 20 ile 40 yaş arası kadınlarda çok fazla değişkenlik göstermez, düzenli aralıklar ile menstrüel siklus gerçekleşir ve kanama miktarları birbirine yakındır. Bununla birlikte menarş sonrası ilk 5 ile 7 yıllık dönemde ve menapoz öncesi 10 yıllık süreçte menstrüel siklus gün aralıkları ve kanama miktarları farklılıklar gösterebilmektedir [31, 32].

ANORMAL UTERİN KANAMA

Tanım

Anormal uterin kanama (AUK) tanım olarak menstrüel siklus döngüsünün tekralama süresi, kanama miktarı ve kanama süresinin normal beklenen değerlerden farklı olması veya anormal olması olarak tanımlanmaktadır. Yetişkin bir kadında bir menstrüel siklus ortalama 21-35 gün arasında, kanama süresinin 2-7 gün arasında değiştiği ve kanama miktarının 20-80 ml olduğu bir süreçtir. Bu ortalama değerler bakış açısı ile 21 günden kısa veya 35 günden uzun aralıklar ile tekrar eden, kanama süresinin 5-7 günden uzun olduğu ve 80 ml'den daha fazla kanama miktarının görüldüğü menstrüel kanamalar AUK olarak tanımlanmaktadır[19, 35, 36]. Yapılan çalışmalar kadınların yaklaşık olarak 3'te birinin özellikle menarş ve perimenapozal dönemde daha sık olmak üzere hayatları boyunca AUK ile karşılaştıklarını göstermektedir [2, 19].

AUK için kanama paternini tarif ederek yapılan tanımlamalar terminoloji karışıklığını önlemek kullanımı önerilmektedir. Bir menstrüel siklusun 21 günden kısa sürmesi polimenore, 35 günden daha uzun aralıklar ile sürmesine oligomenore denilmektedir. Menstrüel kanamanın normal süre aralıkları ile fakat kanamanın normalden fazla olması hipermenore, az olması hipomenore olarak tanımlanır [37].

AUK terminoloji içerisinde yer alan diğer tanımlamalar şu şekildedir;

Menoraji: Düzenli menstrüel siklus aralığı ile birlikte aşırı veya uzamış kanamata denilmektedir. 80 ml'den daha fazla kanama veya 7 günden uzamış kanama süreleri söz konusudur.

Metroraaji: Menorajiden farklı olarak düzensiz menstrüel siklus aralıkları ile birlikte görülen normal veya daha az miktarda olan kanama olarak tanımlanmaktadır.

Menometroraji: Hem menstrüel siklus aralıkları düzensiz hem de uzamış veya aşırı kanama birlikte görülen durumdur.

İntermenstrüel kanama: menstrüel sikluslar arasında görülen kısa süreli ve hafif miktar/şiddetteki kanamalardır.

Amonore: 90 gün süre boyunca menstrüel kanamanın olmaması durumudur.

Postkoital kanama: Cinsel temas sonrası görülen kanamadır. Genellikle postmenapozal dönemde gelişen atrofi nedeni ile oluşmaktadır.

Postmenapozal kanama: Genellikle menapozdan 1 yıl sonra meydana gelen kanamalardır. En sık neden menapoz sonrası dönemde görülen atrofidir. Erken menapoz döneminde endometrial hiperplazi, polip ve submukoz leiomyoma bağlı kanamalar görülebilmektedir. Bununla birlikte postmenapozal kanaması olan kadınların yaklaşık olarak % 10'unda endometrial adenokarsinom saptandığı yapılan çalışmalar ile bildirilmektedir [38, 39].

Anormal uterin kanama prevalansı: AUK, jinekoloji polikliniklerine yapılan başvuruların önemli bir kısmından sorumludur. Yapılan çalışmalar poliklinik başvuruların % 25-30'undan sorumlu olduğu şeklindedir. Amerika birleşik devletlerinden yapılan bir analizde 18 ile 50 yaş arası kadınlarda AUK prevalansını 1000'de 53 olarak bildirilmiştir [19, 35, 36].

Sınıflama

AUK üst başlığı içerisinde nedenleri, belirti ve bulgularını belirlemek için yukarıda ifade edilen çeşitli alt tanımlamalar yapılmıştır. Burada yer almakta olan tanımlar AUK başlığı kapsamında yer alan klasik tanımlamaları oluşturmuş ve yıllar boyunca pratik hekimlik uygulamaları sürecinde kullanılmıştır [39].

AUK kapsamında farklı tanımlamaların ve terminolojilerin kullanılması pek zorluğu beraberinde getirmiştir. Bu nedenler ile AUK hastalarının yönetiminde, bilgi paylaşımında, araştırma yapılabilmesi ve araştırma sonuçlarının karşılaştırılabilmesi amaçları ile FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından 2011 yılında PALM-COEIN sınıflamasını oluşturmuştur (Tablo 1). PALM kısaltması histopatolojik değerlendirme ile tanısı konulabilen ve yapısal nedenleri, COEIN kısaltması ise histopatolojik olarak tanısı konulamayan ve yapısal olmayan etiyojolojiyi belirtmek için kullanılmaktadır [5].

Tablo 1. PALM-COEIN sınıflaması

PALM		COEIN	
Polyp	Polip	Coagulopathy	Koagülopati
Adenomyosis	Adenomyozis	Ovulatory dysfunction	Ovülatuar disfonksiyon
Leiomyoma (submucosal or other)	Leiomyom	Endometrial causes	Endometrial nedenler
Malignancy/hyperplasia	Malignansi/hiperplazi	Iatrogenic	İyatrojenik
		Not yet classified	Sınıflandırılmayan

PALM-COEIN sınıflaması ile FIGO etiyojolojik bakış açısında bir standart getirmekle birlikte terminolojide de bazı yeni yaklaşımları ifade etmiştir. Menoraji yerine şiddetli menstrual kanama metroraji yerine intermenstrual kanama ifadelerinin yer almasını ve kullanılmasını tavsiye etmiştir.

Bununla birlikte AUK'ları akut ve kronik olarak iki ayrı şekilde ele alan yaklaşım ifade edilmiştir. Son altı aylık sürenin büyük bir bölümü içerisinde oluşan uterus korpusundan kaynaklanan anormal miktardaki düzensiz kanamalar kronik AUK olarak ifade edilmiştir. Akut AUK ise müdahale gerektiren şiddetli kanama olarak vurgulanmıştır. Akut AUK'ların aniden gelişebileceği gibi kronik AUK zemininde de görülebileceği belirtilmiştir [5, 39, 40].

PALM-COEIN SINIFLAMASINA GÖRE ANORMAL UTERİN KANAMA ETİYOLOJİSİ

Bu sınıflama sistemi 9 ana kategoride toplanmış olup PALM-COEIN; polip, adenomyozis, leiomyom, malignensi ve hiperplazi, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial disfonksiyon, iatrojenik ve başka şekilde sınıflanmamış olarak ifade edilmiştir.

PALM grubu içerisindeki başlıklar tanısal görüntüleme teknikleri veya histopatolojik olarak saptanabilen yapısal anormallikleri içermektedir. COEIN grubu içerisindeki başlıklar ise görüntüleme teknikleri veya histopatolojik değerlendirme ile saptanamayan yapısal olmayan anormallikleri içermektedir [41].

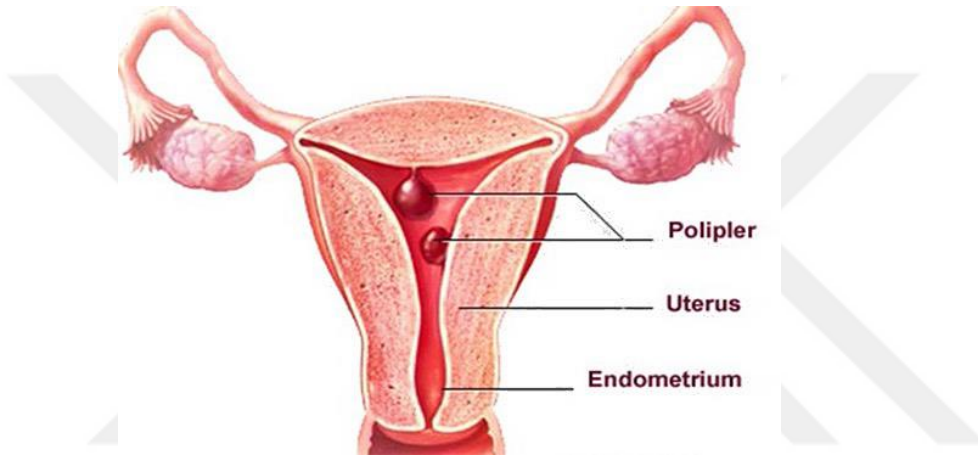
Polip

Endometrial polipler, endometrial gland ve stromasından oluşan endometrium yüzeyinden kaviteye doğru uzanım gösteren, saplı veya geniş tabanlı, kendine ait vaskülaritesi olan hiperplastik büyümeler olarak tanımlanmaktadır. Genellikle 40-55 yaş arasında kadınlarda görülen benign lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Postmenopozal kadınlarda görülen AUK'ların en sık sebeplerinden birini polipler oluşturmaktadır [42]. Bu polipler östrojene veya tamoksifen maruziyeti sonrası genellikle ortaya çıkmaktadır.

Glandüler, glandüler kistik, adenomatöz ve fibröz olmak üzere 4 farklı tipi bulunmaktadır. Büyüklükleri birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar farklılık

gösterebilen bu polipler, tek veya birden çok sayıda olabilirler. PALM-COEIN sınıflamasında yer alması ve AUK nedenlerinden birisi olmalarına rağmen kanama şikâyetine bazıları neden olmamakta, bununla birlikte uterus kontraksiyonlarına ve dolayısıyla ağrıya neden olabilmektedirler [42, 43].

PALM-COEIN sınıflaması içerisinde yer alan poliplere histopatolojik tanı olsun ya da olmasın ultrasonografi (USG) ve/veya histeroskopi ile değerlendirme yapılarak var ya da yok şeklinde sınıflandırma yapılması gerekmektedir [42, 44].



Şekil 1. Uterin Polipler

Adenomyozis

Endometrial bezlerin ve stromanın uterus kas tabakası içinde (uterin adenomyomatozis) yer aldığı tablo adenomyozis şeklinde ifade edilmektedir. Adenomyoziste yaygın olarak ektopik endometrial dokunun hipertrofisi ve çevre myometriumun hiperplazisi oluşur ve bunun sonucunda genişlemiş bir uterus (genellikle "globüler" genişleme olarak adlandırılan) oluşmasına neden olur. Bazı kadınlarda ise mikroskobik olarak belirgin, yalnızca diffüz hastalıklı küçük alanları yer aldığı saptanır [45].

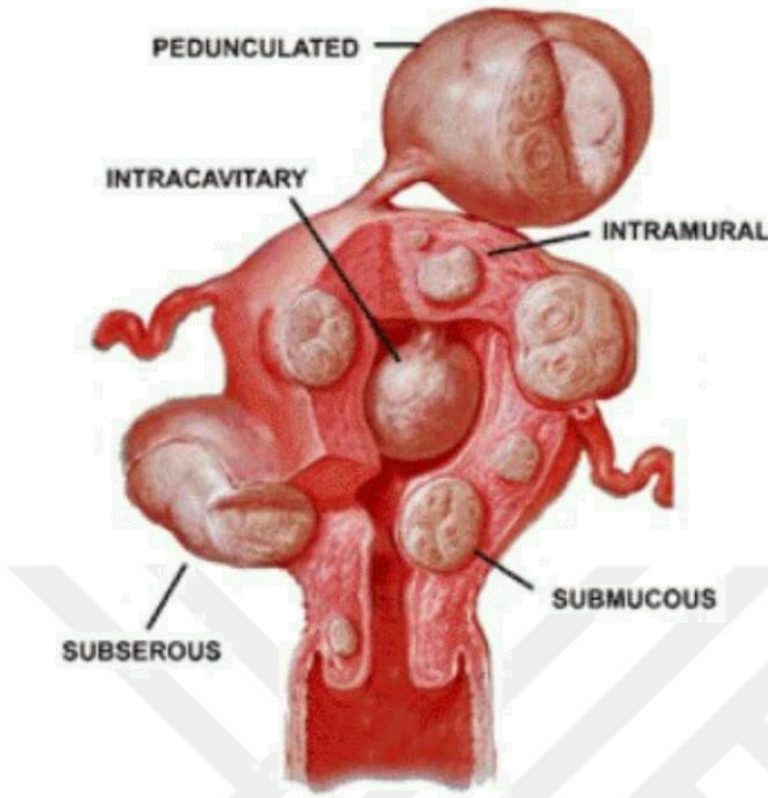
Adenomyoziste vakaların 3'te birinde semptom tespit edilmez. Ayrıca adenomyozis tanısının genellikle histerektomi sonrası uterusun patolojik incelenmesiyle konulduğu için hastalık insidansı literatürde net olarak ifade

edilmemektedir. Yapılan alışmalar sonucunda kadınların yüzde 20'sinde görülebildiği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte multipl myometrial kesitlerin histopatolojik analizinde insidansının yaklaşık yüzde 65 olduğu belirtilmiştir. Semptomatik olgulardaki en sık görülen semptom yoğun ve ağrılı adet kanamalarıdır ve kronik pelvik ağrı şikâyetine neden olabilmektedir [45, 46].

