



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 2015-2016
YILLARINDA ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YAPILAN
HASTALARIN SONOGRAFİK BULGULARININ VE
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ REPRODÜKTİF VE
MENOPOZAL YAŞ GRUPLARINA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR SITKI ÖZBİLGEÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2017



T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 2015-2016
YILLARINDA ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YAPILAN
HASTALARIN SONOGRAFİK BULGULARININ VE
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ REPRODÜKTİF VE
MENOPOZAL YAŞ GRUPLARINA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR SITKI ÖZBİLGEÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. AŞKI ELLİBEŞ KAYA

DÜZCE-2017

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm değerli hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Aşkı Ellibeş Kaya'ya ve Yrd.Doç.Dr. Alper Başbuğ'a teşekkür ederim.

Yaşamını evlatlarına adanmış olan rahmetli babam Mehmet İlhan Özbilgeç'i saygıyla anıyorum. Hayatımın her döneminde en büyük destekçim olan canım annem Fatma Özbilgeç'e, bir kardeşten çok daha öte en iyi dostum olan kardeşim Ali Özbilgeç'e , hayat arkadaşım biricik eşim Mehtap Özbilgeç'e ve güzel çocuklarım Mehmet İlhan, Orhan ve Ayhan Özbilgeç'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sıtkı Özbilgeç

15 Haziran 2017

ÖZET

Düzce Üniversitesi Hastanesi jinekoloji polikliniğine, 2015-2017 yılları arasında başvuran ve EMB yapılan hastaların demografik verileri, endometrial biyopsi endikasyonları, histopatolojik tanı sonuçları ve bu sonuçları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi.

EMB, endometriumun değerlendirilmesi için güvenli ve uygun maliyetli bir tanı yöntemidir. EMB genellikle perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın nedenini araştırmak ve endometrial kanseri ekarte etmek için kullanılır. Endometrial kanser, en sık görülen invaziv jinekolojik malignitedir; Endometrial hiperplazi bu kanserin bir öncüsü olabilir. Endometrial hiperplazi veya kanser için risk faktörleri olan kadınlarda EMB yapılabilir. Yaptığımız bu çalışmada, değişik nedenlerle kliniğimize başvuran, çeşitli yaş gruplarından hastaların EMB tiplerinin histopatolojik sonuçlarını sunmayı ve bu sonuçları yaş gruplarına, semptomlarına ve TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlıklarına göre karşılaştırmayı amaçladık.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde Ocak 2015 - Ocak 2017 yılları arasında endometrial örnekleme yapılan 493 hastadan 60'ı çalışmaya kabul edilme kriterlerini taşımadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya kabul edilen 433 hastanın, 231'inin premenopozal, 202'sinin postmenopozal dönemde olduğu saptanarak bu şekilde gruplandırılmıştır. Hastaların demografik verileri, aldıkları medikal tedaviler, yapılan EMB yöntemleri ve elde edilen histopatolojik sonuçlar retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Premenopozal hastalar arasında en sık görülen endometrial patoloji % 22,1'lik görülme sıklığı ile endometrial polip olmuştur. Premenopozal dönemdeki hasta grubunda endometrial karsinoma rastlanmamıştır. Premenopoz ve

postmenopozal hastaların ortalama endometrial kalınlıklarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,728$).

Postmenopozal dönemdeki hastalara yapılan EMB sonucunda en sık izlenen histopatolojik tanı % 32 görülme sıklığı ile endometrial polip olmuştur. Endometrium kanseri görülme sıklığı ise % 5 olarak tespit edilmiştir . Endometrium karsinomu teşhisi konulan hastalarda TvUSG ile ölçülen endometrium kalınlıklarının artmış olduğu izlenmiştir. Endometrium kanseri görülme sıklığının arttığı endometrial kalınlık cut-off değeri ise 8,5 mm olarak saptanmıştır.

Kanama düzensizliği ile başvuran hastalarda, endometrial hiperplazi ve kanseri tespitinde kullanılacak, hastanın demografik özelliklerini, muayene bulgularını, TvUSG değerlendirmesini de içine alan ve sonuçta EMB ile tanı konulmasını sağlayan jinekolojik bir yaklaşımın geliştirilmesi amaçlanmalıdır.

ABSTRACT

Demographic data, endometrial biopsy indications, histopathological diagnosis results and factors affecting these outcomes of the EMB patients who applied to Düzce University Hospital gynecology polyclinic between 2015-2017.

EMB is a safe and cost-effective diagnostic method for the evaluation of endometrium. EMB is usually used to investigate the cause of abnormal uterine bleeding in perimenopausal and postmenopausal women and to exclude endometrial cancer. Endometrial cancer is the most common invasive gynecologic malignancy; Endometrial hyperplasia may be a precursor to this cancer. EMB can be made to the women with risk factors for endometrial hyperplasia or cancer. In this study, we aimed to present histopathologic results of EMB types of patients from various age groups who applied to our clinic for different reasons and compare these results according to age groups, symptoms and endometrial thickness measured by TvUSG.

60 out of 493 patients who underwent endometrial sampling between January 2015 and January 2017 in Düzce University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department were excluded because they did not meet the criteria for admission to the study. Of the 433 patients admitted to the study, 231 were classified as premenopausal and 202 were classified as postmenopausal. Demographic data, medical treatments, EMB methods and obtained histopathological results were retrospectively analyzed.

The most common endometrial pathology among premenopausal patients was endometrial polyps with a prevalence rate of 22.1%. Endometrial carcinoma was not seen in the premenopausal patient group. Mean endometrial thickness of premenopausal and postmenopausal patients was not significantly different ($p = 0,728$).

The most frequent histopathological diagnosis in the postmenopausal period EMB was with 32% of the endometrial polyps. The incidence of endometrium cancer was 5%. Patients diagnosed with endometrial carcinoma were observed to have increased endometrium thickness measured by TvUSG. The increased endometrial thickness cut-off value of endometrium cancers was 8.5 mm.

The aim of the study is to develop a gynecological approach that includes diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in patients presenting with hemorrhagic irregularity, which includes demographic characteristics, examination findings, TvUSG evaluation and ultimately diagnosis of EMB.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Menstrüel Siklusun Süresi ve Fazları	4
2.2 Menstrüel Siklus Sırasında Endometriumdaki Histolojik Değişiklikler	9
2.3 Anormal Uterin Kanamalar	18
2.4 Postmenopozal Kanama	25
2.5 Malign-Premalign Hastalıklar İçin Endometriumun Değerlendirilmesi	31
2.6 Endometrial Örnekleme Prosedürleri	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

FSH:	Folikül stimüle edici hormon
LH:	Lüteinizan hormon
EMB:	Endometrial biyopsi
HRT:	Hormon replasman tedavisi
PCOS:	Polikistik over sendromu
AUK:	Anormal uterin kanama
D&C:	Dilatasyon ve küretaj
TvUSG:	Transvajinal ultrasonografi
SİS:	Salininfüzyon sonografisi
H/S:	Histeroskopi
Dx H/S:	Diagnostik (tanısal) histeroskopi
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti
ACOG:	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Premenopozal ve postmenopozal hastaların demografik verileri	56
Tablo 2. Premenopozal ve postmenopozal hastaların endometrium kalınlıkları.....	56
Tablo 3. Menopoz durumuna göre ilaç kullanım oranları	57
Tablo 4. Histopatolojik sonuçların menopoz durumuna göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 5. Yaş dağılımlarına göre endometrial kalınlık ortalamaları.....	62
Tablo 6. Premenopoz ve Postmenopozal Hastalarda Endometrial Patolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları.....	62
Tablo 7. Premenopozal ve Postmenopozal Hastalarda Endometrial Patolojilerin ve Endometrial Kalınlık Ortalamalarının yaş dağılımına göre incelenmesi	63
Tablo 8. Semptom Tiplerinin Menopoz Durumuna Göre Dağılımı.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Menopoz durumlarına göre hastaların dağılımları.....55

Şekil 2. İlaç kullanım oranlarının pie-chart grafiğe dökümü 60

Şekil 3. Postmenopozal hasta grubunun endometrial kalınlık sınır değerinin ROC eğrisi..... 61



1.GİRİŞ

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

Endometrial biyopsi (EMB), endometriumun değerlendirilmesi için güvenli ve uygun maliyetli bir tanı yöntemidir. EMB, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamayı (AUK) araştırmak ve endometrial kanseri ekarte etmek için en sık kullanılan yöntemdir. Endometrial kanser, en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometrial hiperplazi ise endometrial kanserin bir öncüsü olabilir. Endometrial hiperplazi veya kanser için risk faktörleri olan kadınlarda AUK varlığında EMB yapılmalıdır [3].

EMB, hiperplazi veya kanseri teşhis etmek için yeterince hassas olmasına rağmen, endometrial polipler veya endometrium atrofi mevcut olduğunda yanlış negatif sonuç verebilir. EMB için yanlış negatiflik oranı % 5 ila % 15 arasındadır. Anormal uterin kanamayı değerlendirmek için EMB tercih edilen başlangıç prosedürü olmaya devam ederken günümüzde diğer prosedürlerle birlikte daha sık kullanılmaktadır. H/S, endometrial kalınlık için transvaginal ultrasonografi (TvUSG) ve sonohisterografi (Salin infüzyon sonografisi, SİS) EMB ile kombine edilebilir veya uygun hastalarda EMB yerine yapılabilir. Ancak EMB maliyet, etkinliği ve ayakta tedavi ortamında kolaylıkla bulunabilmesi nedeniyle çeşitli jinekolojik koşullar için önemli bir tanı aracı olmaya devam etmektedir [3].

Postmenopozal kanama varlığında, gereken inceleme yapılarak, malignite olasılığı mutlaka ekarte edilmelidir [4]. Anormal uterin kanaması olan veya postmenopozal kanaması olan hastalarda non invaziv bir prosedür olarak rutin kullanıma giren ultrasonografik değerlendirme başlangıç inceleme olarak

yapılmalıdır [5]. TvUSG anormal vajinal kanaması olan, gebe olmayan kadınların tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Postmenopozal kanamalı kadınlarda ultrasonografi, endometrial kanser riski açısından hastaları kategorize etmek için kullanılır ve ultrasonografi muayenesinin sonucu, ileri tanı yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır [6]. Premenopozal dönemdeki AUK'si olan kadınlarda da ilk aşamada tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Premenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın en sık görülen nedenleri; disfonksiyonel uterin kanama, enfeksiyonlar ve kontraseptif yöntemlere bağlı problemlerdir. Bu durumlarda organik patolojiler ekarte edildikten sonra, detaylı anamnez ve genital muayene tanıda önemli rol oynamaktadır. Premenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın ultrasonografi ile tanı konulabilen organik nedenleri endometrial polipler, submüköz myomlar, endometrial kanserler, leiomyosarkomlar, endometrial hiperplazi ve adenomyozistir. Endometrial kanser ise premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre nadirdir [7].

Postmenopozal kanamalı kadınların yaklaşık % 10' unda endometrium kanseri olmasına rağmen % 50'sinden çoğunda endometrium patolojisi olmayabilir [8]. Postmenopozal kanamalı, endometrium kanseri riski yüksek kadınlar ile düşük riskli kadınlar arasında ayırım yapmak için TvUSG muayenesini ve endometrium kalınlığının ölçülmesini destekleyen güçlü bilimsel kanıtlar bulunmaktadır. Postmenopozal kanamalı bir kadında , ultrasonografi ile endometrial kalınlık 4 mm veya daha düşük ölçüldüğünde endometrium kanseri bulma riski düşüktür. Postmenopozal kanamalı yaklaşık 6000 kadını içeren bir metaanalizde, bu riskin hormon replasman tedavisi alan 100 kadından yaklaşık 1'inde, hormon replasman tedavisi almayan 1000 kadından yaklaşık 1'inde olduğu tahmin edilmiştir [8]. Postmenopozal kanamalı endometrial kalınlığı 4 mm veya daha düşük olan kadınlarda histolojik bir tanı elde etmek için endometrial örnekleme yapıp yapılmaması tartışmalıdır [8, 9, 10]. Bu hastalarda endometrial kanseri ekarte edebilmek için 3 mm'lik cut-off değerini kullanmanın daha güvenli olacağını söyleyen yayınlar mevcutken [11], 4 mm'lik cut-off klinik uygulamada hakim olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, jinekoloji polikliniğine değişik nedenlerle başvuran, değişik yaş gruplarındaki hastalara yapılan endometrial örnekleme sonuçlarını değerlendirmek ve bunları menopoş durumuna, semptomlarına, epidemiyolojik özelliklerine, eşlik eden jinekolojik ve sistemik hastalıklarına ve TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlıklarına göre karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Normal adet döngüsü, yüz binlerce primordiyal oositin oluşan bir havuzdan tek bir olgun oositin salınmasına yol açan uyarıcı ve inhibe edici etkilerin sıkı bir şekilde koordine edilmiş bir döngüsüdür. Hâlâ tanımlanma aşamasında olan hormonlar, parakrin ve otokrin faktörler de dahil olmak üzere, bu sürecin düzenlenmesine çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır [12].

2.1 Menstrüel Siklusun Süresi ve Fazları

Menstrüasyonun gerçekleştiği gün, menstrüel siklusun ilk gününü (gün 1) temsil etmektedir. Siklus daha sonra foliküler ve luteal olmak üzere iki aşamaya ayrılır:

- Foliküler faz, menstrüasyonun başlangıcı ile başlar ve lüteinizan hormon (LH) pikinden önceki gün sona erer.
- Luteal faz, LH pikinin olduğu gün başlar ve bir sonraki menstrüasyonun başlangıcında sona erer.

Ortalama yetişkin menstrüel siklusu, foliküler fazda yaklaşık 14-21 gün ve luteal fazda 14 gün olmak üzere toplamda 28-35 gün sürmektedir [13,14]. 20-40 yaş arasındaki kadınlar arasında siklus değişkenliği göreceli olarak azdır. Buna kıyasla, menarştan sonraki ilk beş- yedi yıllar arasında ve menopozdan önceki 10 yıl boyunca menstrüel siklus değişkenliği daha fazladır [13]. Genel olarak menstrüel siklus uzunluğu, yaklaşık 25-30 yaş arasında doruğa ulaşır ve sonra 40 yaşlarındaki kadınlarda siklus süreleri kısalmaktadır. Menstrüel aralıktaki değişiklikler öncelikle foliküler fazdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır; buna karşılık, luteal faz nispeten sabit kalmaktadır [15].

2.1.1 Erken foliküler faz

Erken foliküler faz, overin hormonal olarak en az aktif olduğu zamana denk gelmektedir. Bu da, düşük serum estradiol ve progesteron konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Östradiol, progesteron ve muhtemelen inhibin A'nın negatif feedback etkilerinden kurtulunması, geç luteal/erken foliküler fazda GnRH pulsatil salınımında

frekans artışına ve serum FSH konsantrasyonunda yaklaşık % 30' luk bir artışa neden olmaktadır [16]. FSH sekresyonundaki bu küçük artış, gelişmekte olan foliküllerin, bir sonraki kohortunun gerçekleşmesi için gereklidir. Bu foliküllerden bir tanesi, o döngüde dominant ve sonrasında ovulatuar folikül haline gelecektir [17-19].

Gelişmeye aday foliküllerin oluşturduğu folikül havuzu tarafından salgılanan serum inhibin B konsantrasyonu maksimumdur ve siklusun bu döneminde FSH yükselmesini bastırmada rol oynayabilir [20]. Bu dönemde LH puls frekans salınımında düzenli bir artış olmaktadır. Geç luteal fazda dört saatte bir, erken foliküler fazda her 90 dakikada bir salınım olmaktadır [21].

Erken foliküler faz aynı zamanda benzersiz bir nöroendokrin fenomen ile ilişkilidir. Bu dönemde uyku sırasında LH pulsaları yavaşlamakta veya durmaktadır. Bu durum menstrüel siklusun diğer zamanlarında görülmez. Bunun nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir [22].

Serum AMH değeri, over rezervinin potansiyel bir markeri olarak kullanılmaktadır. Küçük antral foliküller tarafından salgılanır ve toplam antral follikül sayısı ile korelasyon göstermektedir. Menstrüel siklus boyunca serum AMH değişkenliği minimal görünmektedir [23].

Overler ve endometriumdaki değişiklikler: Overin ultrasonografi ile incelenmesinde, bir önceki siklustan kalan korpus luteum dışında, overin erken foliküler fazda sessiz olduğu gösterilmiştir. Endometrium, menstrüasyon dönemlerinde nispeten belirsizdir ve daha sonra mens bittikten sonra ince bir çizgi haline gelmektedir. Erken foliküler fazda 3 ila 8 mm çapında küçük folliküllerin görülmesi normaldir [22].

2.1.2 Mid-foliküler faz

Erken folliküler fazda folikül FSH salgısının ılımlı bir şekilde artması, folikülojenez ve östradiol üretimini yavaş yavaş uyarır ve bu döngü, seçilen foliküllerin kohortunun progresif büyümesine yol açmaktadır. Birkaç follikül antral evreye kadar büyüdükçe, bu foliküllerin granülosa hücreleri hipertrofiye uğramakta ve bölünmektedir. Aromatazın FSH salınımını uyarmasıyla ve granülosa hücrelerinden gelen inhibin aracılığıyla serum östradiol konsantrasyonlarında artış meydana gelmektedir [22].

Östradiol üretimindeki artış, hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback etki göstermektedir. Bu durum, serum FSH ve LH konsantrasyonlarında azalmaya, LH puls amplitüdünde düşmeye neden olmaktadır. Buna karşılık, GnRH puls üretici, LH puls frekansını 60 dakikada bir olacak şekilde hafifçe hızlandırmaktadır (erken foliküler fazda 90 dakikada bir). GnRH uyarımının, progesteronun önceki luteal fazdan negatif feedback etkilerinin devam etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir [22].

Overler ve endometriumdaki değişiklikler: Menstrüasyonun başlangıcından yaklaşık yedi gün sonra, ovaryen ultrasonografide birkaç adet 9 ila 10 mm antral follikül görülmektedir. Artan serum östradiol konsantrasyonları, bez sayısında bir artışa ve ultrasonda "trilaminer" modelin gelişmesi ile birlikte daha kalınlaşan endometriuma neden olmaktadır [24].

2.1.3 Geç foliküler faz

Östradiol ve inhibin A'nın serum konsantrasyonları, büyümekte olan follikülden salınmaya bağlı olarak ovülasyondan önceki hafta boyunca günlük olarak artmaktadır. Östradiolün ve muhtemelen overden salınan diğer hormonların negatif feedback etkileri nedeniyle, serum FSH ve LH konsantrasyonları düşmektedir. Dominant follikül seçildiğinde, FSH overde LH reseptörlerini indükler ve insülin

benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi intrauterin büyüme faktörlerinin overden salgısını arttırmaktadır [22].

Overler, endometrium ve servikal mukustaki değişiklikler: Geç foliküler evrede tek bir dominant folikül seçilirken, büyüyen follikül kohort grubunun gelişimi durmakta ve atreziye uğramaktadırlar. Dominant folikül, 20-26 mm olgun bir büyüklüğe ulaşılan kadar günde yaklaşık 2 mm büyümektedir [22].

Artan serum östradiol konsantrasyonları endometriumun kademeli olarak kalınlaşmasına ve servikal mukusun miktar ve elastikiyetinde (Spinn barkeit testi) artışa neden olmaktadır. Birçok kadın bu değişimi mukus karakterinden algılayabilmektedir. Menstrüel siklus sırasındaki servikal mukus örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar, müsin proteini MUC5B'de geç foliküler fazdaki fazlalığın, spermelerin uterusu geçişinde önemli olabileceğini göstermektedir [25].

2.1.4 Luteal faz: Siklus ortası LH piki ve ovülasyon

Serum östradiol konsantrasyonları, ovülasyondan yaklaşık bir gün önce zirveye ulaşana kadar artmaya devam etmektedir. Sonra, eşsiz bir nöroendokrin fenomen olan siklus ortası LH piki gerçekleşmektedir [26]. Bu artış, ovarian hormonların (östradiol ve progesteron gibi) LH üzerindeki negatif feed-back etkisinin, ani bir pozitif feed-back etkiye dönüşmesini temsil etmektedir. Bu, serum LH konsantrasyonlarında 10 kat artışa ve FSH konsantrasyonunda daha düşük bir artışa neden olmaktadır. Östrojen ve progesteronun yanı sıra diğer over kökenli faktörler de LH pikine katkıda bulunmaktadır. Çünkü erken foliküler fazdan mid-foliküler faza kadar kadınlara dışardan östrojen ve progestin verilerek, siklus ortasındakine benzer konsantrasyonlar elde edilip, LH piki oluşturulamamaktadır [27].

Bu dönemde, saatte bir olmak üzere, LH pulslarının sıklığı devam etmekle birlikte, LH pulslarının amplitüdü önemli ölçüde artmaktadır. LH'nin salınımının negatiften pozitif feedback'e geçişi tam olarak anlaşılamamıştır. Pitüiter GnRH

reseptörlerinin sayısındaki artış katkıda bulunabilir, ancak muhtemelen hipofize giren GnRH miktarı değişiklik göstermemektedir [28].

Over ve endometriumdaki değişiklikler: LH piki overde önemli değişiklikler başlatmaktadır. Dominant folikül içindeki oosit, ilk mayotik bölünmeyi tamamlamaktadır. Buna ek olarak ovülasyon işlemi için gerekli plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinlerin lokal sekresyonu artmaktadır [29,30]. Oosit, LH dalgalanmasından yaklaşık 36 saat sonra over yüzeyindeki follikülden salınmaktadır. Daha sonra fallop tüpünden uterin boşluğa doğru ilerlemektedir. LH dalgalanmasının, foliküler rüptür ve oosit salınımı ile yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, kadınlarda ovulasyon zamanını tahmin etmek için serum veya idrar LH ölçümleri kullanılabilmektedir [22].

Oosit salınmadan önce, onu çevreleyen granüloza hücrelerinde luteinizasyon başlamakta ve progesteron üretilmektedir. Progesteron GnRH puls üreticini yavaşlatmaktadır. LH salınım frekansı azalmakta ve sonuçta LH piki sona ermektedir [22].

Kademeli olarak artan serum progesteron konsantrasyonları, mitozların kesilmesine ve bezlerin organize olmalarına neden olarak endometriumda önemli değişikliklere neden olmaktadır [31]. Bu değişiklikler ovülasyondan hemen sonra ultrasonografide görülebilmektedir. Trilaminer görüntü kaybolmakta ve endometrium uniform bir şekilde parlaklaşmaktadır [24].

2.1.5 Orta-Geç luteal faz

Korpus luteumdan progesteron salınımı [32], orta ve geç luteal fazda progesteron konsantrasyonlarının giderek artması ile sonuçlanmaktadır. Bu, LH salınımını dört saatte bir olacak kadar azaltmaktadır. Progesteron salınımı, bu yavaş LH pulslarından hemen sonra ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, luteal faz sırasında serum progesteron konsantrasyonlarında önemli farklılıklar olabilmektedir [33]. İnhibin A ayrıca korpus luteum tarafından üretilmekte ve orta luteal fazda yüksek

inhibin A serum konsantrasyonları izlenmektedir. Inhibin B sekresyonu luteal fazda hemen hemen hiç olmamaktadır. Serum leptin konsantrasyonları luteal fazda en yüksek seviyede izlenmektedir [34].

Geç luteal fazda, fertilizasyon gerçekleşmezse, LH salınımında azalma olmaktadır. Bu, korpus luteum tarafından progesteron ve östradiol üretiminde kademeli bir düşüşe neden olmaktadır. Bununla birlikte, eğer oosit fertilize olursa, ovülasyondan birkaç gün sonra endometriuma implante olmaktadır. Erken embriyo bHCG üreterek, korpus luteumu desteklemekte ve progesteron üretimi devam etmektedir [22].

Endometriumdaki değişiklikler: Çözülmekte olan korpus luteumdan östradiol ve progesteron salınımındaki azalma, LH pikinden yaklaşık 14 gün sonra, endometrial kan kaynağının kaybı, endometrial parçalanma ve menstrüasyonun başlamasıyla sonuçlanmaktadır. Menstrüasyonun, menstrüel siklusta görülen hormonal olayların kesin olmayan göreceli bir belirtici olduğu bilinmektedir. Endometrial parçalanmanın başlangıcı ile luteal fazdaki serum hormon konsantrasyonlarında yaşanan düşüş arasındaki ilişki, kişiler arasında değişkenlik göstermektedir[16].

2.2 Menstrüel Siklus Sırasında Endometriumdaki Histolojik Değişiklikler

Endometrium dokusundaki glandüler, vasküler ve stromal yapılarda bazı özel anatomik ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır ve bu değişikliklerden elde edilen bilgilerle menstrüel fizyolojinin detayları ortaya çıkarılmıştır [35-37].

Endometriumdaki bu değişiklikler 5 ayrı grupta toplanabilir.

- 1-Menstrüel endometrium
- 2-Proliferatif faz
- 3-Sekresyon fazı
- 4-İmplantasyona hazırlanma
- 5-Endometrial yıkım fazı

Tüm endometrial gelişim ve gerilemenin belli bir düzen içinde ilerleyen olaylar zinciri olduğu bilinmektedir. Reprodüktif dönemdeki bir kadın bu döngüyü yaklaşık 400 defa yaşamaktadır [38].

Endometrium morfolojik olarak iki kısımda incelenmektedir. Üstteki 2/3'lük kısım fonksiyonel, alttaki 1/3'lük kısım bazal tabaka olarak adlandırılmaktadır. Blastokis fonksiyonel tabakaya implante olmaktadır. Proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon bu tabakada olmaktadır. Bazal tabaka ise menstrüasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlamaktadır [38].

2.2.1 Menstrüel Endometrium

Endometrium, menstrüel siklusun diğer fazlarına kıyasla, menstrüasyon döneminde daha ince izlenmektedir. Aynı zamanda yoğun bir dokuya sahip olduğu bilinmektedir. Endometriumun bazal bileşenleri stabildir ve fonksiyonel değildir. Spongioz tabaka ise değişkendir. Menstrüasyon esnasında spongiyoz tabakadaki glandüler yapılar yıkılır, damar ve stromada parçalanma oluşmaktadır. Nekroz, beyaz küre infiltrasyonu ve kırmızı küre interstisyel diapedezi olmaktadır. Menstrüel endometrium proliferatif ve sekretuar fazları birbirine bağlayan geçici bir evredir. Bunun yoğunluğu, boyutunun kısalığının tamamen deskuamasyona bağlı olmadığını vurgulamaktadır. Stromal dokunun kollapsı, endometriumun incelmeye katkıda bulunmaktadır [38].

Endometriumun fonksiyonel kısmının 2/3'si menstrüasyon sırasında dökülebilmektedir. Doku kaybının hızlı ya da yavaş olması, kanamanın süresini ve miktarını belirlemektedir [38].

Menstrüel siklusun ikinci veya üçüncü gününe kadar bazal tabakanın DNA sentezi olan alanları tamamen soyulmaktadır. Bazal tabakada yer alan ve menstrüasyonda dökülüp bir kısmı kalan bez atıklarından yeni yüzey epiteli gelişmektedir [39].

Hızlı yeniden epitelleşme yüzey epitelindeki proliferasyonu takip etmektedir. Alttaki fibroblastlar epitelyal onarımı desteklemektedirler. Yüzey epiteli kompakt bir yapı olan stromal fibroblast tabakasının üzerinden göç etmektedir. Stromal tabaka gelişme ve migrasyon için otokrin/parakrin etmenlere katkıda bulunmaktadır. Onarım evresinde hormon düzeyi en alt seviyede izlenmektedir. Bu yüzden cevap hormonal etkiden çok tahribata bağlı olmaktadır. Östrojen reseptörleri bazal tabakada yoğun bulunmaktadır. Onarım hızlı bir şekilde gelişmektedir. Siklusun 4. gününe kadar uterus boşluğunun 2/3'den daha fazlası yeni epitle kaplanmaktadır [39]. Siklusun 5-6. gününe kadar tüm kavite yeniden epitelize olmakta ve stromal gelişme başlamaktadır.