Leiomyoma

Myometriumun benign fibromusküler tümörleri “Leiomyom” olarak adlandırılmaktadır. Hastalık özellikle Kafkas ve Afrika kökenli kadınlarda daha sık görülmekle birlikte tüm dünyada yaygın olarak görülen bir klinik tablodur [47, 48]. Uterus leiomyomları boyut, sayı ve yerleşim alanları yönünden farklılık içermesi nedeni ile FIGO tarafından alt sınıflamalar yapılmıştır (Tablo 2). FIGO tarafından yapılan PALM-COEIN Leiomyom Alt Sınıflandırma Sistemi içerisinde submukozal myomlar Tip 0, 1, 2 olarak isimlendirilmiştir [5].

Bu sınıflandırma yapılır iken myomun yerleşim yeri (üst segment, alt segment), boyutu, sayısı, endometrium ve serozayla ilişkisigöz önünde bulundurularak primer, sekonder ve tersiyer sınıflama süreçleri kullanılmıştır.



Şekil 2. Çeşitli uterin leiomyomalar

Bu kapsamda primer sınıflandırmada myomun varolup olmaması durumu sonografi ile değerlendirilir.

Sekonder sınıflamada endometrial kavite ile ilişkili myomlar ile diğerleri ayrılır ve submukozal (SM) veya diğerleri (others-O) şeklinde tanımlama kullanılır. Bunun nedeni submukoz leiomyomların daha büyük olasılıkla AUK klinik tablosuna neden olmaları, intramural leiomyomalar da bu riskin daha az olması ile ilişkilidir. Submukoz leiomyoma varlığının tespiti için histerosonografi veya histeroskopi gibi yöntemler kullanımı önerilmektedir.

Tersiyer tanımlamada European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) tarafından desteklenen tanımlama sistemleri kullanılmaktadır [49]. Tersiyer sınıflama ile leiomyomaların endometrium ve/veya seroza ile ilişkilerine göre bütün myom tipleri değerlendirilmektedir. Bu tanımlama ile servikal

ve rutin olmayan yollardan beslenmesi olan uterusdan ayrılmış olan paraziter olarak adlandırılan myomlarda kapsanmaktadır.

Tablo 2. Leiomyom subklasifikasyonu

Alt sınıf	Tip ve Tanımlar
Submukoz Leiomyomlar	0 → Pedinküle intrakaviter 1 → < % 50 intramural 2 → ≥ % 50 intramural
Diğer Leiomyomlar	3 → Endometrium ile ilişkili % 100 intramural 4 → Intramural 5 → Subserozal ≥ % 50 intramural 6 → Subserozal < % 50 intramural 7 → Pedinküle subserozal 8 → Diğer (paraziter)
Hibrid Leiomyomlar (endometrium ve seroza beraber etkilenmimi)	2-5 → Submukozal ve subserozal, her iki bölümünde yarıçapından daha az kısmı sırası ile endometrial ve peritonela kavitede

Tip 0 leiomyomlar endometrial kaviteye dar bir sap ile tutunurlar. Tip 1 ve 2 leiomyomlarda intramural bağlantı varlığı gerekmekte, Tip 1’de intramural komponent %50’den az, Tip 2’de ise intramural komponent %50’den fazladır. Tip 0 ve 1 leiomyomlar yoğun ve uzamış kanamaya neden olurlar [50-52]. Tip 3 tamamı ile myometrium içinde ancak endometrium ile temas içerisindedir. Tip 4 leiomyomlar sadece myometriumdadır ve endometrial kavite ve seroza ile ilişkisi bulunmaz. Tip 5, 6, 7 leiomyomlar subserozal yerleşimli olan tiplerdir. Tip 7 leiomyomlar saplı subseröz myomlar olarak ifade edilir. Tip 8 myomların ise myometrium ile ilişkisi olmaması nedeni ile parazitik myomlar olarak adlandırılır. Hibrid olarak ifade edilen leiomyomlar, endometrium ve serozanın her ikisini de ilgilendiren leiomyomlardır, tanımlama yapılır iken öncelikle submukozal ardından

subserozal sınıfı belirlenerek tanımlanırlar. İki rakam arasına tire işareti konularak (örneğin: 2-5) ifade edilir. Sonuç olarak ilk rakam endometrial komponenti ifade ederken, diğer rakam serozal komponenti tanımlar. Yapılan bu subklasifikasyon sisteminde myomun sayısı, uterus boyutu ve myom lokalizasyonu (fundus, corpus vs.) gibi değerlendirmeler kullanılmamaktadır [5].

Malignite ve hiperplazi

Yapılan çalışmalar reproduktif dönemdeki kadınlarda endometrial hiperplazi ve malignite riskinin düşük olduğunu ifade etmekle birlikte, özellikle obezite, anovülasyon gibi risk faktörleri varlığında insidansın arttığı belirtilmektedir. Endometrial hiperplaziler genellikle progesteron yokluğunda uzun süreli östrojen uyarısı takibinde oluşan, proliferatif endometrium zemininden kaynaklanan, endometrial stroma ve bezlerinyüksek proliferasyon - karsinoma insitu arasında değişiklik gösterdiği biyolojik ve morfolojik farklılaşmanın saptandığı durumu ifade etmektedir [53, 54]. Fokal yada yaygın şekilde oluşabilen hiperplaziler sonucunda endometrium asimetrik görünüm kazanır. Boyu ve içeriği artan bezler sekretuar endometriumu hiperekojen olarak görünmesine yola açar, bununla birlikte genel yapısı uniform karakterdedir [55].

Endometrial hiperplazili hastalarda atipinin varlığı uygulanacak tedaviyi belirlemektedir. Örneğin, atipi bulunmayan endometrial hiperplazi hastalarında histerektomi ilk seçenek olmamalı, medikal tedavi ve küretaj seçenekleri düşünülmelidir. Bu nedenle, endometrial hiperplazi hastalarında, deneyimli personel tarafından yapılan endometrial biyopsinin doğru şekilde değerlendirilmesi, tanı başarısını arttıracak ve tedavi seçeneklerini değiştirebilecektir [56].

Endometrial hiperplazileri sınıflandırmaya amaçlayan, International Society of Gynecological Pathologists (ISGP) ve DSÖ tarafından da kabul edilen klasifikasyon sistemine göre yapılan sınıflama aşağıda kısaca özetlenmiştir.

- Basit hiperplazi (kistik hiperplazi, atipi yok),
- Kompleks hiperplazi (adenomatöz hiperplazi atipi yok),

- Basit atipili hiperplazi,
- Kompleks atipili hiperplazi

Endometrial kanser DSÖ ve FIGO kanser sınıflama sistemleri tarafından oluşturulan yaklaşımlar kapsamında iki alt histolojik kategoride değerlendirilmektedir [57]. Tip 1 endometrial kanser tüm vakaların %80'ini oluşturmaktadır ve östrojen duyarlıdır. Tip 2 endometrium kanseri olguların %20'sinde görülen ve östrojen duyarlı olmayan tiptir [58].

Koagülopati

Genel anlamı ile koagülopati terimi ile hemostaz bozuklukları ifade edilmektedir. Özellikle ciddi miktarlarda menstrüel kanaması olan kadınlarda görülebilen koagülopati bozukluklarından en sık saptananı hafif Von Willebrand hastalığıdır [7].

Koagülopati tablolarında tanıyı koyabilmek için hastaların klinin belirti ve bulgularının detaylı bir şekilde değerlendirilmesi, ailesel ve diğer risk faktörlerinin varlığının sorgulanması ve çeşitli laboratuvar testlerinin uygulanması gerekmektedir. Menarş döneminden başlayarak devam eden şiddetli kanamalar, sık tekrar eden dış eti kanamaları veya diğer mukozal kanamalar, düşük şiddetteki travmalar varlığında bile oluşabilen morarmalar mutlaka altta yatan bir koagülopatiyi düşündürmelidir [7].

Ovulatuvar disfonksiyon

Ovulatuvar disfonksiyon genellikle perimenapozal dönemdeki kadınlarda görülen ovulasyonun seyrek olarak veya olmaması ile karakterize tabloyu açıklamak için kullanılır. Ovulatuvar disfonksiyonlu kadınlarda görülen AUK'larda tipik olarak düzensiz kanama veya şiddeti değişen miktarlarda kanama tabloları oluşmaktadır [53].

Ovulatuvar disfonksiyon, hipotalamik-hipofizer-overyan aksı etkileyen çeşitli nedenler ile oluşabilmektedir. Stres, aşırı kilo kaybı veya kilo alımı, aşırı egzersiz, aksı etkileyen özellikle dopamin metabolizması üzerinden etki eden ilaçlar, tiroid hastalıkları ve poli kistik over sendromu gibi metabolik bozukluklar ovulatuvar disfonksiyona neden olabilmektedir. Bununla birlikte ovulatuvar disfonksiyon tespit edilen kadınların çoğunda etiyoloji saptanamamaktadır. AUK ile başvuran ovulatuvar disfonksiyon saptanan kadınlar, ayrıntılı bir şekilde eşlik eden diğer bulgular açısından değerlendirilmeli, kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve gerekli tıbbi testler uygulanmalıdır [53, 59].

Endometrial nedenler

Endometrial nedenler ile oluşan AUK'lar endometriumun primer disfonksiyonu sonucu oluşmaktadır. Birden fazla şekilde kanama özellikleri gösterebilen endometrial AUK'da şiddetli menstrüel kanamalar, uzamış kanama dönemleri içeren menstrüel kanamalar veya intermenstrüel kanamalar görülebilmektedir.

Şiddetli yoğun kanamalarda endometrium hemostaz bozuklukları etiyolojiden sorumlu sebep olarak karşılaşılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda prostoglandin E2 ve prostosiklin gibi vazodilatatör mediatörlerin üretiminde artış prostoglandin F2a ve endotelin-1 gibi lokal vazokonstriktörlerin üretiminde bozukluk veya plazminojen aktivatörlerinde artış şiddetli menstrüel kanamaya yol açabildiği gösterilmiştir [60, 61].

Endometrial nedenler ile oluşan AUK'ları tanımlamak için spesifik testler yer almamakta, bu nedenle genellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen diğer AUK sebeplerinin dışlanması ile yapılabilmektedir [62].

İyatrojenik nedenler

İyatrojenik nedenler ile oluşan AUK'ların nedenleri arasında intrauterin kontrasepsiyon cihazları veya farmasötik tedaviler ile oluşan nedenler yer almaktadır. Yapılan çalışmalara göre AUK'ya neden olabilecek başlıca ilaçlar şu şekildedir [63, 64];

- Gonadal steroidler (östrojen, progesteron veya androjenik etkili olanlar)
- Gonadal steroid etki mekanizması ile ilişkili olan ilaçlar (gonadotropin salınımına neden olan hormon tedavileri, seçici etki gösteren östrojen reseptör düzenleyicileri, seçici progesteron reseptör düzenleyicileri)
- Antikoagülan ilaçlar
- Ovulasyon süreçlerine etki edebilen ilaçlar (dopamin metabolizması üzerinden etki eden ilaçlar, hiperprolaktinemi ile karakterize sistemik tedaviler)
- Rahim içi korunma yöntemi araçları

Sınıflandırılmayan nedenler

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda görülen AUK'ların bir bölümünde altta yatan neden tanımlanamamış, henüz yeterli detaylı değerlendirme süreçleri uygulanamamış veya tespit edilen nadir bir durumun AUK patogenezinin etkisi tam olarak anlaşılamamış olabilir. Tüm bu durumlar sınıflandırılmayan AUK şeklinde PALM-COEIN sınıflaması içerisinde yer almaktadır. Örneğin bazı arteriovenöz malformasyonlar veya geçirilmiş sezaryen operasyonu sonucunda oluşmuş uterus skarları bu grupta yer almaktadır [65, 66]. Bu kategoride yer alan AUK'lar; detaylı değerlendirilmeler sonucunda etiyolojik nedenine ulaşılabilmekte ve ilgili olduğu sınıflama grubuna geçebilmektedir [67].

ENDOMETRİUM KANSERİ

Dünya sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından endometrial öncül lezyonlar (prekürsor) ve malign lezyonlar şu şekilde yapılmaktadır [60, 68];

Endometrial prekürsor lezyonlar,

Atipisiz endometrial hiperplazi

Endometrial atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi (EIN)

Malign lezyonlar,

Endometrioid karsinom

Seröz karsinom

Şeffaf hücreli karsinom

Andiferansiye karsinom

Dedifferansiye karsinom

Mix hücreli karsinom

Karsinosarkom

Diğer endometrial karsinomlar

Endometrial hiperplazi güncel yaklaşım ile iki ana grubu ayrılarak değerlendirilmektedir. Atipi içermeyen hiperplazinin neoplastik olmayan bir değişim olduğu vurgulanmış, atipi içeren hiperplazide ise invaziv karsinomla ilişkili hücresel ve genetik değişim gösterdiği belirtilmiştir [68].

Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sınıflandırma sistemi içerisinde toplam doku hacmi (stroma + epitel + bez lümen) oranı (D puanı) stromal hacmin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu değerlendirme ile patolojik örnekler iyi huylu ($D > 1$), belirsiz ($0 < D < 1$) ve EIN ($D < 0$) şeklinde tanımlanmaktadır [63, 64].

Yapılan çalışmalar ile gelişmiş ülkelerde görülen en sık jinekolojik malignite Endometrial karsinomlar olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde en sık jinekolojik malignite Human Papilloma Virüs'e (HPV) bağlı

servikal kanserler olarak bildirilmekte, endometrial karsinomların servikal kanserlerden sonra geldiği ifade edilmektedir[68].

Endometrial kanserler histopatolojik olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip 1 endometrial kanserler tüm endometrium kanserlerinin % 65-80'ini oluşturmaktadır. Progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyeti sonrasında oluşmaktadır. Östrojen maruziyetinin sebebi endojen kaynaklı olabileceği gibi eksojen östrojen maruziyetide etiyolojiden sorumlu tutulmaktadır. Anovulasyon, obezite ve östrojen salgılayan tümörler endojen östrojen salınımına neden olarak etiyolojiden sorumlu olabilirler. Postmenopozal hormon yerine koyma tedavileri, tamoksifen, infertilite tedavisinde kullanılan ajanlar ise eksojen östrojen maruziyetine neden olarak etiyolojide yer alırlar [69].

Tip 2 endometrial kanserler non-endometrioid tip olarak adlandırılır ve genelde atrofi zemininden oluşmaktadırlar [70].

En sık görülen endometrial karsinom subtipi ise endometrioid karsinomlardır ve olguların yaklaşık 4'te üçünden fazlasında (%75-%80) bildirilen subtipi oluşturmaktadır. Çoğunluğu düşük derecelidir, erken tanı ve tedavi ile prognozu yüz güldürücüdür [65, 66].

En sık görülen endometrial karsinom olan endometrioid endometrial karsinom, stromaya müdahale etmeksizin bezleri kaplayan uzun kolumnar hücreler şeklinde tanımlanır. Bu kanser subtipi FIGO sınıflandırma sistemi ile 3 farklı grade olarak ifade edilmektedir.

FIGO sınıflaması ile endometrioid karsinom derecelendirilmesi şekilde yapılmaktadır;

Grade 1; % 5'ten az solid büyüme

Grade 2; % 6 - % 50 arasında solid büyüme

Grade 3; % 50'den fazla solid büyüme

Endometrioid endometrial karsinom subtipinde skuamöz farklılaşma yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle derecelendirme sistemi içerisinde solid büyümenin değerlendirilmesine dâhil edilmemektedir. Eğer belirgin nükleer atipi (nükleer derece

3) tespit edilir ise, FIGO sınıflaması kapsamında yapılan dereceyi 1'den 2'ye veya 2'den 3'e çıkarabilir [67, 71].

İkinci en sık endometrial karsinom sub-tipi seröz karsinomdur ve vakaların yaklaşık % 10'unda görülmektedir. Seröz endometrial karsinom genellikle myometriuma yaygın bir şekilde invazedir. Ayrıca geniş lenfovasküler invazyon ve peritoneal yayılım özellikleri de gösterebilir. Seröz endometrial karsinom; endometriuma sınırlı (minimal miyometrial invazyon) ve cerrahi evreleme kapsamında risk bulgusu yok ise iyi prognozludur [72, 73].

Şeffaf hücreli endometrial karsinom daha nadir görülen endometrial karsinom sub-tipidir, vakaların %5'inden azını oluşturur. Bu alt tipin görüldüğü hastalar genellikle menopoz sonrasındaki ileri yaşta olan kadınlardır. İyi prognozlu olabileceği gibi kötü prognoz gösteren alt türleri de bulunmaktadır[74, 75].

Mix tip karsinomlar, andiferansiye karsinom, dediferansiye karsinomlar, uterin karsinosarkomlar ve diğer endometrial karsinomlar daha nadir görülen endometrial kanser türlerini oluşturmaktadır [76].

Endometrium kanserinde preoperatif ve cerrahi evreleme yapılabilmektedir. Preoperatif evreleme BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile yapılabilirken, bu yöntemlerin özellikle erken evre hastalarda başarı şansı daha düşük olabilmektedir. Bu nedenle, hastalık yönetimini standardize etmek ve tedavi stratejilerini belirleyebilmek amacıyla kullanılan cerrahi evreleme sistemleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır [77, 78]. FIGO cerrahi evreleme sistemi halihazırda klinik pratikte en sık kullanılan cerrahi evreleme sistemidir. Bu evreleme sisteminde, hastalar, tümörün korpusta sınırlılığı, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon varlığı, lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı, yakın bölge ve uzak organ metastazı varlığına göre Evre I ile Evre IV arasında değişen bir evreye sahiptir (Tablo 3).

Tablo 3. FIGO 2009 Cerrahi Evreleme Sistemi

Evre ^a	Özellik
I	Tümör korpusa sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok veya %50'den az myometrial invazyon var
IB	%50 veya daha fazla myometrial invazyon
II	Tümör servikal stromalı invaze etmiş, ancak uterus dışına yayılmamış ^b
III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım gösteren tümör
IIIA	Serozayı ve/veya adneksi invaze etmiş ^c
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu
IIIC 1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC 2	Pelvik lenf nodu durumuna bakılmaksızın paraaortik lenf nodu tutulumu
IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz varlığı
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz (inguinal lenf nodu ve/veya intraabdominal yayılım dahil)

^a Grade 1, 2 veya 3 olabilir.

^b Endoservikal glandüler invazyon sadece evre I olarak değerlendirilebilir.

^c Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeden ayrıca bildirilmelidir.

ENDOMETRIAL DEĞERLENDİRME

AUK ile başvuran kadınların mutlaka detaylı jinekolojik muayenesi yapılmalı ve kanama odağının uterus dışı alt üreme sistemi veya üreme sistemi dışındaki diğer gastrointestinal sistem veya üriner sistemden kaynaklanmadığı gösterilmelidir. Uterus ayrıntılı bir şekilde büyüklüğü, hassas olup olmadığı, konturu, mobilitesi ve kitle veya şüpheli lezyon varlığı değerlendirilmelidir. Jinekolojik muayene ile

birlikte genel fizik muayene yapılmalı sistemik hastalıklar açısından (hiperandrojenizm belirtileri, büyümüş tiroid bezi vb.) incelemeler yapılmalıdır [79].

AUK ile başvuran reproduktif dönemdeki kadınlarda yapılması gereken ilk test gebelik testidir. Yapılan çalışmalar gebelikteki kanamaların hayatı tehdit edici karakterde olabileceği ifade edilmektedir. Mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve kanama miktarı belirlenmelidir. Koagülasyon testleri yapılmamalı, aile öyküsü olanlarda mutlaka hereditör geçiş özelliği gösteren hastalıklara yönelik tarama testleri uygulanmalıdır [74, 75]. Ayrıca hipotalama-hipofizer aks bozukluklarını gösterebilmesi açısından da gerekli testler (tiroid fonksiyon testleri, prolaktin, gonadotropik hormonlar vb.) istenmelidir [80].

Ayrıca AUK ile başvuran tüm kadınlardan servikal sitoloji değerlendirmesi yapılmalı lezyon şüphesinde biyopsi yapılmalıdır.

Non-İnvaziv Değerlendirme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografi

Endometrium değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan noninvaziv, ucuz ve tekrar edilebilir olan yöntem transvajinal ultrasonografidir. Abdominal ultrasonografiye ile karşılaştırıldığında görüntü kalitesi daha yüksek ve yapan kişiye bağlı değerlendirme hataları daha azdır. Ayrıca her iki adneksin, myometriumun ve tüm pelvik organların görüntülenmesini sağlaması diğer avantajlarıdır [81].

Endometrial polipler, endometriumdan daha ekojen görünümde ve yerleştiği bölgede belirgin kalınlaşma şeklinde görünürler. İçerdikleri glandlara bağlı olarak kistik görünümde olabileceği bilinmelidir (Şekil 3).



Şekil 3. Transvajinal ultrasonografi’de endometrial polip görünümü

Myomlar, genellikle yuvarlak ve sınırları düzgün olan yapılar olarak görünür ve normal myometrium ekojenitesinden farklıdır. Bununla birlikte büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre uterus genel sınırlarında ve endometriumda düzensizliklere neden olabilir (Şekil 4).



Şekil 4. Transvajinal ultrasonografi’de submuköz leiomyom görünümü

Abdominal ultrasonografinin ifade edilen avantajları olmasına rağmen AUK'lı hastalarda akut tablo sırasında kullanımı uygun değildir. Abdominal ultrasonografi ayırıcı tanıda yetersiz olabileceği bilinmelidir [81]. Bununla birlikte, AUK ile başvuran kadınlarda histereskopi veya histereskopi eşliğinde endometriyal biyopsi gibi tanı imkanları yoksa transvajinal ultrasonografi ön tanı koymak ve patolojileri bilgilendirmek için kullanılabilecek önemli bir tanı aracıdır [82].

Salin infüzyon sonografisi

Bu yöntem ile uterus kavitesi içerisine steril bir sıvı verilmekte ve intrauterin patolojilerin değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Salin infüzyon sonografisi kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir olan ucuz bir yöntemdir. Spekulum, tenakulum, katater, serum fizyolojik ve enjektör ile işlem gerçekleştirilmektedir [83].

Salin infüzyon sonografisi ile endometrial poliplerin sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyon yerleri hakkında detaylı bilgi sağlanır. Myomların yerleşim yerleri ve endometrium ile ilişkisinin değerlendirilmesi için için uygun bir yöntemdir. Submukozal myomlar, hipoekojenik olarak izlenir ve myometriumla devamlılığı görülür [84, 85].

Histerosalpingografi

Histerosalpingografi, uterin kavite ve tubaların kontrast madde verilerek radyografik olarak değerlendirilmesi yöntemidir. Kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir bir değerlendirme aracıdır. Uterin anomaliler, endometrial polip, submukoz myom, intrauterin adezyonlar, hidrosalpink, salpenjitis istmika nodosa gibi patolojilerin tanısında yardımcıdır [86].