2.2.2 Proliferatif faz

Ovarian folikül gelişimi ve bu foliküllerden salınan östrojen, endometriumu proliferet etmektedir. Steroidal etki sonucu endometrium gelişmesi ve rekonstrüksiyonu olmaktadır. Glandüler yapılar başlangıçta ince, tübülerdir ve alçak kolumnar epitel ile döşeli olarak izlenmektedirler. Mitozun belirgin hale gelmesiyle pseudostrafikasyon gelişmektedir. Bez epiteli perifere ilerlemekte ve glandüler segmentlerin birbirine bağlanmasını sağlamaktadır. Endometriyal kaviteye bakan yüzde epitelyal bütünlük elde edilmektedir. Stromal komponent, ödem meydana gelmesiyle yoğun sellüler menstrüel durumdan gevşek sinsityal bir duruma geçmektedir. Stroma içinde seyreden spiral damarlar, dallanma göstermeden epitel bağlayıcı membranın altına kadar ilerlemektedir. Burada gevşek kapiller bir ağ oluşturmaktadırlar. Siklusun 8-10. günlerinde tüm doku bileşenleri proliferet olmakta, tepe noktasında endometriumda maksimum östrojen reseptör konsantrasyonuna ulaşmaktadır [40]. Blastokistin implante olacağı uterusun üst 2/3 kısmında artan mitoz, nükleer DNA ve stoplazmik RNA sentezi ile proliferasyon belirgin hale gelmektedir. Ovulasyondan önce siklus ortasında, intranükleer östrojen ve progesteron reseptör konsantrasyonları tepe noktasına ulaşmaktadır.

Proliferatif fazda endometrial kalınlık ortalama 0.5 mm'den 3,5-5 mm'e kadar çıkmaktadır. Prolifere olan esas kısım fonksiyonel tabakadır. Östrojene bağlı

gelişen restorasyonun yanısıra iyon, su, aminoasit tutulması da, dokuların yeniden gelişmesinde rol almaktadır. Menstrüel kollapstan sonra endometrial yükseklik artışında stromal dokudaki rejenerasyon etkili olsa da, temel element stromanın yeniden şişmesidir [38].

Siklusun 7. ve 8. gününde siliogenez başlamaktadır. Östrojenin dominant olduğu fazda ana bulgu, silier ve mikrovillus hücrelerde artmadır [39]. Hiperplaziye uğramış endometriumda, hiperöstrojenizme abartılı olarak yanıt verilmektedir. Endometriumda, kemik iliğinden köken alan lenfositler ve makrofajlar stroma içinde yaygın olarak bulunmaktadır [38].

2.2.3 Sekresyon Fazı

Postovulatuvar dönemde endometrium hem östrojene hem de progesterona karşı duyarlı hale gelmektedir. Preovulatuvar dönemdeki devamlı östrojen varlığına rağmen endometrial kalınlık 5-6 mm şeklinde sabit kalmaktadır. Epitel proliferasyonu post ovulatuvar 3. günde durmaktadır [41]. Bu durumu sağlayanın progesteron olduğu düşünülmektedir.

Glandüler ve spiral damarlardaki kıvrılmanın nedeni, stromal elemanlar büyümeye devam ederken endometrial yüksekliğin sabit kalmasıdır. Ovulasyondan sonraki 7. günde glandüler hücrelerin içinde sekresyon olmakta ve vakuoller, hücre içinden hücreler arası boşluğa ilerlemektedirler. Glandlarda testere dişi görünümü adı verilen görüntü oluşmaktadır. Bunun nedeni kıvrımlı olan gland lümeninin gerilmesi ve hücre yüzeyinde fragmentasyon olmasıdır. Stromal yapıda ödem artmaktadır. Spiral damarlar sarmal bir hale gelmektedir [38].

Endometriumda, ovulasyon sonrası siklusun 17-18. gününde ilk histolojik bulgu, çekirdeğin altında stoplazma içindeki bez epitelde glikojen vakuollerinin oluşmasıdır. Glandüler hücrelerde dev mitokondriler ve ‘nükleolar kanal sistemi’ görülmektedir. Bu kanal sisteminin progesterona bağlı olarak nükleer membranın içe

katlanmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Yapısal değişiklikleri takiben glikoprotein ve peptidlerin endometrial kaviteye aktif sekresyonu başlamaktadır. Bu sekresyona plazmanın transüdayonu da katılmaktadır. Epitel etrafında yapılmış bağlayıcı proteinlerle birlikte dolaşımdan alınan immunglobulinler kaviteye verilmektedir. Gonadotropin zirvesinden 7 gün sonra tam blastokistin implante olacağı an sekresyonda, tepe noktaya ulaşılmaktadır [38].

2.2.4 İmplantasyon Fazı

Siklusun 21-27. günleri arası yani ovulasyon sonrası 7-13. günlerde endometriumda önemli değişiklikler olmaktadır. Başlangıçta sekretuar glandlar belirgindir. Ovulasyon sonrası 13. günde, endometriumda üç farklı bölge izlenmektedir. Bunlar bazal, spongios ve kompakt tabakadır [38].

Endometrial stromada, implantasyonun gerçekleşeceği siklusun 21-22. günlerinde ödem izlenmektedir. Ödemin sebebi prostoglandinlerdir. Prostoglandinler kapiller permeabilitede artışa neden olmaktadır. Prostoglandin sentez sistemi arteriol endotelinde ve myometrial tabakada bulunmaktadır. Vasküler duvarda seks steroidleri için reseptörler vardır. Siklusun 22. gününde spiral arter endotelinde mitoz başlamaktadır. Buna bağlı olarak gelişen vasküler proliferasyon spiral arterlerin kıvrımlaşmasına neden olmaktadır [38].

Siklusun 26-27. günlerinde ektravaze olan lökositler endometrial stromayı infiltre etmektedirler. Bu lökositlerin çoğunluğunu makrofaj ve natural killer hücreleri oluşturmaktadır. Bu hücreler endometrial yıkım ve menstrüasyonda fonksiyon görmektedirler [38].

Luteal fazda progesteron etkisi ile desidualizasyon başlamaktadır. Siklusun 22-23. günlerinde predesidual hücreler kan damarlarını çevreleyecek şekilde oluşturmaktadır. Desidual hücrelerin menstrüasyon ve endometrial hemostazda çok önemli role sahip oldukları bilinmektedir [41-42].

2.2.5 Endometrial Yıkım Fazı

Menstrüasyondan 3 gün önce, siklusun 25. gününde fonksiyonel endometrial tabakanın üstünde kompakt tabaka oluşmaktadır. Fertilizasyonun gerçekleşmemesi durumunda östrojen ve progesteron salgılayan korpus luteum fonksiyonunu kaybetmektedir [38].

Düşen östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak endometriumda vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonucunda menstrüasyon olmaktadır [43-44]. İlk önce endometrial doku yüksekliğini azaltan, spiral arteriollerde vazomotor olaylar gelişmektedir. Önce vazodilatasyon arkasından ritmik vazokonstriksiyon olmaktadır. Endometrium soluk bir renk almaktadır. Bunun sonucunda endometrial iskemi ve staz gelişmektedir. Ekstravaze olan lökositler stromayı infiltre etmektedirler. Arterioller vazomotor değişiklikler sonrası eritrositler damar dışına, interstisyuma geçmektedirler. Yüzeyel damarlarda trombin-trombosit tıkaçları oluşmaktadır. PGF2 α ve PGE2 seviyesi menstrüasyon döneminde en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Prostoglandinlere ilaveten, stromal desidüadan sentezlenen endotelin-1 menstrüasyon sırasındaki vazokonstriksiyon ve myometrial kontraksiyondan sorumlu tutulmaktadır [38].

Endometriumun fonksiyonel tabakası ve kapiller ağ, enzimatik yıkıma uğramaktadır. Enzimatik aktivite sonucu prostoglandin salınımı, eritrositlerin ekstravaze olması, vasküler tromboz ve doku nekrozuna sebep olmaktadır. Bu olay bir çeşit sitokin aracılı apoptozdur [45]. Endometrial epitel hücrelerinin arasındaki bağlantıyı sağlayan ve hücre içinde catenin'lere bağlı olan cadherin isimli transmembran proteinler çözünmesidir. [46]

Endometrial doku yıkımında matriks metalloproteinazları önemli rol oynamaktadır. Bu enzimler, ekstrasellüler matriks ve kollajen, jelatin, fibronektin ve lamininden oluşan bazal membran yapıtaşlarını parçalamaktadırlar [47,48]. Metalloproteinazlar kollajenaz, jelatinaz, stromelizinlerden oluşmaktadır. Metalloproteinazlar seks steroidlerine cevap olarak menstrüel paterne uygun olarak

sentezlenmektedirler. Endometriumun büyüme ve şekillenmesi için, endometrial stromal hücrelerde geç sekretuar ve erken menstrüel dönemde eksprese olmaktadır [49]. Endometrial hücrelerde, progesteronun çekilmesiyle beraber matriks metalloproteinazların sekresyonu artmaktadır. Hücre membranları ve ekstraselüler matriks yıkılmaktadır [50-52]. Erken gebelik döneminde progesteron salınımı metalloproteinaz aktivitesini baskılamakta ve transforme edici büyüme faktör-beta ile desidua korunmaktadır [53]. Gebelik oluşmadığı zaman proliferatif fazda artan östrojen, metalloproteinaz aktivitesini baskılamaktadır [38].

TIMP adı verilen spesifik doku inhibitörleri metalloproteinaz aktivitesini baskılamaktadır [54]. İmplantasyonun başarılı olabilmesi için metalloproteinazlar ile TIMP arasındaki denge çok önemlidir. Progesteronun çekilmesi, özellikle iskemi gibi vasküler olaylardan bağımsız olarak, sitokin aracılı endometrial yıkıma neden olmaktadır [45]. Anormal veya normal kanama sırasında endometriumda aktive olan genlerden biri TGF- β ailesindendir [55].

Menstrüasyonda tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α) isimli sitokin önemli bir rol oynamaktadır [45]. TNF- α apoptotik sinyalleri ileten bir transmembran proteinidir, sekresyonu menstrüasyonda en yüksek düzeylere ulaşmaktadır, endometrial proliferasyonu inhibe etmekte ve apoptozu indüklemektedir. TNF- α cadherin-catenin-aktin kompleksini yok ederek hücreler arası bağın çözünmesini sağlamaktadır. Hem endometrial hücrelere hem de vasküler epitele zarar vermektedir. Endometrial stromada, progesteronun çekilmesine bağlı olarak vasküler endotel büyüme faktörü reseptör konsantrasyonunda artış olmaktadır [56]. Vasküler endotelial büyüme faktörü matriks metalloproteinazlarını artırarak menstrüel kanamada rol almaktadır.

Stromal ve epitelyal hücrelerde, progesteron etkisi ile Sp ailesinden proteinler aracılığıyla, doku faktörü ,plazminojen aktivatör inhibitör 1, IGF bağlayan protein 1, uteroglobin ve uteroferrin aktive olmaktadır [38]. Pıhtılaşma mekanizmasında rol alan doku faktörü hemostazı sağlamaktadır. Endometrial epitel hücrelerinden

salgılanan küçük bir protein olan uteroglobulinin, progestinlere bağlanarak immunsupresyonda rolü olabileceği düşünülmektedir [57].

Diapedeze bağlı gelişen ekstrasvazasyon ve yüzeysel damarlardaki yırtılma interstisyel kanamaya neden olmaktadır. Endometrial bazal membrandaki iskemi ve zayıflama, parçalanma ve kanama olarak sonuçlanmaktadır [38]. Damar içinde oluşan trombin platelet tıkaçları, dökülen yüzeyde, kan kaybını sınırlamaktadırlar. Endometriumdaki artan PGF2 α ve PGE2 seviyesi, vazokonstriksiyon ve miyometrial kontraksiyona neden olmaktadır. Stromal desidual hücrelerden salgılanan Endotelin-1 vazokonstrüktör etki göstermektedir [38].

Trombosit sayısındaki azalma ve yetersiz hemostatik tıkaç oluşumu kan kaybını artırmaktadır. Pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonu menstrüel kanamayı etkilemektedir. Plazminojenin aktifleşip plazmine dönüşmesiyle fibrinoliz gerçekleşmektedir. Fibrinoliz işleminde dengeyi doku faktörü, plazminojen aktivatör ve inhibitörleri gerçekleştirmektedir. Faktör 7'ye bağlanan doku faktörü koagülasyonu uyarmaktadır. Desidualizasyonla birlikte gerçekleşen, doku faktörü ve plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 ekspresyonu kanama miktarını belirlemektedir [58,59]. Fibrinoliz ve proteolitik aktivite PAI-1 tarafından düzenlenmektedir [60].

Spiral arterlerin vazokonstriksiyonu da kanamayı azaltır. Progesteron çekilmesine cevap olarak, spiral arterler etrafında bulunan perivasküler hücreler ve miyofibroblastlar tarafından prostoglandin ve sitokin salgılanmaktadır . Bu maddelerin salgılanımı siklik vazokonstriksiyon ve vazoditasyon sağlamaktadır. Ayrıca metalloproteinazların önemli kaynağı olan lökositlerin endometriumun içine girmesi sağlanmaktadır [38]. Menstrüel kanama bozukluklarının bir nedeni de perivasküler hücrelerin büyüme ve fonksiyon düzensizliğidir.



Doku düzensizliğinin artması ile endometrium büzülür ve spiral arterioller tıkanıklık gelişmektedir. Hücrelerde gelişen nekroz ve damarlardaki yırtılmalarla birlikte gelişen iskemik yıkım menstrüel atımı artırmaktadır. Spongios tabakanın stroması zayıf ve ödemli bir hal almaktadır. Stromal tabaka, bazal tabaka ile arasında bulunan doğal ayrılma bölgesinden ayrılıp deskuame olmakta ve yıkılmaktadır. Meydana gelen menstrüel endometriumun yüksekliği azdır ve soluk görünümlüdür. Endometrial yükseklik 13 saat içinde 4 mm'den 1,25 mm'ye inmektedir [36]. Uzamış vazokonstriksiyon, doku yıkımı, vasküler staz ve östrojenin sağladığı iyileşmenin kombine etkisi ile menstrüel kanama durmaktadır. Myometrial kasılmalar postpartum kanamanın durmasında etkiliyken menstrüel kanamada etkisizdir. Menstrüel kanamada hemostazı sağlayan ekstrasvaze olan kanla beraber bazal endometriumda oluşan trombindir. Trombin, fibrin oluşumunu, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu ve anjiogenezi sağlamaktadır [38].

Menstrüasyon esnasında bazal endometrium değişmemekte ve onarım bu tabakadan olmaktadır. Bazal endometriumu koruyan üzerindeki müsinöz tabakadır.