İnvaziv Değerlendirme Yöntemleri

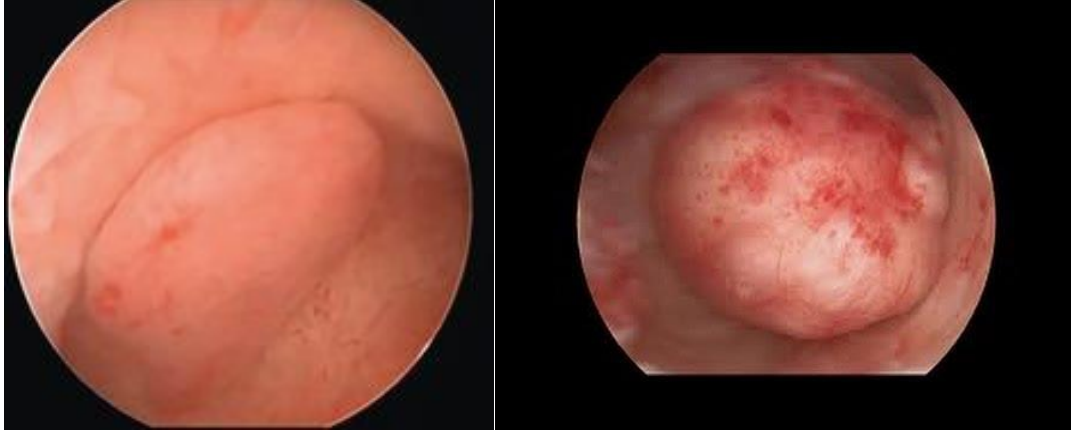
Dilatasyon ve Küretaj (D&C)

Endometrial örnekleme yapılması ve alınan örneklerin histopatolojik değerlendirilmesi AUK'sı olan kadınlar da, polip, endometrial hiperplazi, kanser veya infeksiyon gibi lezyonların tanımlanmasında ve endometrial patolojilerin ayırıcı tanısının yapılmasında Dilatasyon ve Küretaj (D&C) en yararlı yöntem olduğu belirtilmektedir [87].

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) AUK'sı olan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen 35 yaşın üzerindeki kadınlarda endometrial örnekleme yapılmasını tavsiye etmektedir. Örnek alınmasında yıllarca D&C tercih edilmesine ve halen en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, farklı çalışmalar ile yeterli miktarda örnek alınamadığını ve bazı vakalarda tanı koymayı sağlayamadığı belirtilmiştir [5, 88].

Histeroskopi

Histeroskopi uterus kavitenin görerek değerlendirilmesini sağlayan, gerektiğinde şüphelenilen lezyonlardan biyopsi alınması veya uygun durumlarda lezyonun tamamen çıkarılmasına olanak sunan, minimal invaziv olduğu kabul edilen değerlendirme yöntemidir. Endometrial biyopsi ile tespit edilemeyen küçük yapıdaki endometrial polipleri histeroskopi ile görerek polipektomi uygulamak tercih edilebilecek bir tanı yöntemi olarak ifade edilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda histeroskopinin tek başına lezyonları tanımlayamadığı bildirilmiş, bu nedenle endometrial patolojileri tam tanımlayabilmek için histeroskopi sonrası D&C yapılması tavsiye edilmektedir [89, 90]. Şekil 5'te histeroskopide endometrial polip ve submukozal leiomyom görüntüsü görülmektedir.



Şekil 5. Histeroskopide endometrial polip ve submukozal leiomyom görüntüsü

Endometrial biyopsi

Endometrial biyopsi poliklinik şartlarında yapılabilmesi ve lokal veya genel anestezi gerektirmeyen bir işlem olması özellikleri nedeni ile günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Poliklinik şartlarında alınan endometrial örneklerin histopatolojisi ile D&C ile alınan örneklerin histopatolojisi arasında uyum birçok çalışmada tespit edilmiştir. Geniş serileri içeren çalışmalarda endometriumun yeterince örneklenebildiği ve sonuçların D&C ve histeroskopi ile örneklemler ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte endometriumun tamamı örneklenemediğinde bazı malign nitelikteki lezyonları kaçırabileceği ifade edilmektedir [17, 91, 92].

Literatürdeki mevcut kanıtlar, semptomatik AUK ile polikliniğe başvuran malignite açısından düşük riskli kadınların yönetiminde klinik değerlendirme ve ultrason taraması ile birlikte Pipelle kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, birinci basamakta yaygın kullanımının etkileri belirsizdir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [93].

Pipelle endometrial örnekleme yönteminin, endometrial kanser ve atipik hiperplazinin saptanmasında kullanılan diğer örnekleme yöntemlerinden daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir. Ancak endometriumun en az yarısının hastalıktan etkilendiği durumlarda endometrial örneklemenin daha güvenilir olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenler ile endometrial örneklemenin tanısal olmadığı, AUK

şikayetinin devam ettiği, yüksek kanser şüphesi olması gibi durumlarda ileri endometrial değerlendirme yöntemlerinin kullanılması gerektiği unutulmamalıdır [92].

ANORMAL UTERİN KANAMA TEDAVİSİ

AUK ile başvuran kadınların diğer akılcı tıbbi yaklaşım prosedürlerinde olduğu gibi öncelikle ayrıntılı tıbbi hikayesi alınmalıdır. Bu kapsamda menstruel siklus ile ilişkisi, eşlik eden diğer belirti ve bulguları, sistemik hastalık öyküsü, kanam miktarı ve varsa aldığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Yol gösterici olabilecek gerekli laboratuvar, görüntüleme ve diğer tetkikler planlanmalıdır. Tüm bu genel değerlendirmeler ve tespit edilen AUK nedenine göre de tedavi planlanmalıdır. Medikal tedaviye cevap vermeyen, uzamış ve aşırı miktarda kanaması olan kadınlarda, kanamanın durdurulması ve/veya azaltılmasında D&C tedavi amaçlı kullanılmaktadır [17].

Endometrial polip genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte intermenstrüel kanama ile hastalar başvurabilmektedir. Çoğunun asemptomatik olması nedeni ile infertilite değerlendirmesi veya endometrial örnekleme, pelvik görüntüleme veya histeroskopi gibi başka nedenlerle yapılan incelemelerde tesadüfen saptanırlar[17].

Endometrial poliplerin büyük bir çoğunluğu (%95'inden fazlası) benign lezyonlardır, ancak semptomatik poliplerin malignite potansiyelinin daha yüksek olduğu ifade edildiğinden semptomatik olanlar çıkarılmalıdır. Bu yaklaşım hem semptomların giderilmese olanak sağlar hem de olası bir malignitenin histopatolojik inceleme ile saptanmasına aracılık etmiş olur(88). Çoğunlukla tercih edilen tedavi yaklaşımı vizualize edilerek eksizyona olanak sağlayan histeroskopik polipektomidir [94].

Adenomyozis tedavisinde günümüzde çocuk sahibi olmayı tamamlamış semptomları belirgin olan kadınlar için tercih edilen tedavi yöntemi histerektomi olarak kabul edilmektedir. Geniş tutulumlu adenomyozis tespit edilen genç kadınlar için ise semptomatik olarak hastaların tedavisi için alternatif yaklaşımlar denenebilir[17, 94].

Leiomyom saptanan birçok kadın asemptomatiktir ve genellikle acil müdahale gerektirmezler. Bununla bazı hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilenmekte ve tedavi gerektirmektedir. Leiomyom tedavisinde, hastaların şikayetlerinin, semptom ve bulgularının ve azalması, tümör boyutunda azalma ve fertilitenin korunması veya iyileştirilmesi yoluyla yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda myomların büyük ölçüde benign doğasından dolayı, konservatif seçenekler daha çok tercih edilmektedir. Tip 0 ve 1 leiomyomlar histeroskopik olarak tedavi edilebilirken, tip 2 leiomyomların histeroskopik tedavisi için birden fazla seans gereklidir. Günümüzde kadınlarda yaygın olarak görülen myomlara yönelik olarak çok çeşitli medikal veya cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır [69, 80].

Yapısal olmayan nedenlerden olan koagulopatiye bağlı kanamalarda tedavi altta yatan hastalığa göre değişmektedir ve bazen şiddetli kanamalar kan transfüzyonlarını gerektirebilmektedir. Bununla birlikte koagulopatiye bağlı AUK'larda genellikle levonorgestrelli rahim içi araçlar, oral kontraseptifler ve intravenöz östrojen kullanılmaktadır [5].

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN YERİ

Bu tez çalışması Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 01.11.2020-10.05.2021 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Hastanemiz 663 yatak kapasitesine sahip üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan bir eğitim araştırma hastanesidir. Kliniğimizde yıllık olarak yaklaşık ayaktan 62.000 obstetri ve jinekoloji hastası görülürken, 9.700 yatan hasta takip edilmekte, yaklaşık olarak 2.000 jinekolojik operasyon, 3.600 doğum, 2.700 sezaryen yapılmaktadır.

ETİK KONULAR VE İZİNLER

Araştırmanın yapılabilmesi için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.09.2020 tarihli ve 2020/08-21 sayılı onayı alınmıştır (Ek-1). Araştırma, tasarımı, raporlanmasına kadar tüm aşamalarında Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmada elde edilen veri ve bilgiler bilimsel amaçların dışında kullanılmayacaktır.

ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evrenini 01.12.2007-31.10.2020 tarihleri arasında kliniğimize AUK şikâyetiyle başvuran ve endometrial biyopsisi yapılan 18 yaş üzeri kadınlar oluşturmaktadır.

Araştırmada çalışma öncesi örneklem büyüklüğü hesaplanmamış olup, çalışma tarihleri arasında dâhil edilme dışlanma kriterlerine uyan tüm kadınlar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- AUK şikâyeti ile başvurmak
- Endometrial biyopsisinin yapılmış olması
- Gebe olmamak
- Servikal patoloji bulunmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Uterusun önceden alınmış olması
- Önceden bilinen jinekolojik kanser öyküsü olması
- Çalışma değişkenlerine ait eksik verisi olması

ARAŞTIRMANIN TASARIMI

Araştırma retrospektif kayıt taraması yönteminin kullanıldığı kesitsel tipte epidemiyolojik çalışmadır.

ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA FORMU VE ÇALIŞMANIN DEĞİŞKENLERİ

Araştırmada kullanılan veri toplama formu 15 sorudan oluşmaktadır. Bu sorular yaş, beden kütle indeksi (BKİ), obstetrik ve jinekolojik öykü, medikal öykü ve patoloji sonuçlarından oluşmaktadır (Ek 1).

Kendisinde ve/veya ailesinde, hereditör özelliğe sahip olan meme kanseri, over kanseri, endometrium kanseri ve kolon kanseri öyküsü olanlar kanseri öyküsü pozitif ve/veya ailede kanser öyküsü pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Katılımcıların BKİ değerleri 18,5 kg/m² altında ise düşük kilolu, 18,5-25 kg/m² arasında ise normal kilolu, 25,0-30,0 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30,0 kg/m² ve üzerinde ise obez olarak gruplandırılmıştır.

Ultrasonografik endometrium kalınlığı ölçümünde, GE Voluson P8 USG sistemi (GE Healthcare, ABD) kullanılmıştır. Literatürde, semptomatik veya asemptomatik kadınlarda ultrasonografik olarak endometrial kalınlığın malign patolojilerle ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, premenopozal dönem kadınlarda kesim noktası 8-15 mm arasında değişen değerlerde alınırken [95-98], postmenopozal dönem kadınlarda ise 3-8 mm arasında değişen değerlerde alınmıştır [8, 98-101]. Çalışmamıza premenopozal ve postmenopozal dönem kadınları dâhil etmemiz nedeniyle, ultrasonografik endometrial kalınlığın tanımlayıcı istatistikler ile gösteriminde 8 mm altı, 8-12 mm ve 12 mm ve üzerinde olacak şekilde gruplandırma yapılmıştır.

Endometrial patoloji sonuçları normal, benign ve malign olarak sınıflandırılmıştır. Patolojik inceleme endometrial biyopsisi sonucunda elde edilen preparatların üniversitemiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Patolojik inceleme, hematoksilin-eozin boyama sonrası Olympus BX 53, Olympus CX 41 ve Olympus CX 31 (Olympus Corporation, Japonya) mikroskopları kullanılarak 40X ve 100X büyütme ile yapılmıştır.