Bu müsinöz tabaka menstrüel sıvıdaki litik sızıntılardan, glandüler ve stromal hücrelerden salgılanan karbonhidrat ürünlerinden oluşmaktadır [61].

2.2.6 Normal Menstrüasyon

Kanama başladıktan sonraki 24 saat içinde , menstrüel atıkların yarısı atılmaktadır. Otolize uğramış fonksiyonel tabaka, iltihabi eksuda, eritrositler ve plazmin gibi proteolitik enzimler, menstrüel sıvıyı oluştırmaktadırlar. Uterusun boşalmasını hızlandıran, yüksek fibrinolitik aktiviteye bağlı gelişen doku ve fibrin likefaksiyonudur. Hızlı akıma bağlı pıhtılaşma gelişebilmektedir [38].

2.3 Anormal Uterin Kanamalar

Anormal uterin kanamalar reproduktif çağdaki kadınların en sık doktora başvuru nedenidir. Anovulatuar veya disfonksiyonel uterin kanamalar olabileceği gibi pelvik patolojilere bağlı olarak ta anormal uterin kanamalar g r lebilmektedir [62].

2.3.1 Uterusun damarlanması

Uterus, arteria iliaca internanın dalı olan iki adet uterin arter tarafından beslenmektedir. Uterus distalinde uterin arter, vajinal ve arkuat arterlere ayrılacak olan asendan dallara bölünmektedir. Arkuat arterler uterin kavite içinde birbirlerine paralel ilerleyerek karşılıklı anastomoz yapmakta ve kavite çevresinde vasküler bir halka oluştırmaktadırlar. Arteria arkuatalardan merkezden uzaklaşan tarzda çıkan dallara arteria radiata denmektedir. Bu dallar endometrial boşluğa dik olarak ilerlemekte ve miyometriumu beslemektedirler. Bu arterler endometriumu girdiği zaman arteria bazalis adını alan küçük dallara ayrılmakta, laterale doğru ilerlemekte ve bazal tabakayı beslemektedirler. Hormonlar bazal arterler üzerinde etkili değillerdir. Endometriumun fonksiyonel tabakasını besleyen arteria spiralisler, arteria radialislerin endometrium yüzeyine doğru kıvrılarak ilerlemesiyle oluşmaktadır. Hormonal etki spiral arterler üzerinde çok belirgindir. Spiral arterler arasında anastomozlar yoktur. Bu yüzden fonksiyonel tabaka vasküler değişikliklere karşı çok

duyarlıdır. Spiral arterlerden köken alan kapillerler endometrial gland ve stromal dokuyu beslemektedirler. Kapillerler venöz pleksuslara, oradan myometrial arkuat venlere ve son olarak da vena uterinaya drene olmaktadır. Endometriumun tekrarlanan gelişme ve dökülmesi bu özgün vasküler yapı sayesinde olmaktadır [62].

2.3.2 Terminoloji

Anormal menstrüel kanama paternlerini tarif etmek için çok sayıda terim kullanılmaktadır.

Amenore: Mensin olmaması

Oligomenore: Seyrek mensler, >35 günden daha fazla aralıklarla olan

Polimenore: Sık mensler, >24 günden daha sık olan

Metroraji: Düzensiz aralıklarla olan mensler

Menoraji veya hipermenore: Anormal olarak uzun ve ağır mensler, >7 günden fazla süren veya >80 ml'den fazla kan kaybına yol açan [62].

Bu terimler oldukça yaygın bir şekilde kabul edilmiş olsalar da, bu terimler her zaman doğru bir şekilde kullanılmaz veya anlaşılamazlar. Bu nedenle düzenlenen uluslararası bir konferansta reproduktif çağdaki menstrüel kanamanın temel özellikleri tarif edilmiştir [63,64].

2.3.3 AUK nedenlerinin PALM-COEİN sınıflandırması

Bir çok AUK olgusunda altta yatan muhtemel nedenleri belirlemek için standart uygulama, ayrıntılı bir anamnez alınmasını ve gerekli teşhis araçlarının uygun bir şekilde kullanılmasını içermektedir. AUK'nın altında yatan etyolojileri için kapsamlı fakat esnek bir sınıflandırma sistemi, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu Menstrüel Hastalıklar Komitesi (FIGO MDC) tarafından geliştirilmiştir [65].

Sınıflandırma sistemi PALM-COEİN: Polip, adenomyozis, leiomyoma, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovulatuvar işlev bozukluğu, endometrium

disfonksiyonu, iyatrojenik ve "başka şekilde sınıflandırılmamış" kısaltmalarına göre düzenlenen dokuz temel kategoriye ayrılmaktadır. Genel olarak, PALM grubunun bileşenleri, görüntüleme teknikleri ve/veya histopatoloji ile görsel olarak ölçülebilen yapısal patolojilerdir. COEI grubu ise görüntüleme ve histopatoloji ile tanımlanmayan, yapısal olmayan patolojileri içermektedir [66].

Kategoriler, alt sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmak üzere tasarlanmıştır. Herhangi bir hasta, AUK'ye neden olabilecek ya da katkıda bulunabilecek bir ya da birden çok patoloji sahip olabilmektedir. Adenomyozis, leiomyomalar ve endoservikal ya da endometriyal polipler gibi tanımlanabilir patolojiler sıklıkla asemptomatik olabilmektedir.

Önceki terminoloji ile ilgili olarak, FIGO MDC, "disfonksiyonel uterin kanama" teriminin sıklıkla kapsadığı teşhislerin, tanımlanabilir üç başlık altında sınıflandırılmasını önermektedir [65].

1.Sistemik hemostaz bozuklukları (koagülopatiler) (AUK-K)

2.Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O) Genellikle, hipotalamik-pituiter-ovaryan eksen üzerindeki disfonksiyona bağlı gelişmektedir.

3.Primer endometrium kökenli bozukluklar (AUK-E) Esas olarak menstruasyonda kaybedilen kan hacminin düzenlenmesinden sorumlu moleküler ve hücresel mekanizmalardan kaynaklanan bozuklukları içermektedir. Klamidyal endometrit gibi diğer endometrial hastalıklar da bu gruba dahil edilebilmektedir [66].

2.3.3.1 Polipler (AUK-P)

Polipler, endometrial boşluk ve servikal kanaldaki lokalize epitelyal tümörlerdir. FIGO, polip tanısı konulmasında histopatolojik olarak kanıtlanın ya da kanıtlanmasın, histerosonografi ve / veya H/S ile görüntülemeyi esas olarak kabul etmektedir [66].

Bazen polipoid endometrium olarak nitelenen durum bu sınıflamaya dahil edilmemektedir. Klinisyenin veya klinik araştırmacının takdirine bağlı olarak, poliplerin boyutu, sayısı ve yeri dokümanite edilebilmektedir. Endometrial ve endoservikal poliplerin sınıflandırılması için bir alt sınıflandırma sistemi düşünülmektedir [65].

2.3.3.2 Adenomyozis (AUK-A)

Adenomyozis, miyometriumda endometrium tipi bezlerin ve stromanın varlığı olup ve geleneksel olarak histopatolojik tanı gerektirmektedir. Bununla birlikte, adenomyozisin klinik olarak teşhisi için TvUSG veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilmektedir [66].

Adenomyozisin AUK'nin oluşumunda oynadığı rol tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı araştırmacılar çok az bir rolü olduğu kanaatindeyken [67,68] diğer bazı araştırmacılar ise ağır menstrüel kanama ve dismenore semptomlarını gösteren adenomyozisli bir popülasyon tanımlamaktadırlar [69-71]. Polip ve myomlarda olduğu gibi, adenomyozis için de görüntüleme ve histopatolojik tanı yöntemlerini içeren, kendi alt sınıflandırma sistemi planlanmaktadır [65,72].

2.3.3.3 Leiomyomlar (AUK-L)

Uterusun leiomyomaları (miyom veya uterin fibroid olarak da adlandırılırlar) düz kasların benign neoplazmlarıdır. Pelvik muayene ile leiomyom tanısı konulabilirken, daha doğru bir tanı için pelvik görüntüleme gerekmektedir. Bu görüntüler, klinik duruma bağlı olarak genellikle iki boyutlu veya üç boyutlu ultrason kullanılarak veya MRI ile elde edilebilmektedir [66].

FIGO MDC, uterin leiomyomalar için birincil, ikincil ve üçüncül sınıflandırma sistemleri tanımlamıştır.

Primer sınıflandırma, yer, sayı ve boyut dikkate alınmaksızın sadece bir veya daha fazla leiomyomun varlığını veya yokluğunu yansıtmaktadır. Bu, sonografik muayene ile belirlenmektedir [66].

İkincil sistemde, klinisyen miyomların endometriumla olan ilişkisini tanımlamalıdır. Endometriyal boşluğa komşu olan myomlara submüköz(SM) myomlar denmektedir. Bu tür myomların diğer lokalizasyonlardaki myomlardan ayrımı yapılmalıdır. Çünkü SM myomlar sıklıkla AUK'ye neden olmaktadır. İntramural yerleşimli myomlar da AUK'ye neden olabilmektedirler [73]. SM leiomyoma tanısı, histerosonografi veya H/S kullanılarak yapılmalıdır.

Üçüncül sınıflandırma sistemi endometrium ve / veya serozayla olan ilişkilerine göre tüm myomları kapsamaktadır. Bu sisteme servikal myomlar ve uterusdan ayrılmış gibi görünen, genellikle "parazit" olarak tanımlanan myomlar da dahil edilmektedir. Parazitik myomların vaskülarizasyonu uterus dışı kaynaklardan gelmektedir [65,74]. Bu sistem, infertilite cerrahisinde, myomların çıkarılmasında en uygun yöntemin (H/S, laparaskopi ya da laparotomi) belirlenmesinde özellikle önemlidir.

Bir leiomyoma hem endometrium hem de serozayı tutarsa veya bozarsa, önce SM kategorisine sınıflandırılmaktadır. Daha sonra subserozal bölgeye ayrılır ve bu iki sayı bir tire ile ayrılmaktadır [66].

2.3.3.4 Malignite ve hiperplazi (AUK-M)

Sitolojik atipili endometrial hiperplazi, karsinom ve endometrial stromal sarkomlar genellikle transservikal endometrial örnekleme ile teşhis edilen, endometriumun epitelyal neoplazmlarıdır. Buna ek olarak bazı leiomyosarkoma vakaları da endometrial örnekleme ile teşhis edilebilmektedir. Ancak tekniğin sensitivitesinin, epitelyal neoplazilerden çok daha düşük olduğu bilinmektedir [66].

Reprodüktif dönemdeki AUK'li kadınların endometriyal örnekleme atipik endometrial hiperplaziyi veya endometrium kanserini belirlediğinde, birey AUK-M'ye sahip olarak kategorize edilmektedir. Daha sonra uygun Dünya Sağlık Örgütü sistemi veya FIGO kanser sınıflandırma sistemi kullanılarak histolojiye dayalı alt sınıflandırmaya tabi tutulmaktadır [65,75,76].

2.3.3.5 Koagülopati (AUK-C)

Koagülopati terimi, sistemik hemostaz bozuklukları spektrumunu kapsamaktadır. Bu gibi bozukluklar, ağır menstrüel kanama semptomu olan kadınların yüzde 24'ünde tanımlanabilir ve en yaygın olarak ta von Willebrand hastalığı'na bağlı olarak görülmektedir [65,77-80].

Bu hastalara yaklaşımda, pıhtılaşma bozuklukları semptomları veya risk faktörlerini değerlendiren ayrıntılı bir anamnez alınması gerekmektedir. Tanı laboratuvar testleri ile konmaktadır [66].

2.3.3.6 Ovulatuvar disfonksiyon (AUK-O)

Ovulatuvar disfonksiyon, anovulasyon ve düzensiz ovulasyonun görüldüğü, özellikle geç reprodüktif dönemdeki lutel faz dışı olaylar yaşayan kadınlarda izlenmektedir [81]. Bir luteal faz dışı olay, bir follikülün erkenden olgunlaşmasıyla meydana gelmektedir. Yüksek düzeyde dolaşan estradiol düzeyleri ve artmış menstrüel hacim ile sonuçlanmaktadır. Ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlar tipik olarak düzensiz kanama ve kanama miktarında değişkenlik yaşamaktadırlar. Bazı durumlarda ağır menstrüel kanama görülebilmektedir [65].

Bir kadına ovulatuvar disfonksiyon tanısı koyabilmek için, popülasyonun %5-95'i temel alınarak, son bir yıl içinde yedi günden daha fazla değişen bir menstrüel sıklusa sahip olması gerekmektedir [66].

Ovulatuvar disfonksiyon, psikolojik stres, kilo kaybı veya artışı, aşırı egzersiz, dopamin metabolizmasını etkileyen ilaçlar veya hipotalamus-hipofiz-over eksenini

etkileyen endokrin bir bozukluk, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve PCOS ile ilişkili olabilmektedir. Ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlar, laboratuvar testlerinin dahil edildiği bir klinik değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar [66].

Anovulasyon, 24 ila 38 günlük normal bir uzunluğa sahip sikluslarda da görülebilmektedir. Tüm yaşlarda, düzenli siklusları olan kadınlarda bile anovülasyon insidensinin yüksek olduğunu gösteren veriler mevcuttur [82]. Bu nedenle, infertil hastalarda ,şüphe edilen luteal fazda, progesteron ölçümü gibi diğer ovulatuvar parametreler değerlendirilmelidir.

2.3.3.7 Endometrial nedenler(AUK-E)

Öngörülebilir ve periyodik menstrüel döngüye sahip, normal ovulatuvar fonksiyonu olan AUK'li bir kadında, özellikle ağır menstrüel kanama ve intermenstrüel kanama semptomu var ve bu durumu açıklayabilecek başka bir sebep yok ise, bu hasta AUK-E olarak sınıflandırılmaktadır [65]. Çoğu zaman, bu kanamanın nedeni primer endometrial bir bozukluktur.

Eğer semptom ağır menstrüel kanama ise, hasta lokal endometrial hemostazı düzenleyen birincil bir mekanizma bozukluğuna sahip olabilmektedir [83-87] Günümüzde, bu bozuklukların tespiti için mevcut testler olmadığı için, reproduktif çağıdaki AUK-E tanısı, AUK'nin diğer etyolojik nedenleri dışlandıktan sonra konmaktadır. Klinisyen, AUK-E'nin, ağır menstrüel kanama semptomuna katkıda bulunma olasılığının az olması nedeniyle, adenomyoz leiomyomalar gibi durumlarda dahi bulunabileceğini göz önünde bulundurmalıdır. Chlamydia trochamitis gibi enfeksiyöz ajanlara bağlı gelişen endometrit AUK-E'ye neden olabilmektedir [88].