İSTATİSTİK ANALİZLER

Verilerin analizinde SPSS versiyon 20.0 ve MedCalc versiyon 15 istatistik paket programları kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde, sürekli sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Hastalarda benign ve malign endometrial patoloji gelişim riskinin analizinde tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizinde öncelikle tek değişkenli analiz kullanılmıştır. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan faktörler ile çok değişkenli analiz yapılmıştır. Riskin değerlendirilmesi amacıyla Odds Oranı (OR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) hesaplanmıştır. Endometrial patoloji gelişimini tahmin etmede ultrasonografik endometrial kalınlık için kesim

noktası belirlenmesinde ROC analizi kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.



BULGULAR

Araştırma süresi boyunca 350 hasta çalışmaya katılım açısından incelenmiş, 150 hasta dâhil edilme kriterlerine uymaması, 48 dışlanma kriterlerini karşılaması ve 52 hasta ise eksik veri nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuç olarak 100 hastanın verileri analize dâhil edilmiştir.

Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)	40 yaş altı	8
	40-49 yaş arası	55
	50-59 yaş arası	30
	60 yaş ve üzeri	7
Ortalama $\pm$ SS:48,7 $\pm$ 7,7 Ortanca:47,5 Minimum:33,0 Maksimum:76,0		
BKİ	Normal kilolu	29
	Fazla kilolu	36
	Obez	35
Ortalama $\pm$ SS:29,3 $\pm$ 5,9 Ortanca:29,0 Minimum:20,0 Maksimum:49,0		
Toplam	100	100,0

SS: Standart sapma

Katılımcıların 8'i (%8,0) 40 yaş altında, 55'i (%55,0) 40-49 yaş arasında, 30'u (%30,0) 50-59 yaş arasında ve 7'si (%7,0) 60 yaş ve üzerinde iken, yaş ortalaması $48,7 \pm 7,7$ olarak bulunmuştur. Katılımcıların 29'u (%29,0) normal kilolu, 36'sı (%36,0) fazla kilolu ve 35'i (%35,0) obez iken, BKİ ortalaması $29,3 \pm 5,9$ kg/m² olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Katılımcıların medikal öyküleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Katılımcıların medikal öyküleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	Yok	80	80,0
	Var	20	20,0
DM	Yok	86	86,0
	Var	14	14,0
Kanser öyküsü	Yok	87	87,0
	Var	13	13,0
Ailede kanser öyküsü	Yok	82	82,0
	Var	18	18,0
Toplam		100	100,0

Katılımcıların 20'sinde (%20,0) hipertansiyon, 14'ünde (%14,0) DM, 13'ünde (%13,0) kanser öyküsü ve 18'inin ise (%18,0) ailesinde kanser öyküsü saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 6’da katılımcıların obstetrik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 6. Katılımcıların obstetrik özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Gebelik	0	2	2,0
	1	3	3,0
	2	7	7,0
	3	18	18,0
	4 ve üzeri	70	70,0
Ortalama±SS:4,9±2,4 Ortanca:4,0 Minimum:0,0 Maksimum:11,0			
Parite	0	3	3,0
	1	3	3,0
	2	10	10,0
	3	30	30,0
	4 ve üzeri	64	64,0
Ortalama±SS:4,2±2,1 Ortanca:4,0 Minimum:0,0 Maksimum:10,0			
Toplam		100	100,0

Katılımcıların 2'si (%2,0) hiç gebe kalmamışken, ortalanca gebelik sayısı 4 olarak bulunmuştur. Bununla beraber, 3 hastanın (%3,0) paritesi 0 iken, ortalanca parite sayısı 4 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 7'de katılımcıların jinekolojik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 7. Katılımcıların jinekolojik özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Menopozal durum	Premenopozal	59	59,0
	Postmenopozal	41	41,0
Polikistik over sendromu öyküsü	Yok	99	99,0
	Var	1	1,0
Myoma uteri	Yok	78	78,0
	Var	22	22,0
Rahim içi araç	Yok	91	91,0
	Var	9	9,0
İnfertilite öyküsü	Yok	89	89,0
	Var	11	11,0
Ultrasonografik endometrium kalınlığı (mm)	8 mm altı	23	23,0
	8-11 mm arası	27	27,0
	12 mm ve üzeri	50	50,0
Ortalama±SS:12,9±6,1 Ortanca:11,5 Minimum:5,0 Maksimum:34,0			
Toplam		100	100,0

Hastaların 59'u (%59,0) premenopozal dönemde, 41'i ise (%41,0) postmenopozal dönemdedir. Bununla beraber, 1 hastada (%1,0) polikistik over sendromu, 22 hastada (%22,0) myoma uteri, 9 hastada (%9,0) rahim içi araç, 11 hastada (%11,0) infertilite olduğu bulunmuştur. Hastaların 23'ünün (%23,0) ultrasonografik endometrium kalınlığı 8 mm altında iken, 27'sinin (%27,0) 8-11 mm arasında, 50'sinin (%50,0) ise 12 mm ve üzerindedir. Ortalama endometrium kalınlığı ise $12,9 \pm 6,1$ mm'dir (Tablo 7).

Tablo 8'de katılımcıların patoloji sonuçları sunulmuştur.

Tablo 8. Katılımcıların patoloji sonuçları

Özellik		Sayı	Yüzde
Patolojik sonuç (n=100)	Normal	35	35,0
	Benign	45	45,0
	Malign	20	20,0
Normal patoloji (n=35)	Düzensiz proliferatif endometrium	15	42,9
	Endometrial yıkım bulguları	12	34,3
	Sekretuar endometrium	8	22,9
Benign patoloji (n=45)	Endometrial polip	18	40,0
	Endometrit	16	35,6
	Basit atipisiz hiperplazi	10	22,2
	Myoma uteri	1	2,2
Malign patoloji (n=20)	Endometrioid adenokarsinom	11	55,0
	Endometrioid intraepitelyal neoplazi	5	25,0
	Karsinosarkom	1	5,0
	Metastaz	1	5,0
	Seröz kistadenom	1	5,0
	Şeffaf hücreli karsinom	1	5,0

Hastaların 35'inde (%35) patoloji sonucu normal bulunmuşken, 45'inde (%45,0) benign patoloji, 20'sinde ise (%20,0) malign patoloji saptanmıştır. Patoloji sonucu normal gelen 35 hastanın 15'inde (%42,9) düzensiz proliferatif endometrium, 12'sinde (%34,3) endometrial yıkım bulguları ve 8'inde (%22,9) sekretuar endometrial bulgular saptanmıştır. Benign patoloji saptanan 45 hastanın, 18'inde (%40,0) endometrial polip, 16'sında (%35,6) endometrit, 10'unda (%22,2) basit atipisiz hiperplazi ve 1'inde (%2,2) myoma uteri saptanmıştır. Malign patoloji saptanan 20 hastanın 11'inde (%55,50) endometrioid adenokarsinom, 5'inde (%25,0) endometrioid intraepitelyal neoplazi, birinde (%5,0) karsinosarkom, birinde (%5,0) metastaz, birinde (%5,0) seröz kistadenom ve birinde (%5,0) şeffaf hücreli karsinom saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9'da benign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi verilmiştir.

Tablo 9. Benign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi

Özellik (n=80)		Benign patoloji	p*
		riski OR (%95 GA)	
Yaş (yıl)		1,02 (0,94-1,10)	0,648
BKİ (kg/m ²)		0,99 (0,92-1,07)	0,779
Hipertansiyon	Yok	-	0,370
	Var	1,71 (0,53-5,57)	
DM	Yok	-	0,273
	Var	2,54 (0,48-13,43)	
Kanser öyküsü	Yok	-	0,256
	Var	0,36 (0,06-2,09)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	-	0,433
	Var	1,67 (0,46-6,10)	
Gebelik		0,94 (0,77-1,15)	0,551

Özellik (n=80)		Benign patoloji riski	p*
		OR (%95 GA)	
Parite		0,91 (0,72-1,16)	0,448
Menopozal durum	Premenopozal	-	0,087
	Postmenopozal	2,31 (0,89-6,03)	
Polikistik oversendromu öyküsü	Yok	-	n.a.
	Var	n.a.	
Myoma uteri	Yok	-	0,225
	Var	0,51 (0,17-1,52)	
Rahim içi araç	Yok	-	0,270
	Var	0,43 (0,09-1,93)	
İnfertilite öyküsü	Yok	-	0,245
	Var	2,31 (0,56-9,43)	
USG endometrium kalınlığı (mm)		0,98 (0,90-1,07)	0,668

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Buna göre, yaş, BKİ, Hipertansiyon varlığı, DM varlığı, Kanser öyküsü, Ailede kanser öyküsü, Gebelik sayısı, parite sayısı, Menopozal durum, Polikistik over sendromu varlığı, Myoma uteri varlığı, Rahim içi araç varlığı, infertilite varlığı ve USG endometrium kalınlığının benign patoloji gelişim riski üzerine istatistik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 10'da malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analiz bulguları sunulmuştur.

Tablo 10. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin tek değişkenli analizi

Özellik (n=55)		Malign patoloji riski	p*
		OR (%95 GA)	
Yaş (yıl)		1,16 (1,06-1,27)	0,002
BKİ (kg/m ²)		1,03 (0,95-1,11)	0,527
Hipertansiyon	Yok	-	0,327
	Var	2,00 (0,50-7,99)	
DM	Yok	-	0,026
	Var	7,07 (1,27-39,41)	
Kanser öyküsü	Yok	-	0,044
	Var	4,17 (1,04-16,73)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	-	0,096
	Var	3,32 (0,81-13,66)	
Gebelik		0,94 (0,77-1,15)	0,551
Parite		0,91 (0,72-1,16)	0,448
Menopozal durum	Premenopozal	-	0,014
	Postmenopozal	4,33 (1,34-13,99)	
Polikistik oversendromu öyküsü	Yok	-	n.a.
	Var	n.a.	
Myoma uteri	Yok	-	0,836
	Var	1,17 (0,26-5,31)	
Rahim içi araç	Yok	-	0,309
	Var	0,32 (0,03-2,92)	
İnfertilite öyküsü	Yok	-	n.a.
	Var	n.a.	
USG endometrium kalınlığı (mm)		1,13 (1,02-1,25)	0,019

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Hastaların yaşlarındaki her bir yıl artış malign patoloji gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,16 kat arttırmaktadır ($p=0,002$). Bununla beraber, hastalarda DM varlığı malign patoloji riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 7,07 kat arttırmaktadır ($p=0,026$). Hastanın geçmiş kanser öyküsü malign endometrial patoloji gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 4,17 kat arttırmaktadır ($p=0,044$). Postmenopozal dönem hastalar, premenopozal dönem hastalara göre malign patoloji gelişme açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde 4,33 kat daha risklidir ($p=0,014$). Ek olarak, ultrasonografik olarak endometrium kalınlığında her 1 mm artış, malign endometrial patoloji gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,13 kat arttırmaktadır ($p=0,019$). BKİ, hipertansiyon varlığı, kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, gebelik, parite, PKOS öyküsü, myoma uteri, RİA ve infertilite öyküsü malign patoloji gelişme riski ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 11’de malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 11. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi

Özellik (n=55)		Malign patoloji riski	
		Adjusted OR (%95 GA)	p^*
Yaş (yıl)		1,17 (1,02-1,33)	0,025
DM	Yok	-	0,194
	Var	5,09 (0,44-59,41)	
Kanser öyküsü	Yok	-	0,100
	Var	4,87 (0,74-32,21)	
Menopozal durum	Premenopozal	-	0,745
	Postmenopozal	0,747 (0,13-4,31)	
USG endometrium kalınlığı (mm)		1,16 (1,01-1,33)	0,043