2.3.3.8 İyatrojenik nedenler(AUK-I)

AUK-İ kategorisi tıbbi cihazlarla, özellikle intrauterin kontrasepsiyon sistemleri veya farmasötik terapi nedeniyle oluşan AUK'yi içermektedir. AUK-I'ya neden olabilecek ilaçlar şunlardır:

- 1.Gonadal steroidler (östrojenler, progestinler, androjenler vb.)
- 2.Gonadal steroidle ilişkili tedavi (gonadotropin releasing hormon analogları, aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modölatörleri, selektif progesteron reseptör modölatörleri vb.)
- 3.Antikoagölanlar
- 4.Ovulasyon bozukluklarına katkıda bulunan sistemik ajanlar, örneğin dopamin metabolizmasına müdahale eden veya hiperprolaktinemiye neden olanlar

İntrauterin cihazlar: Bu cihazlarla ilgili kanama bozuklukları AUK-I olarak kaydedilmektedir. Bu tür sistemler inert olabilmekte, sıklıkla bakır ve plastik kompozitlerdir ya da lokal progesteron salan bir sistem biçiminde olmaktadır [66].

2.3.3.9 Başka şekilde sınıflandırılmayan nedenler(AUK-N)

AUK'ye katkıda bulunabilecek veya AUK'ye neden olabilecek ek nedenler olabilmektedir. Bu nedenler kötü tanımlanmış, yetersiz incelenmiş ve / veya çok nadir izlenmektedirler. Topluca, şu an ya da gelecekte keşfedilecek olan bu nedenler, “Başka şekilde sınıflandırılmamış” AUK-N kategorisine yerleştirilmiştir [65]. Alt segment sezaryen insizyonuna sekonder gelişen bir uterin istmosel [89] ve arteriovenöz malformasyon [90] bu nedenlere örnek verilebilir. Bu nedenlerle ilgili daha fazla kanıt elde edildiğinde, bunlar için ayrı bir kategori tahsis edilebilir veya FIGO terminoloji sisteminde mevcut kategorilerden birine yerleştirilebilirler.

2.4 Postmenopozal Kanama

Postmenopozal kanama (PMK), menopozda olan bir kadında gelişen herhangi bir uterin kanamaya atıfta bulunmaktadır (sıklık postmenopozal hormon tedavisi alan kadınlarda meydana gelen beklenen sıklık kanama haricinde). Jinekoloji polikliniğine yapılan başvuruların yaklaşık yüzde 5'ini oluşturmaktadır [91].

Beklenmedik uterin kanama şikayeti olan postmenopozal kadınların tümü, endometrium karsinomu için değerlendirilmelidir. Çünkü potansiyel olarak bu kanamaların, yaklaşık yüzde 10'u (risk faktörlerine bağlı olarak yüzde 1-25)

endometrial karsinoma bağlı gelişmektedir [92]. Bununla birlikte, bu kadınlarda kanamanın en yaygın nedeni vajinal mukoza veya endometriumun atrofisidir [93]. Erken menopoz yıllarında, endometrial hiperplazi, polipler ve submukozal miyomlar da sık görülen etyolojik nedenlerdir [94]

2.4.1 İnsidans

Vajinal kanama, menopoz sonrası kadınların yaklaşık yüzde 4 ila 11'inde görülmektedir [95-98]. Kanama insidansı, menopozdan bu yana geçen zamanla ilişkili görünmektedir ve kanama olasılığı zamanla azalmaktadır. 271 postmenopozal kadının günlük kayıt doldurmasının istendiği bir çalışmada, tahmini kanama insidansı, menopozdan sonraki ilk 12 aylık dönemde 409/1000 kadın yılı iken, menopozdan 3 yıl sonraki dönemde 42/1000 kadın yılı olarak bulunmuştur [95].

2.4.2 Etiyoloji

Genital bölgede görülen anormal kanamalar genellikle intrauterin bir kaynaktan kaynaklanır, ancak serviks, vajina, vulva veya fallop tüplerinden kaynaklanabilmekte veya over patolojisi ile ilişkili olabilmektedir. Kanamanın menşei, üretra, mesane, anüs / rektum / bağırsak veya perineum gibi jinekolojik olmayan yerleri de içerebilmektedir. Servikal stenoz uterus boşluğundan kan akışını engelleyebilmekte, hematometraya neden olabilmektedir [99].

Postmenopozal kadınlarda, kanamanın ayırıcı tanısı premenopozal kadınlardaki anormal kanama için olan ayırıcı tanıdan daha az kapsamlıdır. Çünkü premenopozal kadınlarda anovulasyon da kanamaya neden olmaktadır. 1220 vaginal kanaması olan kadınla yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınların % 7'sinde ve perimenopozal kadınların % 1'de kanser teşhis edilmiştir [100]. Postmenopozal dönemdeki 454 (% 37) olguda, karsinom (% 6,6), atipik hiperplazi (% 0,2), atipisiz hiperplazi (% 2,0), polip (% 37,7), myom (% 6,2), proliferatif / sekretuar endometrium (% 14,5), hipotrofi / atrofi (% 30,8) izlenmiştir. İki çalışma, adjuvan tedavi uygulanmadan önce jinekolojik olarak asemptomatik olan meme kanserli

postmenopozal hastaları, arka plandaki endometrial patoloji prevelansı açısından değerlendirmiştir. Her iki çalışma da, bu grupta bir endometrial patoloji olması riskinin yüzde 17 ila 18 olduğunu bildirmiştir [101,102]. Bu hastalarda, semptomatik kadınlarda olduğu gibi, en sık karşılaşılan patoloji atrofi ve polip olarak tespit edilmiştir.

2.4.2.1 Atrofi

Hipoöstrojenizm endometrium ve vajinada atrofiye neden olmaktadır. Uterusta, çökmüş, atrofik endometrial yüzeyler, intrakaviter sürtünmeyi önlemek için az miktarda sıvı içermekte veya hiç sıvı içermemektedir [103]. Bu, yüzey epitelinin mikro erezyonlarına ve ardından hafif kanama veya lekelenmeyle sonuçlanan kronik inflamatuvar reaksiyona (kronik endometritis) yol açmaktadır.

Atrofinin klasik vajinal bulguları, solgun, kuru vajinal epitel içermektedir. Görünüm rugaların kaybolmasına bağlı pürüzsüz ve parlaktır. İltihap varsa, ek bulgular olarak, yamalı eritem, peteşi, incelmış epitelyum yoluyla görünen kan damarları, frajilleşme, kanama ve akıntı izlenebilmektedir [99].

2.4.2.2 Kanser

Postmenopozal vajinal kanaması olan kadınların yaklaşık yüzde 5-10'unda endometrium kanseri görülmektedir [92,104-108]. Uterin kanama nedeni olarak kanser insidansı, artan yaşla birlikte artmaktadır ve endometriumun adenokarsinoması, 45 yaş üzerindeki kadınlarda en sık görülen genital kanserdir.

Anormal uterin kanaması olan post veya perimenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini tahmin etmek için, tek başına klinik öyküde kullanılan bir model, diabetes mellitusu olan 70 yaş üstü nullipar kadınların kompleks hiperplazi veya endometriyal kanser riskinin % 87 oranında olduğunu ortaya koyarken, bu özellikleri taşımayan kadınlarda riskin % 3 olduğunu bulmuştur [109].

Uterin sarkomlar, tüm uterus tümörlerinin % 3-5'ini oluşturmakta ve postmenopozal kanamayla ortaya çıkabilmektedirler. Bu kanserler, endometrium stroması (endometrial stromal sarkom) veya miyometriumdaki kaynaklanmaktadır. İyi huylu leiomyomlara benzeyebilirler. EMB sonucu normal olabilmekte, kesin teşhis için histerektomi yapılması gerekmektedir [99].

Fallop tüpü veya over kanseri postmenopozal uterin kanamaya neden olabilmektedir. Servikal ve vajinal kanserler tipik olarak vajinal kanama ile birlikte görülmektedir. Vulvar kanser, ilerleyene kadar kanamayla ilişkili değildir [99].

Koryokarsinoma, menopozdaki kadınlarda nadir bir uterin kanama nedeni olarak izlenmektedir [110,111].

2.4.2.3 Polip

Polipler, benign endometrial büyümelerdir. Perimenopozal ve erken postmenopozal uterin kanamaların sık görülen nedenlerindendir ve etyolojisi bilinmemektedir. Poliplerin büyümeleri, östrojen tedavisi veya tamoksifen ile uyarılabilmektedir [99].

2.4.2.4 Postmenopozal hormon tedavisi

Östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınların çoğunda vaginal kanama gelişmektedir; bu kanamanın görülme sıklığı kullanılan rejime bağlı olmaktadır [99].

2.4.2.5 Endometrial hiperplazi

Endometrial hiperplazi klinikte uterin kanama olarak ortaya çıkabilmektedir. Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği olduğu bilinmektedir. Bu dönemde endometrial hiperplazi görülmesi anormaldir ve bu durum bir açıklama gerektirmektedir. Over veya adrenal tümörlerden endojen östrojen üretimi veya ekzojen östrojen tedavisi olası sebeplerdir. Obez kadınlar ayrıca , androstenedionun

estrona dönüştürülmesi ve androjenlerin östradiole aromatize olmalarından ötürü yüksek seviyede endojen östrojenlere sahiptirler ve her ikisi de periferel adipoz dokuda ortaya çıkmaktadır [99].

2.4.2.6 Myoma uteri

Leiomyoma uteri (fibroid) kadınlarda en sık pelvik tümörlerdir. Postmenapozal kadınlarda prevalans, premenopozal kadınların onda biridir ve menopozdaki kadınlarda uterin kanama nedeni olarak potansiyel, ancak nadir bir durumdur [112]. Postmenopozal kadınlarda, uterin sarkom tanısı, belirtileri olan uterin leiomyomlarda düşünölmelidir; sarkom insidansı bu grupta daha yüksek olarak izlenmektedir.

2.4.2.7 Adenomyozis

Adenomyoz, endometrial bezlerin myometriumun içine infiltre olduğu, uterusun benign histolojik bir bulgusudur. Reprodüktif dönemde ağrıya ve menorajiye neden olabilmektedir. Tanıda, ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntöleme ile şüphelenilebilmekte, ancak sadece histerektomiye takiben patolojik değerlendirme ile doğrulanabilmektedir [113]. Postmenopozal hormon tedavisinin yokluğunda menopoz sonrasında semptomatik adenomyozis meydana gelmemektedir.

2.4.2.8 Komşu organlardaki hastalıklar

Divertikülit gibi komşu organların iltihabı bazen kadın üst genital bölgesinde bir enflamasyona neden olabilmektedir. Rüptüre olmuş sigmoid divertikül, uterusu fistüliize olabilir ve uterus kanaması, akıntı ve endometrit şeklinde belirti verebilmektedir [99].

Üretra hastalığı (örn, üretrit), mesane (örn, kanser veya idrar yolu enfeksiyonu) ve bağırsak (örn, enflamatuvar barsak hastalığı veya hemoroid)

kanamalara neden olabilmekte ve bu da genital kanala bağı kanamayla karıştırılabilmektedir. Açık bir genital sistem etyolojisi bulunmayan kanamalı hastalarda, bu bozukluklar göz önüne alınmalı ve değerlendirilmelidir. Travmadan sonra, özellikle de osteoporozlu postmenopozal bir kadında, genital kanama olduğunda, kırığı ekarte etmek için pelvisten bir radyografi düşünölmelidir [99].

2.4.2.9 Radyoterapi sonrası

Vajinal kanama, radyasyon terapisinden sonra geç dönemde görölebilmektedir [114]. Obliteratif endarterit ve vasköler yaşlanma ve arterioskleroza bağı daralma, radyasyona maruz kalan dokuların devaskölarizasyonuna yol açmaktadır. Doku nekrozu internal organ perforasyonuna, doku kaymalarına ve kanamaya neden olmaktadır. Hemorajik sistit ve proktit önemli kan kaybına yol açabilmektedir. Vajinal doku nekrozu, kontrol edilemeyen kanama ve ağrıya neden olabilmektedir [99].

2.4.2.10 Antikoagölan tedavisi

Antikoagölan kullanımı uterin kanamaya neden olabilmektedir [99].

2.4.2.11 Bitkisel ve diyet takviyeleri

Yüksek dozlarda soya ve diğör fito östrojenleri, endometriyal dokunun stimölasyonu ile ilişkili olabilmektedir [115]. Bir seri, soya ile polip ve leiomyoma büyümesi ilişkisini bildirmektedir [116]. Soyaya karşı plasebo verilen, 376 postmenopozal kadının randomize edildiğı bir çalışma, beş yıllık süre sonunda endometriyal hiperplazide belirgin bir artış olduğunu göstermektedir [117].

2.4.2.12 Enfeksiyon

Endometrit, postmenopozal kanamaların nadir bir sebebidir. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde endometrial tüberküloz postmenopozal kanama olarak ortaya çıkabilmektedir [118-120].

2.5 Malign veya Premalign Hastalıklar İçin Endometriumun Değerlendirilmesi

Endometriumun değerlendirilmesi, endometrium kanserinden şüphelenilen kadınların veya premalign bir endometrial lezyonun tanısal değerlendirmesinde anahtar bileşendir. Endometrial örnekleme prosedürü, anormal uterin kanaması olan, endometrial hiperplazi veya karsinom olasılığı olan kadınların tanısal değerlendirilmesinde altın standarttır [121].

2.5.1 İnvaziv metodlar

2.5.1.1 Endometrial Biyopsi (EMB)

Ofis temelli EMB için yeni ekipman ve teknikler geliştirilmiştir. Bunun sonucunda ofis EMB, ameliyathanede yapılan diagnostik dilatasyon ve küretaj(D&C) uygulamasının yerini almıştır [122]. Ofis EMBnin avantajları şunlardır:

- 1-Hiç ya da minimal servikal dilatasyona ihtiyaç duyulmaktadır.
- 2-Hiç ya da lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaktadır.
- 3-Prosedürü ofis şartlarında uygulamak, ameliyathane şartlarında uygulamaya göre daha ucuz olduğu bilinmektedir [121].