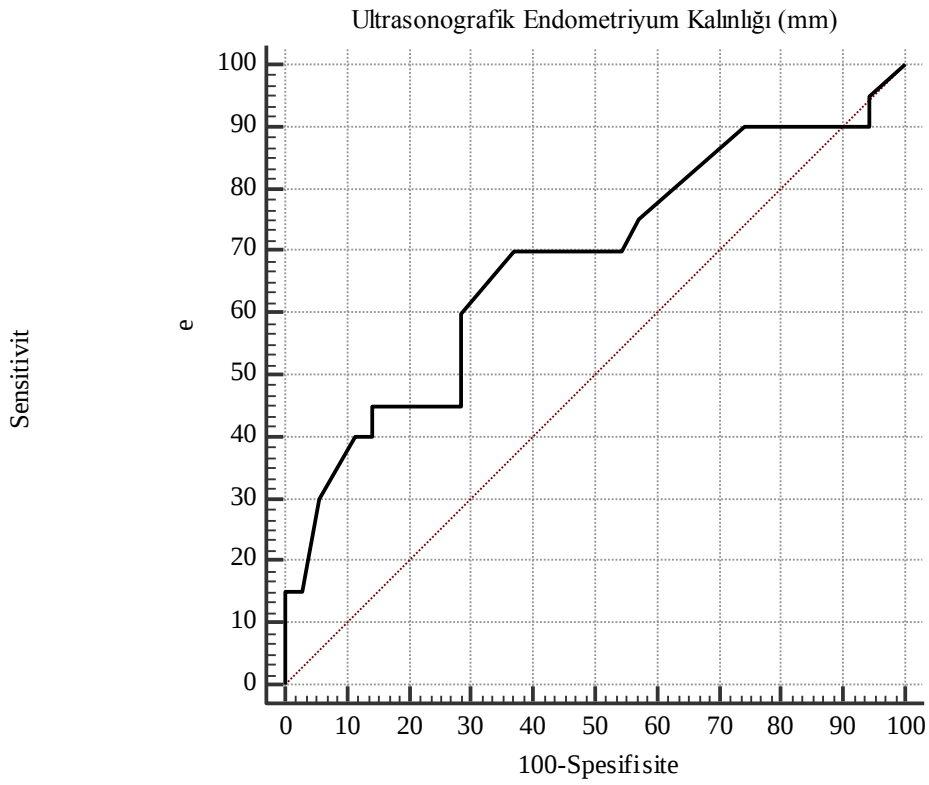
* Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde istatistik olarak anlamlı bulunan risk faktörleriyle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, malign endometrial patoloji gelişme riski açısından yaş ve ultrasonografik olarak endometrium kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre, hastaların yaşlarındaki her 1 yıl artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve DM varlığı, menopozal durum ve ultrasonografik olarak endometrium kalınlığından bağımsız şekilde 1,17 kat arttırmaktadır ($p=0,025$). Ek olarak, hastaların ultrasonografik olarak endometrium kalınlığındaki her 1 mm artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve yaş, DM varlığı ve menopozal durumdan bağımsız şekilde 1,16 kat arttırmaktadır ($p=0,043$) (Tablo 11).

Tablo 12’de ve Şekil 6’da malign endometrial patoloji belirlemede ultrasonografik endometrial kalınlık değerlerinin ROC analizi ve kesim noktası sunulmuştur.

Tablo 12. Malign endometrial patoloji belirlemede ultrasonografik endometrial kalınlık değerlerinin ROC analizi ve kesim noktası

Ölçüt	Ultrasonografik endometrial kalınlık
Eğri altındaki alan (%95 GA)	0,680 (0,540-0,799)
Kesim noktası	>12
Sensitivite (%95 GA)	70,0 (45,7-88,1)
Spesifisite (%95 GA)	62,9 (44,9-78,5)



Şekil 6. Malign endometrial patoloji belirlemede ultrasonografik endometrial kalınlığın ROC eğrisi

Ultrasonografik endometrial kalınlık için kesim noktası >12 mm olarak bulunmuştur. Bu kesim noktasında göre, ultrasonografik endometrial kalınlığının endometrial patolojiyi tahmin etmedeki sensitivitesi %70, spesifisitesi ise %62,9 olarak saptanmıştır (Tablo 12 ve Şekil 6).

Tablo 13’de USG endometrial kalınlığının ROC analizinde bulunan 12 mm kesim noktasına göre, malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 13. Malign endometrial patoloji gelişimine etkili faktörlerin çok değişkenli analizi

Özellik (n=55)		Malign patoloji riski	p*
		Adjusted OR (%95 GA)	
Yaş (yıl)		1,13 (0,99-1,27)	0,063
DM	Yok	-	0,215
	Var	4,78 (0,40-56,46)	
Kanser öyküsü	Yok	-	0,131
	Var	4,35 (0,65-29,31)	
Menopozal durum	Premenopozal	-	0,683
	Postmenopozal	1,42 (0,26-7,77)	
USG endometrium kalınlığı	12 mm ve altı	-	0,034
	12 mm üzeri	5,73 (1,14-28,73)	

* Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde istatistik olarak anlamlı bulunan risk faktörleri ve USG endometrial kalınlık için ROC analizinde bulunan 12 mm kesim noktasının atında ve üzerinde olma durumlarına göre tekrar çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre, USG endometrium kalınlığı 12 mm üzerinde olanlar malign endometrial patoloji gelişme riski açısından, 12 mm ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde 5,73 kat risklidir (p=0,034) (Tablo 13).

TARTIŞMA

Premenapozal, perimenapozal ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen önemli bir klinik tablo AUK şikâyetidir ve jinekoloji polikliniklerine yapılan başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır [90]. AUK'ların çoğunluğunun premalign veya malign bir lezyon ile ilişkili olmadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle postmenapozal dönemdeki AUK şikâyeti olan kadınlar ile ilave risk faktörleri içeren premenapozal AUK şikâyeti olan kadınların endometrial kanser açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir[7, 92].

Literatürde AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda kanama etiolojisinin saptanmasını amaçlayan birçok çalışma yer almaktadır [80, 102]. Bu çalışmalarda yaşanan terminoloji karışıklığı ortadan kaldırmak ve ortak bir dil oluşturabilmek için PALM-COIN sınıflaması oluşturulmuş ve bu sınıflama ile etiolojik etkenler ortaya konulmuştur [103]. Bununla birlikte AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda benign veya malign lezyonlar ile ilişkili risk faktörlerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Biz bu çalışmamızda 18 yaş üzeri AUK şikâyeti ile başvuran kadınların demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları, obstetrik ve jinekolojik özellikleri endometrial biyopsi sonuçlarını karşılaştırarak, benign veya malign endometrial patolojiler ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesini amaçladık.

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda en sık kullanılan doğum kontrol yöntemlerinden biri de RİA kullanımıdır. Gelişmekte olan ülkelerde kullanım oranının gelişmiş ülkelere daha yüksek olduğu bildirilmektedir [104, 105]. Bizim çalışmamızda 9 hastada (%9,0) rahim içi araç kullanımı mevcut idi ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer olduğu düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda en sık tespit edilen etiolojik nedenler iyatrojenik nedenler ve polipler olarak saptanmıştır [17, 106]. Bunun dışında leiomyomlar diğer sık görülen AUK etiolojisi olarak tespit

edilmiştir [94, 107]. Bu çalışmaya dâhil edilen kadınların 22'sinde (% 22) leiomyom öyküsü mevcut idi.

Literatürde yer alan çalışmalarda PKOS reproduktif dönemdeki kadınlarda AUK nedenlerinden biri olarak bildirilmekte ve PALM-COIN sınıflandırılmasında da yer alan etiyolojik nedenler arasında yer almaktadır. Farklı çalışmalarda AUK etiyoloji olarak % 2 – % 9 hastada tespit edildiği bildirilmiştir [106, 108]. Bizim çalışmamızda çalışmaya dâhil edilen kadınların sadece 1'inde (% 1) PKOS öyküsü mevcut idi.

Çalışmamızda AUK etiyolojik etkenleri yukarıda örnekleri sunulan birçok çalışmadan farklı olarak PALM-COIN sınıflamasına göre gruplanmamıştır. Bizim çalışmamızda etiyolojik nedenler benign ve malign nedenler bakış açısı ile sunularak hem benign nedenlerin hem de özellikle malign etiyolojiler ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda bizim çalışmamızda hastaların 35'inde (%35) patoloji sonucu normal bulunmuşken, 45'inde (%45,0) benign patoloji, 20'sinde ise (%20,0) malign patoloji saptanmıştır. İleri analizler ile risk faktörlerinin tespiti için benign nedenler saptanan 80 hasta (% 80) ve malign patoloji saptanan 20 (% 20) hasta üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda araştırmaya dâhil edilen AUK şikâyeti olan hastaların yaş dağılımları incelendiğinde; kadınların % 90'ndan fazlasının 40 yaş ve üzerinde olduğu ve yaş ortalaması $48,7 \pm 7,7$ yıl olduğu görülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde polip, leiomyom ve endometrial hiperplazi gibi benign endometrial patolojilerin AUK etiyolojisinin % 30 ile % 70'si arasında olduğu görülmektedir [41, 53, 109]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde benign patoloji hastaların % 45'inde görülmüştür.

AUK etiyoloji malign patolojiler incelendiğinde ise yaşın önemli bir faktör olduğu çalışmalarda görülmektedir [92]. 50 yaş altında malign patolojinin hastaların % 1'inden azında olduğu 50 yaş üzerinde ise kadınların % 10 ile % 15'inde olduğu tespit edilmiştir [110, 111]. Bizim çalışmamızda beklendiği üzere yaş univariate analiz ile benign patolojiler için risk faktörü olarak tespit edilmemiş iken, malign patolojiler için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hastaların yaşlarındaki her bir yıl

artış malign patoloji gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,16 kat arttırdığı tespit edilmiştir ($p=0,002$).

Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, malign endometrial patoloji gelişme riski açısından yaş bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Yaptığımız analiz sonuçlarına göre kadınların yaşlarındaki her 1 yıl artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı olarak 1,17 kat arttırmaktadır ($p=0,025$).

Endometrial kanserlerin postmenapozal kadınlarda daha sık görüldüğü yapılan çalışmalar ile bildirilmektedir. Clarke ve ark. nın yapmış oldukları oldukça güncel bir çalışmada postmenapozal kadınlarda endometrial kanser prevalansı % 7.9 olarak saptanmış, bu oranın premenapozal ve perimenapozal kadınlardan yaklaşık 6.5 kat (% 1.2) daha yüksek olduğu görülmüştür [112]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara göre malign patoloji gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde 4,33 kat daha yüksek olarak bulunmuştur ($p=0,014$).

Endometrial hiperplazi ve endometrial kanser risk faktörlerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda obezite, PKOS, nulliparite ve diyabetes mellitus risk faktörleri olarak rapor edilmiştir [11, 12, 113].

Aune ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada yüksek VKİ'sinin endometrial kanser riskini arttırdığını rapor etmişlerdir [114]. Bizim çalışmamızda ise VKİ benign ve malign patolojiler için risk faktörü olarak saptanmamıştır. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında bu çalışmanın az sayıda hasta ile yapılmasının bu sonuçlara etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Liao ve ark. yayınlamış oldukları bir meta analizde diyabet ile endometrial kanser arasında belirgin bir ilişki olduğunu (RR 1.89) göstermişlerdir [113]. Bizim çalışmamızda, DM varlığının malign patoloji riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 7,07 kat arttırdığı tek değişken analizi ile tespit edilmiştir ($p=0,026$). Çok değişkenli analiz de ise DM risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Wu ve ark. yapmış oldukları bir meta analizde en az bir ve daha üzerinde çocuk sahibi olmanın nulliparite ile karşılaştırıldığında endometrial kanser riskini

belirgin şekilde azalttığını bildirmişlerdir [115]. Bu meta analizde endometrial kanser RR'nin gebelik sayısı ile azaldığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda gebelik ve parite endometrial malign patolojiler için risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Az sayıda hasta ile yapılan bu çalışmanın bu sonuçları etkilediği daha fazla hasta sayılarını içeren çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Barry ve arkadaşlarının yayınladıkları bir meta analiz çalışmasında tüm yaş grubundaki kadınlarda PKOS olanlarda endometrial kanser riskinin olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda araştırmaya katılan kadınların sadece 1'inde PKOS öyküsü mevcut idi. Bu nedenle risk faktörü olarak tespit edilmemiştir [116].

AUK iyatrojenik nedenler arasında RİA kullanımının bir faktör olabileceği bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda RİA kullanımı ile ilişkilendirilen AUK nedeni ile kadınların RİA kullanımından vazgeçtikleri rapor edilmiştir [117, 118]. Bizim çalışmamızda RİA kullanımı % 9 hastada mevcut idi. Çalışmamızda AUK şikayeti ile başvuran kadınlarda RİA kullanımının benign ve malign hastalıklar risk faktörü değerlendirmesi yapılmıştır. Hem benign hem de malign durum için RİA kullanımı risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçümünün hem menopoza öncesi hem de menopoza sonrası dönemde endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde önem arz ettiği bilinmektedir [87, 94].