Ofis biyopsi aletleri ile alınan ve D&C ile alınan endometrial örneklerin histopatolojisi arasında mükemmel bir korelasyon vardır [123-125]. Bununla birlikte, endometriumun % 50'sinden azı örneklendiğinde malignite gözden kaçabilmektedir. Bazı sınırlamalara rağmen, sayısız çalışma endometriumun biyopsi teknikleriyle yeterince örneklendiğini göstermektedir [121].

7914 kadını içeren 39 çalışmanın bir meta-analizinde, D & C, H/S ve / veya histerektomi ile elde edilen histopatoloji sonuçları ile endometrial örnekleme sonuçları karşılaştırılmıştır [126]. Bu analizin önemli bulguları:

1-Pipelle, endometrial kanseri ve atipik hiperplaziyi diğer tüm örnekleme cihazlarına göre daha hassas bulmaktadır.

2-Pipelle ile postmenapozal kadınlarda endometrial kanser tanısı için duyarlılık % 99,6, premenopozal kadınlarda % 91 olarak bulunmuştur. Atipik endometrial hiperplazi tanısı için duyarlılık % 81 olarak bulunmuştur.

3- Endometrial karsinom tanısı için tüm endometrial biyopsi cihazlarının spesifitesi % 98 ila % 100 olarak bulunmuştur.

4- Hastaların % 5'ten azında örneklem yetersiz veya hiç elde edilememiştir.

Bir başka meta-analiz, ayaktan endometrial biyopsinin endometrium kanseri tanısında doğruluğunu değerlendirmiştir . Post test endometrium kanseri pozitifliği oranı, pozitif test sonrası % 82 (% 95 GA,% 60-93) ve negatif bir testten sonra % 0,9 (% 95 GA, % 0,4-2,4) olarak bulunmuştur. Bu analizde, örneklerin % 15'i (945'ün 138'i) yetersiz bulunmuş (değerlendirme için numune yoktu veya yetersiz doku vardı) ve bu hastalardan birinde daha sonra bir kanser vakası bulunmuştur [127].

Çoklu çalışmalarda, tüm örnekleme cihazlarının, patoloji fokal olmaktan ziyade küresel olduğunda daha iyi performans gösterdiği kanıtlanmıştır. Örnek olarak, hastalık hacminin önemi, histerektomi öncesinde pipelle ile biyopsiye tabi tutulmuş, bilinen kanseri olan 65 hastayı içeren bir çalışmada gösterilmiştir [128]. Endometrial örneklemenin, endometriumun en az yarısı hastalığın etkisinde kaldığında en güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Yalnızca beş hastada ise endometrium polibinde tümör bulunmuştur.

Bu nedenle benign bir EMB sonrası AUK devam ederse ek endometrial değerlendirme yapılmalıdır [129]. Benign endometrial histoloji, atrofi (hormonal etki yokluğu), proliferatif endometrium (östrojen etkisi), sekretuar endometrium (progestin etkisi), düzensiz veya senkronize olmayan endometrium (endometriumun karşılanmamış östrojene ikincil olarak düzensiz dökülmesi) ve endometriti

içermektedir. EMB ile tanı konulamadığında ve yüksek bir kanser şüphesi mevcut ise daha fazla endometrial değerlendirme yapılmalıdır [130]. Tanısal olmayan biyopsiler, polip, myom, endometrial kanser veya uterusun örneklenmemiş bir alanını işgal eden diğer lezyonlarla ilişkili olabilmektedir. Ek endometrial değerlendirme, tekrarlayan EMB veya D&C H/S ile TvUSG kombinasyonunu içerebilmektedir.

EMB patolojik tanı için yeterli doku sağlamazsa, klinik açıdan daha ileri yönetimin belirlenmesi gerekmektedir. Kadın postmenopozal ise ve kanama persiste etmiyorsa TvUSG önerilmekte; ince bir endometrial çizgi en çok atrofi ile uyumlu olup ve daha ileri invaziv çalışma gerektirmemektedir. Menopoza geçiş döneminde veya postmenapozal olan kadınlarda kalın bir endometrial çizgi, persiste eden kanama, H/S eşliğinde küretaj gibi ilave endometrial örnekleme ile takip edilmelidir [121].

Patolojik değerlendirme ile erken evre endometrium kanseri tanısı tartışmalıdır. Çünkü yüksek dereceli prekanser ile kanser arasındaki ayrım belirsizdir ve farklı incelemeciler tanı konusunda farklı görüşlere sahip olabilmektedirler. Klinik yönetim bu ayrımdan etkilenebilecek ise, ilave slayt incelemesi veya ek markerlar istenebilmektedir [121].

2.5.1.2 Dilatasyon ve küretaj(D&C)

Yukarıda tartışıldığı gibi, ofis endometrium biyopsi genelde tanısal D&C'nin yerini almıştır, ancak bazı hastalar için bu prosedürün hala bir rolü olduğu bilinmektedir. [121]. D&C endikasyonları şunlardır:

- 1- Hasta ofis EMB 'yi tolere edemediğinde (örneğin, ağrı ya da kaygı nedeniyle)
- 2- Endometrial karsinoma riski yüksek olan kadınlarda tanı koyulamayan bir ofis EMB yapıldıktan sonra
- 3- Persiste eden anormal uterin kanaması olan kadınlarda, ofis EMB 'de benign histolojik incelemeden sonra
- 4- Ofis EMB ile analiz için yeterli doku elde edilemediğinde

- 5- Servikal stenoz, bir ofis EMB yapılmasını engellediğinde
- 6- Laparoskopi gibi eşlik eden bir ameliyat prosedürü gerekli görüldüğünde

2.5.1.3 Histeroskopi (H/S)

H/S endometriyal boşluğun doğrudan vizüalize edilmesini sağlamakta, böylece prosedür sırasında tanımlanan lezyonların hedefe yönelik biyopsisi veya eksizyonu yapılabilmektedir. Bununla birlikte, H/S, endometrial değerlendirmenin diğer birçok yönteminden daha fazla beceri gerektirir, daha maliyetlidir ve invazivdir [130].

Yukarıdaki endikasyonlardan birine sahip olan ve tanısal D&C uygulanabilen hastalar aynı zamanda tanısal H/S için uygun birer adaydırlar. Çok sayıda çalışma, H/Snin endometriumun, tek başına D&C ile kaçırabilecek fokal lezyonlarının saptanmasına yardımcı olabileceğini göstermiştir [131,132]. Bununla birlikte, 1286 kadına yönelik geniş çaplı bir araştırmada, tek başına H/S kullanılan 10 kadında endometrial kanserin gözden kaçırıldığı bildirilmiştir [133]. Bu nedenle, endometrial kanser riski taşıyan kadınlar için, her iki prosedürün uygulanması tavsiye edilmektedir (vizüalizasyon ve biyopsi). Bu, Jinekolojik Onkoloji Derneğinin, H/S kullanıldığında, herhangi bir ayrı lezyonun yanı sıra, rasgele arka plan endometriumundan da biyopsi yapılması gerektiği tavsiyesinde bulunduğu kılavuzu ile uyumludur [134]. Küçük polipler genellikle aynı anda çıkarılabilir.

Dx H/S 'nin ameliyathanede veya ofiste yapılması, karar vericinin tercihine ve ekipmanına, prosedüre ilişkin endikasyonlara ve hasta konfor / tercihine bağlıdır. Operatif / terapötik H/S seçeneği hasta ile de tartışılmalıdır. Terapötik H/S Dx H/S 'den daha fazla risk taşıdığından [135] endometrial kanser riski düşük olan ve lezyonun H/S ile rezeksiyonunun değeri açık olan (örneğin premenopozal, doğurganlığını sürdürmeyi arzulayan, ağır kanaması olan bir kadın) kadınlar için kullanılmalıdır [121].

Kanser teşhisinin mümkün olduğu hastalar tanı yöntemlerine ve ardından kesin tedaviye tabi tutulmalıdır [121].

2.5.2 Noninvaziv metodlar

AUK'si olan kadınlarda endometriumu değerlendirmek için noninvaziv görüntüleme teknikleri kullanılabilmektedir [121].

2.5.2.1 Transvaginal ultrasonografi

2.5.2.1.1 Postmenopozal kadınlar

TvUSG kullanılarak endometrial kalınlığın ölçülmesi, postmenopozal kanamalı kadınları endometriumu homojen olduğunda, endometrial hiperplazi veya kanser açısından, değerlendirmek için uygun bir noninvaziv yöntemdir. Herhangi bir fokal endometrial lezyon biyopsi gerektirir [121].

Endometrial kalınlığın sonografik ölçümü uterusun sagıtal bir görünümde taranmasıyla yapılmaktadır. Rapor edilen sonuç, bir bazal tabakadan diğerine, anteroposterior boyutta ölçülen çift tabakalı endometrial kalınlıktır. Kavite içerisindeki herhangi bir sıvı bu ölçümden hariç tutulmaktadır [121].

2.5.2.1.2 Postmenopozal kanamalı kadınlar

Postmenopozal kanaması olan ve hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda, endometrium kalınlığı 4 veya 5 mm'ye eğit veya daha dğk ise endometrial hastalık riski dğktr [136,137]. Endometrium kanserli 759 kadının incelendiği bir çalışmada ortalama endometrial kalınlık değeri 20 mm olarak bulunmuştur [137]. Endometrial kalınlık değeri 20 mm'ye yaklaştığında, benign hastalığa kıyasla kanser, daha sık görülmektedir.

Postmenopozal kanamalı kadınlarda tanının ilk aşamasında, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ve Ultrason Radyologları Derneği (SRU), TvUSG'nin (endometrium kalınlığı ≤ 4 mm [ACOG] veya ≤ 5 mm [SRU]) veya

endometrial örnekleme etkinliğini bildirmektedirler [138,139]. Buna ek olarak, ACOG, endometrial örneklemede doku yetersiz olduğuunda, TvUSG'nin ikinci basamak test olarak önermektedir. Bu gibi durumlarda endometrial kalınlık ≤ 4 mm ise, malignite nadirdir. Buna ek olarak, ultrason yapısal bir lezyonu (örneğin polip) tanımlayabilir.

Bu tavsiyeler, postmenopozal kanamalı yaklaşık 6000 kadından elde edilen 35 prospektif çalışmanın bir meta-analizi ile desteklenmektedir. TvUSG'nin endometrium kanseri tespiti için 4 mm kalınlık eşığinde, duyarlılığı ve özgülüğü % 96 ve % 53 iken, 5 mm eşığinde duyarlılık ve özgülüğü % 96 ve % 61'dir [140]. Postmenopozal kanamayı değerlendirmek için TvUSG kullanırken duyarlılığın en üst düzeye çıkarılması amaçlanır çünkü burada öncelik tüm kanserlerin saptanmasıdır. Pozitif sonuçlar, kesin tedaviden önce endometrial örnekleme ile takip edildiğinden, düşük bir özgülük oranı daha az önemlidir. Bir çalışmada, normal (<5 mm endometrial kalınlık) TvUSG'yi takiben endometrium kanseri ihtimalinin (postmenopozal kanamayla ilişkili ortalama riske dayanılarak) % 1 olduğu hesaplanmıştır [140].

Bununla birlikte, takip eden meta-analizler farklı sonuçlara varmıştır. En iyi tasarlanmış meta-analizde, neredeyse 3000 kadının dahil olduğu 13 çalışmadaki bireysel hasta verileri kullanılmıştır [141]. Bu çalışma, TvUSG'nin 4 mm ve 5 mm'lik eşik değerlerinin, endometrium kanserini saptama duyarlılığını, sırasıyla % 95 ve % 90, 3 mm'de % 98 olarak bildirmiştir.

Başka bir meta-analiz, 9031 hasta ile yapılan 57 çalışmadan oluşmaktadır [142]. En yüksek dört kalite çalışma ≤ 5 mm eşik değerini kullanmıştır. Yalnızca bu dört çalışmadan toplanan tahminleri kullanarak pozitif bir test sonucu, karsinom olasılığını yüzde 14'ten yüzde 31'e yükseltmiş; negatif bir test ise yüzde 2,5'e düşürmüştür. Negatif bir sonucun (≤ 5 mm) genellikle endometrial neoplaziyi dışladığı sonucuna varılmakla birlikte, tek başına endometrial kalınlığın ultrasonografi ile ölçümünün, kanseri güvenilir şekilde dışlamak için yeterli olmadığı tespit edilmiştir.

Dokuz çalışmanın (endometrium kanseri olmayan 3483 kadın ve olan 380 kadın) değerlendirildiği bir meta-analizde, endometrium kanseri tespit oranının, test için kullanılan parametrelere göre değiştiği bulunmuştur [143]. Tespit oranı, yanlış pozitiflik oranı sadece yüzde 10 olan bir endometrial kalınlık düşünüldüğünde yüzde 63 (% 95 GA 58-69) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, tespit oranı, yanlış pozitiflik oranı % 50 olarak kabul edilirse, yüzde 96'ya yükselmiştir (% 95 GA 94-98). Daha düşük bir eşik değeri kullanılsa bile, endometrial kanserlerin yüzde 4'ünün gözden kaçırılacağı sonucuna varılmış; bu nedenle, ince endometrial kalınlığı olan tüm semptomatik kadınlarda daha ileri invaziv tanı testlerinin endike olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, medyan endometrial kalınlıkların merkezler arasında farklılık gösterdiği ve böylece 5 mm'nin evrensel olarak güvenilir bir eşik olmayabileceği belirtilmiştir.

2.5.2.1.3 Endometrial kalınlaşma veya endometrial sıvı bulunan asemptomatik kadınlar

Endometrium boşluğundaki sıvı veya kalınlaşmış bir endometrium, endometriumun değerlendirilmesi dışında bir endikasyon için yapılan ultrason muayenesinde tesadüfen bulunabilmektedir. Bu kadınlarda endometriumun daha fazla değerlendirilmesi bazen endikedir. Çoğu endometrial kanser vakası, AUK ile birliktelik gösterir, ancak vakaların yaklaşık % 5-20' sinde kanama yoktur [144].

Asemptomatik kadınlarda (postmenopozal uterin kanaması olmayan, hatta kırmızı, pembe veya kahverengi lekelenme veya lekelenme görülmeyen) endometrial neoplazinin teşhisinde endometrial kalınlık ölçümünün daha az prediktif olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuç, hormon tedavisi kullanmayan 11.000 asemptomatik postmenopozal kadının dahil edildiği 32 çalışmadan yapılan bir meta analizde gösterilmiştir ve ortalama endometrial kalınlık 2.9 mm olarak bulunmuştur [145]. 5 mm'den büyük bir endometrium kalınlığının, endometrium karsinomunun tespitinde yüzde 83'lük bir duyarlılık ve yüzde 72'lik bir özgüllüğü olduğu bulunmuştur. Bu

değerin semptomatik kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür. 5 mm'den daha büyük bir endometrial kalınlık için ise çok az veri bulunmaktadır.

İyi tasarlanmış bir analizde, uterin kanaması olmayan ve endometrium kalınlığı > 11 mm olan postmenopozal kadınların % 6.7'lik bir endometrium kanseri riski taşıdığı hesaplanmıştır [144]. Bu risk endometrial kalınlığı > 5 mm olan kanamalı postmenopozal kadınlarda da benzerdir. Bu analize dayanarak uterin kanaması olmayan, endometrium kalınlığı > 11 mm olan postmenopozal kadınlara endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir.

Uterin kanaması olmayan postmenopozal kadınlar, TvUSG'de endometrial sıvı izlenmesi durumunda, daha düşük endometrial kalınlaşma oranlarıyla örneklendirilebilirler. Bu kadınların çoğunda endometrial sıvı servikal stenoz ile ilişkilidir [146-148]. Gözlemsel çalışmalar, endometrial sıvısı olan ve endometrium kalınlığı 3 mm'den küçük olan asemptomatik postmenopozal kadınların endometrium kanseri veya hiperplazisine sahip olmadığını bulmuştur [146,148-151]. Bununla birlikte, endometrial sıvı ve endometrium kalınlaşması > 3 mm olan kadınlarda endometrium kanseri riski artmaktadır. Bu nedenle, bu kadınlardan biyopsi alınması önerilmektedir.

Pelvik görüntüleme için yaygın bir neden olan pelvik ağrı, AUK veya şüpheli sonografik bulguların yokluğunda endometrial örnekleme için endikasyon değildir.

2.5.2.1.4 Premenopozal kadınlar

Postmenopozal kadınların aksine, TvUSG'nin premenopozal kadınlarda endometrial anormallikleri dışlamak için kullanımı standartize edilmemiştir [152,153]. AUK'li 200 premenopozal kadınla yapılan bir çalışmada, endometrial kalınlık < 5 mm olan 80 kadının 16 'sında (% 20) daha sonra, kanamanın kaynağı endometrial polip veya submukozal leiomyom olarak bulunmuştur [153].

Premenopozal kadınlarda TvUSG, endometriumun en ince olmasının beklenildiği (üreme yaşındaki kadınlarda proliferatif evrede normal endometrial

kalınlık 4 ila 8 mm, sekresyon fazında 8 ila 14 mm arasındadır [9]) kanama döngüsünün 4., 5. ve 6. günlerinde uygulanmalıdır [154]. Premenopozal kadınlarda anormal endometrial kalınlık için standart eşik yoktur. Daha ileri değerlendirme, medikal tedaviye yanıt vermeyen kalıcı anormal kanama veya bir polip gibi yapısal bir anormallikten şüphelenilmesi durumunda yapılmalıdır.

Asemptomatik premenopozal kadınlarda endometrial kalınlık tek başına biyopsi için bir gösterge değildir. Endometrial değerlendirme yapılırken, glandüler anomalileri veya endometrial hücreleri gösteren servikal sitoloji sonuçları, kronik östrojen maruziyeti öyküsü veya anovulasyon (PCOS) dahil olmak üzere çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır [121].

2.5.2.1.5 Hormon replasman tedavisi alan kadınlar

TvUSG, karşılanmamış hormon replasman tedavisi (HRT) alan, veya siklik (sürekli değil) progesteron verilen kadınlarda endometriyum hiperplazisi / kanserinin tespiti için yararlı bir tarama aracı olarak görünmemektedir [155,156]. Bu kadınlar için endometrial kalınlık eşik değerleri iyi belirlenmemiştir. Sonuç olarak endometrial hiperplazi ve / veya karsinomu dışlamak için endometrial örnekleme halen altın standarttır.

HRT alan kadınlar için, TvUSG sadece adneksiyal patolojiyi değerlendirmek gibi standart klinik endikasyonlar için veya anormal kanama oluşursa ve endometrial biyopsi yapılamazsa uygulanmalıdır. TvUSG, siklik progesteron alan kadınlarda anormal kanama olması durumunda, endometriumun en ince olması beklenen dönemde yani siklusun başında yapılmalıdır. Persiste eden kanama ultrasonografi bulgularına bakılmaksızın endometrium biyopsisi gerektirir. Hastalara, HRT başlandığında kanamanın yaygın bir semptom olduğunu ve zamanla azalacağı söylenmelidir. Eğer kanama azalmazsa ve ağırlaşır ya da kanama uzun bir süre sonra ortaya çıkarsa, o zaman biyopsi yapılması gerekmektedir [121].

2.5.2.1.6 Tamoksifen tedavisi alan hastalar

Hem meme kanserinin tedavisi hem de meme kanserinden korunma için tamoksifen kullanan kadınların , kalınlaşmış endometrial çizgileri olduğu bilinmektedir. Adenomyozis odakları reaktivasyonuna bağlı olarak TvUSG’de endometrial görünüm kistik olabilmektedir. Bu hastalarda patolojik endometrial kalınlığa karşı normal görünüm için bir eşik değer mevcut değildir. Genel olarak, bazal endometrial değerlendirmede tamoksifenin bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Ancak ,tamoksifen alan kadınlarda endometrial kanser riskinde (kabaca 1/1000) hafif bir artış olduğundan, herhangi bir anormal kanama meydana gelmesi durumunda ,endometrial biyopsi yapılmalıdır [121].

2.5.2.2 Salin infüzyon sonografi

Salin infüzyon sonografisi (SIS) (ayrıca sonohisterografi olarak da adlandırılır) steril salinin endometrial boşluğa verildiği ve TvUSG yapıldığı bir görüntüleme tekniğidir. Bu prosedür, TvUSG’de gözden kaçabilecek küçük lezyonları (ör. polip veya küçük submukoz miyom) tespit etmek için uterus boşluğunun dikkatli bir yapısal değerlendirmesini veya kör endometrial örnekleme yapılmasını sağlamaktadır. Bir çalışmada, poliplerin saptanması için SİS'nin duyarlılığı ve özgüllüğü TvUSG’nin tek başına yapılmasından belirgin derecede yüksek bulunmuştur (SİS için % 93 ve 94, TvUSG için % 75 ve % 76) [157].

SİS'nin dezavantajı, histolojik teşhis için doku elde edilmemesidir ve hasta için rahatsız edici olabilmektedir. Teşhis için histolojik materyal eksikliği hem endometrial biyopsi hem de SIS uygulanan başka bir çalışmada ele alınmıştır.Daha sonra H/S / küretaj veya histerektomi yapılan kalıcı AUK’li 25-69 yaş aralığındaki 113 kadın bu çalışmada incelenmiştir [158]. Biyopsi / SİS'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla % 97, % 70, % 82 ve % 94 olarak bulunmuştur. Yalancı pozitif sonuçlar, intrauterin kalıntılar, kan pıhtısı, kalınlaşmış endometrial kıvrımlar ve yanlış tanımlanmış endometrial fragmanlardan kaynaklanmıştı. Kör biyopsi ile SIS kombine tekniği, H/S gibi daha invaziv

prosedürlere gerek duyulmaksızın, çoğu kadında AUK nedeninin teşhisine izin vermiştir [159]. Bir sonraki meta-analiz ile de aynı sonuç elde edilmiştir [160]. Kombine teknik, simetrik olarak kalınlaşmış endometriuma sahip kadınlarda çok kullanışlıdır. SIS fokal bir lezyon gösterirse, H/S düşünülmelidir.

Randomize çalışmalarda, ofis H/S, SIS'den daha fazla ağrıya neden olmuştur [161-163].

H/S 'de olduğu gibi, kanserin yayılması teorik bir endişe kaynağıdır.

2.5.2.3 Diğer görüntüleme çalışmaları

Standart abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) postmenopozal bir kadın için normal endometrial kalınlık iyi belirlenmemiştir. Bir seride, 26 asemptomatik postmenopozal kadında ortalama kısa eksen kalınlığı 7.5 mm olarak bulunmuştur [164]. BT'de endometrium anormalliği izlendiğinde TvUSG ile daha ileri değerlendirme yapılmalıdır. MRİ 'de normal postmenopozal endometrium, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve 5 mm'den daha az kalınlıkta olmalıdır [165].

2.6 Endometrial Örnekleme Prosedürleri

Ofis merkezli endometrial örnekleme için kullanılan ekipman ve teknikler, genellikle hastanede yapılan diagnostik D&C'nin yerini almıştır [167]. Bu teknikler, endometrial kanser, hiperplazi ve diğer endometrial patolojilerin teşhisi için minimal invaziv bir seçenek sunmaktadır [166].

Ofis endometrial örneklemenin D&C'ye göre avantajları

- Operasyon yeri, bir ameliyathane yerine bir polikliniklidir.
- Anestezi uygulanmadan veya sadece lokal anestezi ile uygulanabilmektedir.
- Minimal servikal dilatasyona gerek duyulmaktadır.
- Uterin perforasyon riski daha azdır (ofis endometriyal örnekleme: % 0,1-0,2; D&C; % 0,3-2,6).

- Çalışma süresi kısadır. Endometrial örnekleme süresi yaklaşık 5 ila 15 saniye arasındadır.
- Daha ucuzdur [166].

2.6.1 Örnek yeterliliği ve durumu

Birçok çalışma endometriumun ofis örnekleme teknikleriyle yeterince değerlendirildiğini göstermiştir. Hastaların% 90 veya daha fazlasından, örnek elde edilebilmektedir [168]. Bununla birlikte, tüm numune alma aygıtlarının uterin boşluğun vizüalizasyonunu sağlamadığını hatırlamak önemlidir. Bu nedenle, patoloji, odaktan (örn. Polip) ziyade küresel olduğunda daha iyi performans göstermektedirler. Anormal görüntüleme sonucunun ayrıntılarına bağlı olarak, normal bir ofis endometrial örneği, ilave operatif müdahale gerektirebilmektedir (örn: D&C, H/S). Endometrial örnekleme, patologun endometrial patolojiyi tanımlaması için yeterli hacimde, histolojik bir örneği sağlamalıdır ve numunenin yeterliliği operatörün tekniğine bağlı olabilmektedir. Jinekolojik Onkoloji Cemiyeti, ezici (jawed cihazlar), koterize (sıcak looplar) veya çok küçük çeneli cihazlar gibi cihazların kullanılmasını önermemektedir [169].

2.6.2 Endikasyonlar

EMB endikasyonları şunları içerir:

- AUK veya spesifik servikal sitoloji sonuçları olan kadınlarda endometrial neoplazi için değerlendirme
- Yüksek risk altındaki veya endometrial neoplazi öyküsü olan kadınlarda endometrial kanser için survey
- Operatif müdahaleden önce endometrial patolojiyi gösteren bir görüntüleme çalışmasının değerlendirilmesi (örn. Pelvik ultrason)
- Kronik subklinik endometritin advers gebelik sonuçları için bir açıklama olarak değerlendirilmesi [170].

Endometrial kanser için organ koruyucu cerrahi geçiren kadınlardan, düzenli endometrial örnekleme yapılmalıdır [166].

Lynch sendromlu kadınlara (kalıtsal nonpoliipozis kolon kanseri), endometrium kanseri için gözetim yapılması gerekmektedir. Kadınların diğer risk faktörlerine yönelik taranması için tutarlı bir kılavuz yoktur. Burada yöntem hastaya göre bireyselleştirilmelidir [166].

Bazı klinisyenler infertilite değerlendirmesinin bir parçası olarak endometrial örnekleme gerçekleştirir, ancak bu sınırlı bir klinik yarar sağlamaktadır [166].

2.6.3 Kontrendikasyonlar

EMB 'nin tek mutlak kontrendikasyonu, viabl ve istenen bir gebeliğin varlığıdır [166].

Kanama bu hastalarda aşırı olabilmekte, kanama diatezi göreceli olarak bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Genel olarak, pıhtılaşma parametreleri sürekli olarak standart terapötik aralık dahilinde ise, antikoagülan tedavi alan kadınlarda endometrial örnekleme yapılabilir. Laboratuvar testleri biyopsiden bir ay önce yapılmalıdır. Kontrolsüz bir kanama diatezi olan bir hastada biyopsi yapılması gerekiyorsa, hastanın bakımının bu yönünü yöneten klinisyene danışılmalıdır. Bu hastaların antikoagülasyonunun tersine çevrilmesine veya başka tedavilere (örn. Desmopressin) ihtiyaç olabilmektedir. Kontrolsüz kanama diatezi olan hastalar kan ürünlerine ve anesteziye erişimi olan bir ameliyat odasında endometrial örnekleme tabi tutulmalıdır [166].

Akut vajinal, servikal veya pelvik enfeksiyon varlığında, mümkünse enfeksiyon tedavi edilinceye kadar prosedür ertelenmelidir. Bu, biyopsi endikasyonunun bir subklinik enfeksiyonun değerlendirilmesi olan durumlarda geçerli değildir [166].

EMB 'nin serviks kanseri olan bir kadında yapılması gerektiği nadir durumlarda, servikal lezyonun tıkaçıcı etkisi, kanama veya uterin delinme riskini artırması nedeniyle, rölatif bir kontraendikasyon olabilmektedir [166].

2.6.4 Uygulama öncesi hazırlık

Anestezi: Ofis örnekleme prosedürleri genellikle çok fazla ağrı vermeden yapılabilmektedir. Rahatsızlık, kadını rahatlatmak, mümkün olduğunca her adımı açıklamak ve mümkünse mekanik servikal dilatörler ve / veya tenekulum kullanmaktan kaçınarak en aza indirilebilmektedir. Çoğu klinisyen, kramp sıklığını azaltmak için işlemden 30 ila 60 dakika önce oral steroid olmayan bir antiinflamatuvar ilaç önermektedir. Bazıları paraservikal bir blok yapmakta veya lokal anestetik maddeyi intrauterin uygulamaktadırlar [171,172].