Yapılan çalışmalarda doğurganlık çağındaki kadınlarda ultrasonografi ile saptanan endometrium kalınlığının proliferatif fazda 4-8 mm ve sekretuar fazda 8-14 mm arasında olduğu bildirilmektedir [98, 119]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) postmenopozal dönemdeki kadınlar için endometrial kalınlığın sırası ile <4mm ve <5mm olmasını normal olarak kabul etmektedir. Belirlenen bu sınır değerler altında malignite riskinin oldukça düşük olduğu ifade edilmektedir [120, 121]. Bizim çalışmamızda hastaların 23'ünün (%23,0) ultrasonografik endometrium kalınlığı 8 mm altında iken, 27'sinin (%27,0) 8-11 mm arasında, 50'sinin (%50,0) ise 12 mm ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Ortalama endometrium kalınlığı ise $12,9 \pm 6,1$ mm olarak saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada endometrial kanserli hastalarda ultrasonografik endometrium kalınlığı ölçülmüş ve ortalama değer 21.1 mm olarak tespit edilmiştir [122, 123].

AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda ultrasonografi öncelikle yapılan ve acil şartlarında yapılan tetkiklerdir. Önceki bölümlerde de açıklandığı üzere acil şartlarda hastaların menstrual siklusun hangi fazında olduğu değerlendirmesi net yapılamamakta ve bu durum USG ile değerlendirmenin standardizasyonuna olumsuz etki göstermektedir [124, 125].

İleri analiz çalışmaları sonucunda bizim çalışmamızda endometrium kalınlığının benign patoloji gelişim riski üzerine istatistik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte tek değişken risk faktörü analizi ile endometrium kalınlığında her 1 mm artış, malign endometrial patoloji gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,13 kat arttırmaktadır ($p=0,019$). Çok değişkenli risk faktörü analizi ile hastaların ultrasonografik olarak endometrium kalınlığındaki her 1 mm artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve yaş, DM varlığı ve menopozal durumdan bağımsız şekilde 1,16 kat arttırmaktadır ($p=0,043$).

Literatürde farklı çalışmalar ile ultrasonografinin farklı klinik patolojileri tespit etmedeki sensitivite ve spesifiteleri araştırılmıştır. Salim ve ark. ciddi hasta sayısını içeren bir çalışmalarında USG'nin endometrial polip tanısını koymadaki sensitivitesini % 91 ve spesifitesini % 90 olarak bulmuşlardır [126]. Kılınç ve ark. larıUSG'nin endometrial polip tanısında sensitivitesini %78.26, spesifitesini %51.35 olarak rapor etmişlerdir [127].

Ülkemizden yapılan bir çalışmada USG ile postmenapozal endometrial eko kalınlığı ölçülmüş, kesim değeri 9.5 mm alınarak endometrial patolojileri tespit etmede USG'nin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada transvaginal USG ile 9.5 kesim değeri sensitivitesi % 70.8 ve spesifisitesi % 61.9 olarak bulunmuştur [128].

Alcazar ve ark. yapmış oldukları bir meta analiz transvainal USG ile ölçüm yapılarak endometrial kalınlığı ≥ 11 mm olan hastalar ile 5-10 mm arasında olan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu meta analizde endometrial kalınlığı ≥ 11 mm olan

kadınlarda endometrial kanser veya atipi içeren endometrial hiperplazi riskinin endometrial kalınlığı 5-10 mm olan kadınlardan 2.6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [129].

Bir diğer meta analizde ise asemptomatik postmenapozal kadınlarda ultrasonografik endometrial kalınlık 5 mm kesim değerine göre endometrial kanser risk analiz yapılmıştır. Transvaginal USG ile 5 mm kesim değeri ile sensitivite ve spesifitesinin sırası ile % 83 ve % 72 olarak tespit edilmiştir [130].

Bizim çalışmamızda ROC curve analizi ile ultrasonografik endometrial kalınlık için kesim noktası >12 mm olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktasında göre, ultrasonografik endometrial kalınlığının endometrial patolojiyi tahmin etmedeki sensitivitesi %70, spesifitesi ise %62,9 olarak saptanmıştır (Tablo 8 ve Şekil 1). Bulmuş olduğumuz bu değerlerin literatürde yer alan çeşitli endometrial patolojilerin ultrasonografik olarak değerlendirildiği çalışmalar ile benzer olduğu görülmektedir. Ultrasonografinin endometrial patolojileri tahmin etmedeki rolünün araştırıldığı çeşitli çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük değerlerine etkili olan faktörler; uygulayan kişinin tecrübesi, hastaların menstrüel dönemleri, menapoz döneminde olmaları ve alınan hormonal tedaviler şeklinde sıralanmıştır [127, 129].

Ultrasonografi veya histeroskopinin AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda endometrial patolojileri tanımlamada yeterli olmayabileceği bildirilmektedir [131]. Bu kapsamda AUK şikâyeti ile başvuran 40 yaş ve üzeri etiyolojinin ortaya konulamadığı veya tedaviye yanıtız olgularda endometrial biyopsi ile değerlendirme mutlaka düşünülmelidir.

Bizim çalışmamızda AUK şikâyeti ile başvuran tüm kadınlarda ultrasonografik değerlendirme ile birlikte tüm hastalara endometrial biyopsi yapılmıştır. AUK şikâyeti ile başvuran birçok kadında ilk tedavi seçeneğini medikal tedavi oluşturmaktadır. Bu kapsamada progesteronlu RİA'lar, uzun süre etkili oral pregesteron preparatları ve traneksamik asit medikal tedavi kapsamındaki hormonal ve hormonal olmayan tedavileri oluşturmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda veya saptanan etiyolojik nedene yönelik cerrahi tedavide seçenekler lokal cerrahi müdahalelerden kapsamlı cerrahi yaklaşıma kadar değişen seçenekleri içermektedir [132, 133].

Literatürde de ifade edildiği gibi reproduktif dönemdeki kadınlarda gelişen AUK etiyojijisinde yer alan hastalıkların büyük bir kısmı benign patolojilerdir. Bununla birlikte malign nedenlerin erken dönemde tanısının konulması ve tedavisinin uygulanması; hastanın kanama şikâyetinin düzeltilmesi ile birlikte, neden olacağı morbidite ve mortaliteyi önleyerek, hastanın yaşam kalitesine ve sağ kalımı üzerine doğrudan olumlu etkisi olacaktır [108, 134]. Ayrıca bu yaklaşım ileri hastalık tablolarında uygulanacak daha kapsamlı medikal ve cerrahi tedavilerin azaltılması sağlayarak sağlık harcamalarının daha akılcı kullanılmasına da olanak sunacaktır.

Bu kapsamda AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda malign hastalık risk faktörlerinin tespit edilmesi önemli bir basamak oluşturmaktadır. Risk faktörleri olan kadınlarda endometrial biyopsi gibi invaziv yöntemleri erken dönemde uygulamak uygun yaklaşım olacaktır. Biz bu çalışmamızda malign hastalık risk faktörlerinin araştırılması ve ortaya konulması ile literatüre katkı sunduğumuzu düşünmekteyiz.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaş, BKİ, Hipertansiyon varlığı, DM varlığı, Kanser öyküsü, Ailede kanser öyküsü, Gebelik sayısı, parite sayısı, Menopozal durum, Polikistik over sendromu varlığı, Myoma uteri varlığı, Rahim içi araç varlığı, infertilite varlığı ve USG endometrium kalınlığının benign patoloji gelişim riski üzerine istatistik olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Hastaların yaşlarındaki her bir yıl artış malign patoloji gelişim riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,16 kat arttırmaktadır. Bununla beraber, hastalarda DM varlığı malign patoloji riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 7,07 kat arttırmaktadır. Hastanın geçmiş kanser öyküsü malign endometrial patoloji gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 4,17 kat arttırmaktadır. Postmenopozal dönem hastalar, premenopozal dönem hastalara göre malign patoloji gelişme açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde 4,33 kat daha risklidir ($p=0,014$). Ek olarak, ultrasonografik olarak endometrium kalınlığında her 1 mm artış, malign endometrial patoloji gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde 1,13 kat arttırmaktadır.

Tek değişkenli analizlerde istatistik olarak anlamlı bulunan risk faktörleriyle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hastaların yaşlarındaki her 1 yıl artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve DM varlığı, menopozal durum ve ultrasonografik olarak endometrium kalınlığından bağımsız şekilde 1,17 kat arttırmaktadır. Ek olarak, hastaların ultrasonografik olarak endometrium kalınlığındaki her 1 mm artış malign endometrial patoloji gelişme riskini, istatistiksel olarak anlamlı şekilde ve yaş, DM varlığı ve menopozal durumdan bağımsız şekilde 1,16 kat arttırmaktadır.

Ultrasonografik endometrial kalınlık için kesim noktası >12 mm olarak bulunmuştur. Bu kesim noktasında göre, ultrasonografik endometrial kalınlığın endometrial patolojiyi tahmin etmedeki sensitivitesi %70, spesifisitesi ise %62,9 olarak saptanmıştır.

AUK jinekoloji polikliniklerinde oldukça sık karşılaşılan klinik tablolardan birini oluşturmaktadır. Olguların çoğunda AUK nedenleri benign nedenler iken risk faktörleri varlığında malign nedenlerde rol oynamaktadır.

Ultrasonografi birçok merkezde ilk uygulanan ve sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Bununla birlikte endometrial patolojilerin ve malignitelerin tanısı ve ayırıcı tanısında hasta özellikleri ve diğer etki eden faktörler sonucunda farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri söz konusudur. İnvaziv yöntemler ile endometrial örnekleme genellikle tedaviye yanıt vermeyen veya risk faktörleri olan kadınlarda daha sıklıkla uygulanan yöntemlerdir.

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda gelişen AUK etiyolojisinde yer alan hastalıkların büyük bir kısmı benign patolojilerdir. Bununla birlikte malign nedenlerin erken dönemde tanısının konulması ve tedavisinin uygulanması; hastanın kanama şikâyetinin düzeltilmesi ile birlikte, neden olacağı morbidite ve mortaliteyi önleyerek, hastanın yaşam kalitesine ve sağ kalımı üzerine doğrudan olumlu etkisi olacaktır.

Çalışmamızın temel bulgusu olan, yaş ve ultrasonografik endometrial kalınlığın malign endometrial patoloji gelişimi ile arasındaki ilişkiden yola çıkılarak, özellikle ileri yaş kadınlarda, USG ile endometrial kalınlık ölçümünün 12 mm üzerinde olduğu durumlarda, hastaların olası malign patolojiler açısından değerlendirilmesini önermekteyiz. Bununla birlikte, AUK şikâyeti ile başvuran kadınlarda malign hastalık risk faktörlerinin tespit edilmesinin ve risk faktörleri olan kadınlarda endometrial biyopsi gibi invaziv yöntemlerin erken dönemde uygulanmasının tedavi başarısını doğrudan etkileyeceğini öngörmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Giannella, L., et al., Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: p. 8598152.
2. Matthews, M.L., Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015. 42(1): p. 103-15.
3. Fraser, I.S., S. Langham, and K. Uhl-Hochgraeber, Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 2009. 4(2): p. 179-189.
4. Whitaker, L. and H.O.D. Critchley, Abnormal uterine bleeding. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 2016. 34: p. 54-65.
5. Munro, M.G., et al., FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. 113(1): p. 3-13.
6. Marnach, M.L. and S.K. Laughlin-Tommaso, Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94(2): p. 326-335.
7. Giannella, L., et al., A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 130569.
8. van Hanegem, N., et al., Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas*, 2011. 68(2): p. 155-64.
9. Pennant, M.E., et al., Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *Bjog*, 2017. 124(3): p. 404-411.
10. Lu, K.H. and R.R. Broaddus, Endometrial Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383(21): p. 2053-2064.

11. Sweet, M.G., et al., Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*, 2012. 85(1): p. 35-43.
12. Colombo, N., et al., Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: p. vi33-8.
13. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists/British Society for Gynaecological Endoscopy Joint Guideline February 2016. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No: 67.
14. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(4): p. 1006-1026.
15. Gath, D., et al., Psychiatric disorder and gynaecological symptoms in middle aged women: a community survey. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987. 294(6566): p. 213-8.
16. Soliman, P.T., et al., Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 575-80.
17. Wouk, N. and M. Helton, Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*, 2019. 99(7): p. 435-443.
18. Singh, S., et al., Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013. 35(5): p. 473-475.
19. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(1): p. 197-206.
20. Singh, S., et al., No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018. 40(5): p. e391-e415.
21. Welt, C.K., et al., Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(1): p. 105-11.
22. Yoshimura, Y. and A. Barua, Female Reproductive System and Immunology. *Adv Exp Med Biol*, 2017. 1001: p. 33-57.

23. Amin, T.N., et al., Reference ranges for uterine vein dimensions in non-pregnant women with normal pelvic organs. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 54(3): p. 403-411.
24. Gao, H., et al., Uterine dimensions in gravida 0 phase according to age, body mass index, and height in Chinese infertile women. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(34): p. e12068.
25. Ameer, M.A., et al., Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
26. Gasner, A. and P. Aatsha, Physiology, Uterus, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
27. Ferenczy, A. and C. Bergeron, Histology of the human endometrium: from birth to senescence. *Ann N Y Acad Sci*, 1991. 622: p. 6-27.
28. Thiagarajan, D.K., H. Basit, and R. Jeanmonod, Physiology, Menstrual Cycle, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
29. Messinis, I.E., C.I. Messini, and K. Dafopoulos, Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28(6): p. 714-22.
30. Treloar, A.E., et al., Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*, 1967. 12(1 Pt 2): p. 77-126.
31. Allshouse, A., J. Pavlovic, and N. Santoro, Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018. 45(4): p. 613-628.
32. Wang, Y.X., et al., Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *Bmj*, 2020. 371: p. m3464.

33. Lessey, B.A., et al., Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 67(2): p. 334-40.
34. Gebril, M., et al., Uterine Epithelial Progesterone Receptor Governs Uterine Receptivity Through Epithelial Cell Differentiation. *Endocrinology*, 2020. 161(12).
35. Spencer, C.P. and M.I. Whitehead, Endometrial assessment re-visited. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(7): p. 623-32.
36. Pessoa, J.N., et al., Endometrial Assessment: When is it Necessary? *J Clin Med Res*, 2014. 6(1): p. 21-5.
37. Long, W.N., Abnormal Vaginal Bleeding, in *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, H.K. Walker, W.D. Hall, and J.W. Hurst, Editors. 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.: Boston.
38. Telner, D.E. and D. Jakubovicz, Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 2007. 53(1): p. 58-64.
39. Munro, M.G., H.O.D. Critchley, and I.S. Fraser, The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 143(3): p. 393-408.
40. Munro, M.G., Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 3-22.
41. Whitaker, L. and H.O. Critchley, Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. 34: p. 54-65.
42. Clark, T.J. and H. Stevenson, Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 89-104.

43. Lethaby, A., et al., Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. Cd000402.
44. Lieng, M., O. Istre, and E. Qvigstad, Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010. 89(8): p. 992-1002.
45. Vannuccini, S. and F. Petraglia, Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*, 2019. 8.
46. Abbott, J.A., Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 68-81.
47. Lewis, T.D., et al., A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 2414609.
48. Baird, D.D., et al., High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(1): p. 100-7.
49. Donnez, J. and M.M. Dolmans, Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*, 2016. 22(6): p. 665-686.
50. Munro, M.G., H.O. Critchley, and I.S. Fraser, The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 2011. 29(5): p. 391-9.
51. Vilos, G.A., et al., The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015. 37(2): p. 157-178.
52. Wegienka, G., et al., Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*, 2003. 101(3): p. 431-7.
53. Tower, A.M. and G.N. Frishman, Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013. 20(5): p. 562-72.

54. Amant, F., et al., Endometrial cancer. *Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
55. Armstrong, A.J., et al., Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012. 19(5): p. 562-71.
56. Başaranoğlu, S., et al., The Diagnostic Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Hyperplasia. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, 2017. 23(1): p. 37-40.
57. Suarez, A.A., A.S. Felix, and D.E. Cohn, Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*, 2017. 144(2): p. 243-249.
58. Setiawan, V.W., et al., Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*, 2013. 31(20): p. 2607-18.
59. Rasgon, N., The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*, 2004. 24(3): p. 322-34.
60. Gearing, D.P., et al., Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *Embo j*, 1987. 6(13): p. 3995-4002.
61. Bouchard, P., et al., Bleeding profile and endometrial safety of continuous combined regimens 1 mg 17beta-estradiol/trimegestone versus 1 or 2 mg 17beta-estradiol/norethisterone acetate in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 2005. 21(3): p. 142-8.
62. Kandoth, C., et al., Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013. 497(7447): p. 67-73.
63. Baak, J.P., et al., Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol*, 2001. 25(7): p. 930-5.
64. Mutter, G.L., et al., Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol*, 2000. 190(4): p. 462-9.

65. Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29.
66. Singh, N., et al., Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*, 2019. 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): p. S93-s113.
67. Han, G., et al., Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology*, 2014. 64(3): p. 389-98.
68. Cree, I.A., et al., Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*, 2020. 76(1): p. 151-156.
69. Hoffman BL, S.J., Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. , Endometrial Cancer. *Williams Gynecology*. America Birleşik Devletleri: Mc Graw Hill., 2016.
70. Ülker V., D.P., Ayhan A., Endometrium Kanserinin Dünyü, Bugünü, Yarını. . *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecol Obst Special Topics*, 2014. 7(3): p. 1-12.
71. Hertel, J.D., P.C. Huettnner, and J.D. Pfeifer, Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol*, 2014. 33(2): p. 127-34.
72. Fader, A.N., et al., Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*, 2018. 36(20): p. 2044-2051.
73. Huang, C.Y., et al., Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*, 2014. 133(2): p. 221-8.

74. Fadare, O., et al., Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*, 2013. 3(1): p. 70-95.
75. DeLair, D.F., et al., The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*, 2017. 243(2): p. 230-241.
76. Lax, S.F., [New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms]. *Pathologie*, 2016. 37(6): p. 500-511.
77. Suri, V. and A. Arora, Management of Endometrial Cancer: A Review. *Rev Recent Clin Trials*, 2015. 10(4): p. 309-16.
78. Faria, S.C., et al., Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Semin Ultrasound CT MR*, 2019. 40(4): p. 287-294.
79. Huvila, J., et al., Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *J Pathol*, 2021. 253(4): p. 355-365.
80. Ely, J.W., et al., Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med*, 2006. 19(6): p. 590-602.
81. Braun, M.M., E.A. Overbeek-Wager, and R.J. Grumbo, Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*, 2016. 93(6): p. 468-74.
82. Ozer, A., S. Ozer, and M. Kanat-Pektas, Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. 42(5): p. 573-8.
83. Richman, T.S., et al., Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. Work in progress. *Radiology*, 1984. 152(2): p. 507-10.
84. Dishuck, C.F., et al., Advanced Imaging in Female Infertility. *Curr Urol Rep*, 2019. 20(11): p. 77.

85. Maheux-Lacroix, S., et al., Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod*, 2014. 29(5): p. 953-63.
86. Johnson, N., et al., Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003718.
87. Trimble, C.L., et al., Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 1160-75.
88. Demirkiran, F., et al., Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 286(5): p. 1277-82.
89. Marret, H., et al., Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 152(2): p. 133-7.
90. Bacon, J.L., Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017. 44(2): p. 179-193.
91. Will, A.J. and K.E. Sanchack, Endometrial Biopsy, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
92. van Hanegem, N., et al., The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 197: p. 147-55.
93. Narice, B.F., B. Delaney, and J.M. Dickson, Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*, 2018. 19(1): p. 135.
94. Benetti-Pinto, C.L., et al., Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2017. 39(7): p. 358-368.
95. Tsuda, H., et al., Measurement of endometrial thickness in premenopausal women in office gynecology. *Reprod Med Biol*, 2018. 17(1): p. 29-35.

96. Getpook, C. and S. Wattanakumtornkul, Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006. 32(6): p. 588-92.
97. Ozdemir, S., et al., Evaluation of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography and histopathology in premenopausal women with abnormal vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. 282(4): p. 395-9.
98. Park, Y.R., et al., Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*, 2019. 62(6): p. 445-453.
99. Schramm, A., et al., Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*, 2017. 296(2): p. 319-326.
100. Breijer, M.C., et al., Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. 40(6): p. 621-9.
101. Stachowicz, N., et al., Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel)*, 2021. 11(3).
102. Smith, P.P., et al., Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014. 21(5): p. 799-803.
103. Fraser, I.S., et al., The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 2011. 29(5): p. 383-90.
104. Finer, L.B., J. Jerman, and M.L. Kavanaugh, Changes in use of long-acting contraceptive methods in the United States, 2007-2009. *Fertil Steril*, 2012. 98(4): p. 893-7.
105. Andrade, A.T. and E. Pizarro Orchard, Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception*, 1987. 36(1): p. 129-44.

106. Töz, E., et al., Comparison of classic terminology with the FIGO PALM-COEIN system for classification of the underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 133(3): p. 325-8.
107. Singh, P., et al., Expression of ER α and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group. *J Clin Diagn Res*, 2016. 10(8): p. Ec06-9.
108. Mishra, D. and S. Sultan, FIGO's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: A Clinico-histopathological Correlation in Indian Setting. *J Obstet Gynaecol India*, 2017. 67(2): p. 119-125.
109. Jewson, M., P. Purohit, and M.A. Lumsden, Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020. 69: p. 62-73.
110. Bettocchi, S., et al., What does 'diagnostic hysteroscopy' mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003. 15(4): p. 303-8.
111. Moore, J.F. and J. Carugno, Hysteroscopy, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
112. Clarke, M.A., et al., Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol*, 2020. 223(4): p. 549.e1-549.e13.
113. Liao, C., et al., Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*, 2014. 135(1): p. 163-71.
114. Aune, D., et al., Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, 2015. 26(8): p. 1635-48.
115. Wu, Q.J., et al., Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep*, 2015. 5: p. 14243.

116. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(5): p. 748-58.
117. Backman, T., et al., Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *Bjog*, 2000. 107(3): p. 335-9.
118. Cox, M., J. Tripp, and S. Blacksell, Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2002. 28(2): p. 73-7.
119. Washington, D.L., et al., Development of Quality Indicators for the Care of Women with Abnormal Uterine Bleeding by Primary Care Providers in the Veterans Health Administration. *Womens Health Issues*, 2019. 29(2): p. 135-143.
120. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*, 2009. 114(2 Pt 1): p. 409-411.
121. ACOG Committee Opinion No. 426: The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*, 2009. 113(2 Pt 1): p. 462-4.
122. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*, 2018. 131(5): p. e124-e129.
123. Karlsson, B., et al., Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172(5): p. 1488-94.
124. Farquhar, C., et al., A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal

- uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. 82(6): p. 493-504.
125. O'Connell, L.P., et al., Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(5): p. 956-61.
126. Salim, S., et al., Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011. 18(5): p. 569-81.
127. Kılınç H, C.H., Kaya C, Ekin M, Yaşar L., Endometrial Patolojilerin Değerlendirilmesinde Transvajinal Ultrasonografi ile Ofis Histeroskopinin Karşılaştırılması. . *Yeni Tıp Dergisi* 2012. 298(1): p. 23-26.
128. S, T., Anormal uterin kanamalı hastaların transvajinal ultrasonografi ve histereskopi sonuçlarının karşılaştırılması. . *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2015.
129. Alcázar, J.L., et al., Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*, 2018. 46(9): p. 565-570.
130. Shen, D., et al., Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 2014. 9(8): p. e105709.
131. Karageyim Karsidag, A.Y., et al., Transvaginal sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for investigation of focal intrauterine lesions in women with recurrent postmenopausal bleeding after dilatation & curettage. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. 281(4): p. 637-43.
132. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2013. 121(4): p. 891-896.
133. Bitzer, J., et al., Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 2015. 70(2): p. 115-30.

134. Shubham, D. and A.S. Kawthalkar, Critical evaluation of the PALM-COEIN classification system among women with abnormal uterine bleeding in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018. 141(2): p. 217-221.



EKLER

Ek 1. Veri Toplama Formu