Servikal hazırlama ve dilatasyon: Pek çok kadında, özellikle de premenopozal, multipar kadınlarda servikal hazırlama veya dilatasyon gerekli değildir. Örnekleme cihazının servikal dilatasyon olmadan zor geçirilebileceği düşünülen kadınlar için, oral veya vajinal yolla misoprostol (200-400 µg), işlem öncesi gece verilebilmektedir [173]. Vajinal uygulama yolu oral yoldan daha etkilidir.

Servikal stenozu olan kadınlarda, prosedürün genel veya bölgesel anestezi altında, mekanik servikal dilatasyonla veya ultrason rehberliğinde yapılması gerekebilmektedir [166].

Profilaktik antibiyotikler: Cerrahi alan enfeksiyonu veya bakteriyel endokarditin önlenmesi için endometrial örneklemede profilaktik antibiyotikler gerekli değildir [174].

2.6.5 Genel prosedür

Tüm endometrial örnekleme prosedürlerinde ortak olan temel adımlar şunlardır:

- Hastayı dorsal litotomi pozisyonuna yerleştirilmesi.
- Uterusun boyutu, şekli ve yönünü dikkate alarak bimanuel muayene yapılması.
- Spekulum takılması ve serviksin görülmesi.
- Serviks için antiseptik solüsyon (örn. Povidon iyot) temizliği, yapılması (Bazı klinisyenler tarafından uygulanmaktadır). İyot alerjisi olan kadınlarda steril preparatlar ayrı olarak tartışılmaktadır.
- Birçok kadında, serviks tenekulum ile tutulmadan bir endometrial örnekleme cihazı takılabilmektedir. Tenekulum kullanılması hastanın rahatsızlığını arttırmaktadır [166].

Uterus aksiyal eksene yakın değilse tenekulum kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda, ön servikal dudağa bir tenekulum (dişler yatay konumda) yerleştirilmeli ve servikouterin açığı düzeltmek için dışarı doğru çekilmelidir. Uterus eksenini düzleştirmek uterin delinme riskini azaltabilmektedir. Tenekulum gerekiyorsa ve paraservikal blok verilmezse, tenekulum yerleştirmeden önce, hedeflenen bölgeye lokal anestetik uygulanabilmektedir (örn. % 2 benzokain jeli veya % 20 benzokain spreyi). Aynı zamanda tenekulumu uygularken hastayı öksürmeye yönlendirmek de rahatsızlığı azaltabilmektedir [166].

- Sabit ve orta basınç kullanarak örnekleme cihazını servikal os'dan yavaşça uterin fundusa sokulmalı, dirençle karşılaşıldığında durulmalıdır.
- Cihaz serviksten geçemezse, bir tenekulum takılmalı (halihazırda yerinde değilse) ve kanalın hafifçe açılması için bir dizi küçük (1 ila 4 mm) Hegar dilatörleri kullanılmalıdır.
- Birçok cihaz santimetre ile işaretlenmiştir, bu nedenle cihaz uterusun derinliğini ölçmek için kullanılabilmektedir. Ortalama uterus uzunluğu 6-8 cm'dir.
- Kılıf bir elimizle dengede tutulmalı ve emme oluşturmak için pistonu olabildiğince dışarı çekilmelidir.

- Emme süresini koruyarak, tekrarlayan cephalic-kaudal hareket ile kombine edilmiş tirbüşon tipi bir rotasyon kullanarak cihazın ucu, endometrial yüzey boyunca hareket ettirilmelidir.
- Tüm boşluk örneklendiğinde cihazı çıkarılmalıdır. Örnek bir formalin kabına boşaltılmalıdır. Teşhis için doku yetersiz görünüyorsa, cihazla ikinci bir geçiş yapılmalıdır. Aynı cihaz kirletilmemişse kullanılabilir. Formaline dokunulmamış olunmalıdır.
- Tenekulum varsa çıkarılmalıdır. Çoğu kanama basınçlı pamuklu çubuklar veya bir sünger çubuk ile kontrol edilebilmektedir. Kanama devam ederse, ferric subsulfate solüsyonu (Monsel solüsyonu) veya gümüş nitrat çubuğu kullanarak alan koterize edilmelidir.

Bir emme cihazı kullanırken, kılıfın dış osun dışına çıkmasına izin verilmemelidir çünkü negatif basınç kaybedilmektedir. Bu yapılırsa, kılıf içeriği steril yapışkan olmayan bir bandajın (örn. Telfa) üzerine formalin kabına çıkarılmalı ve cihazı kirletmemeye özen gösterilerek ve kılıf tekrar takılmalıdır. Numunenin yeterliliğini sağlamak için bazen çoklu geçişlere ihtiyaç duyulabilmektedir [166].

2.6.6 Endometrial emilim cihazları

Endometrial örnekleme için emme cihazları bir kılıf içindeki bir pistondan oluşmaktadır. Kılıf uterus içine sokulduğunda, dalgıç piston geriye çekilmekte ve böylece dokuyu örnekleme cihazına çeken negatif basınç oluşturulmaktadır. Çoğu emme örnekleme cihazı düşük basınç kullanmaktadır. Bununla birlikte, bazı cihazlarda, daha yüksek miktarda doku çıkartan daha yüksek basınç oluşturmak için proksimal ucunda bir kutu veya enjektör kullanılmaktadır [166].

2.6.6.1 Düşük basınçlı cihazlar

Düşük basınçlı endometrial emme cihazları (örn., Pipelle, Endocell) endometriumun numunelenmesi için en popüler yöntemdir. Bunlar tipik olarak çapı <3 mm olan bir dış kılıfla esnek polipropilenden yapılmıştır. Cihaz, endometrial

numunenin elde edildiği, distal ucu 2.4 mm veya daha küçük bir yan bölüme sahiptir. Bu tip örnekleyicinin esnekliği kanülün rahim konturuna uymasını sağlar ve kramp oluşumunu en aza indirmektedir [166].

Tipik bir prosedürde, endometrial yüzey alanının % 5 ila 15'i örneklenmektedir [175]. Doku almanın başarısızlığı, düşük basınçlı endometrial emme cihazı prosedürlerinin yaklaşık % 0 ila 8'inde gerçekleşmektedir [176-180].

Doku yeterliliğini arttırmaya yönelik bir yaklaşım, tirbuşon büküm hareketi ile uterus küretajını birleştiren bir teknik kullanılarak yapılmaktadır. Bu yöntemi kullanırken, cihaz fundus içine sokulmaktadır. Daha sonra bir tirbuşon büküm hareketi ile genellikle bir D&C sırasında endometriumu kürete etmek için kullanılan hareket arasında dönüşümlü olarak alt uterin segmente çekilmektedir. Bu kombine yaklaşımın göreceli etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Tek tip patoloji değerlendirmesi yapılan retrospektif bir incelemede, tirbuşon büküm hareketi ve uterin küretaj hareketi kullanımı, vakaların yüzde 95'inde yeterli doku sağlamıştır. Bu kombine tekniğin başarı oranı, tek başına tirbuşon tekniği ile elde edilen %77'lik başarı oranından daha yüksektir [181].

2.6.6.2 Daha yüksek basınçlı cihazlar

Daha yüksek basınçlı cihazlar (örneğin, Vabra aspiratör, Karman kanülü), düşük basınçlı cihazlardan daha az kullanılmakta, çünkü hastaya daha fazla rahatsızlık vermektedirler. Bunlar daha az esnektir ve tipik olarak tenekulum, servikal dilatasyon ve paraservikal blok kullanmayı gerektirmektedirler [182].

Vabra ve Karman sistemlerinin bir avantajı, D&C ile kıyaslanabilir büyüklükte doku örneği elde edilebilmesidir. Bu cihazlar, orta kanamalı kadınlarda özellikle yararlıdır, çünkü tecrübelerle göre, intrauterin pıhtıları atlatabilir ve düşük basınçlı cihazlara kıyasla endometrium yüzeyine daha güvenilir şekilde ulaşabilirler.

- **Vabra:** Vabra aspiratör 4 mm tek kullanımlık plastik veya 2-3 mm paslanmaz çelik cihaz olarak mevcuttur [183]. Emme, gürültülü olabilecek bir harici vakum pompası ile başlatılır. Doku numunesi bir doku kapanından alınır ve formaline yerleştirilir.

- **Karman:** Karman kanül 4-6 mm çapındadır ve distal ucunda iki bağlantı noktası olan esnek plastikten yapılmıştır [184]. Emme, tek kullanımlık kanüle bağlı yeniden kullanılabilir bir enjektör ile sağlanmaktadır. Harici bir vakum pompası da kullanılabilir.

2.6.7 Endometrial fırça

Endometrial fırça (örn., Tao Fırça), endoservikal örnekleme için yaygın olarak kullanılan fırçaya benzer, distal ucunda bir fırça bulunan tek kullanımlık bir cihazdır.

Birkaç gözlemsel çalışma endometrial örnekleme sonuçlarını, endometrial fırça ile endometrial emme örnekleme cihazının sonuçlarıyla karşılaştırmıştır [185-190]. En büyük çalışmada, 526 pre ve postmenopozal kadın hem Tao Fırça hem de Pipelle kullanılarak değerlendirilmiştir [190]. Postmenapozal kadınlarda, fırçayla yapılan endometrial örnekleme ile emme cihazı karşılaştırıldığında, endometrial fırçayla yeterli endometrial örneğin elde edildiği izlenmiştir. Premenopozal kadınlarda örnekleme yeterliliği açısından iki teknik arasında bir fark bulunamamıştır.

Başka bir yaklaşım, aynı prosedür sırasında fırça ve emme cihazını sırayla kullanmaktır. 101 kadının incelendiği bir çalışmada, endometrium hiperplazisi veya kanser tanısı için kombine kullanımın sensitivite ve özgüllüğü % 100 olarak bulunmuştur [185].

2.6.8 Yan etkiler ve komplikasyonlar

EMB'nin en sık görülen yan etkisi kramp olup prosedür tamamlandıktan sonra hızla azalmaktadır. Kramp sıkışması, daha yüksek basınçlı emme cihazlarıyla, düşük basınç cihazlarına göre daha şiddetli olma eğilimi göstermektedir. Birçok kadın, prosedürü izleyen birkaç gün boyunca hafif vajinal kanama veya lekelenme yaşamaktadır [166].

EMB sırasında vazovagal reaksiyonlar nadir değildir. Bu tür reaksiyonlar, genellikle, hastanın prosedürden önce yemesine ve içmesine izin vererek, analjezik kullanarak ve gerekirse lokal anestezi ile ağrıyı en aza indirgeyerek engellenebilmektedir. Uterin perforasyon riski, 1000 işlem başına yaklaşık 1 ila 2'dir [181,185,191].

Nadir görülen komplikasyonlar aşırı uterin kanamalar (özellikle tanı konmamış koagülopatilerde), uterin perforasyon (% 0.1-1.3 risk), pelvik enfeksiyon ve bakteriyemi (sepsis ve endokardit dahil) içermektedir [166].

Ofis EMB 'de uterin perforasyon seyrek ve tespit edilmesi zordur. Çoğu vakanın asemptomatik olması muhtemeldir. Hastada prosedür sırasında atipik ağrıya neden olabilir. Teorik olarak, vajinadan berrak periton tipi sıvı sızıntısı muhtemel bir perforasyonu işaret edebilir. Bununla birlikte, bu, spesifik olmayan bir bulgudur. Perforasyondan şüpheleniliyorsa, değerlendirme ve yönetim için ek önlemler alınmalıdır. Perforasyondan az da olsa şüphe duyuluyorsa bile hastaya kötüleşen karın ağrısı veya ateş durumunda geri dönmesi gerektiği anlatılmalıdır [166].

2.6.9 Uygulama sonrası bakım

Kadınlar, vasovagal atak olasılığını azaltmak için prosedürden sonra birkaç dakika yarıyatar pozisyonda kalmalıdır. Hastanın bilinci tamamen yerindeyse ve ağır kanaması yoksa klinikten ayrılabilir. Sürekli kramp alışılmadık olsa da, kramplar nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla tedavi edilebilir.

Hastaya, 48 saat veya daha fazla kramplarının devam etmesi, ağrısında artma , kötü kokulu vajinal akıntı, normal bir periyottan daha ağır kanama ve ateşı olması durumunda geri dönüş yapması gerektiği söylenmelidir.Koitus dahil günlük faaliyetlerine hazır olduğu anda dönebilir [166].



3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Ocak 2015- Ocak 2017 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalara uygulanan endometrial örneklemelerin retrospektif olarak analizi yapılmıştır.

Çalışmamıza reproduktif-premenopozal veya postmenopozal dönemde AUK veya endometrial düzensizlikler, sonografik incelemede polip görüntüsü, intrauterin sıvı birikimi, postmenopozal endometrial kalınlık artışı, postkoital kanama, tamoksifen kullanan hastalarda rutin muayene sonrası saptanan endometrial kalınlık artışı, önceki örneklemelerde patoloji izlenmesi, diğer jinekolojik nedenlerle cerrahi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirme için, servikal smear örneklerinde patolojik hücreler saptanılması gibi nedenlerle probe küretaj planlanan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Hastanın anamnezi tam olarak alınıp, genel vücut muayenesi, jinekolojik muayenesi ve transvajinal ultrasonografinin yapılamadığı durumlar
- Hastanın uterin kanamasının jinekopatolojik bir lezyon dışında sebebe bağlı ortaya çıkması (external travma, uterin travma, perforasyon, rüptür..v.b)
- Gebelik ve gebelikle ilişkili komplikasyonların olması

- Kliniğimizde değerlendirilmemiş bir hasta olması, ultrasonografik değerlendirmenin ve vaginal muayenenin başka bir merkez tarafından yapılmış olması
- Kliniğimizde yapılmamış ancak hastanemizin patoloji bölümü tarafından değerlendirilen örneklerin olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine hastanemizin bilgi- kayıt işlemcisi MIA-MED, hastaların bireysel kayıtlı dosyaları ve bazı verilerine tam ulaşamayan hastalarda birebir özel telefon görüşmeleriyle sağlanmıştır. 2015-2016 tarihleri arasında toplam 493 hastaya probe küretaj yapılmış, dahil edilme kriterlerinin karşılamayan 60 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. 433 hasta incelemeye alınmıştır.

Bu hastaların obstetrik anamnezi detaylı kaydedildikten sonra, menopozal durumları, kaç yıldır menopozda oldukları, şikayetleri, probe küretaj endikasyonları, cerrahi ve medikal özgeçmişleri, kullandığı sistemik ilaçlar, transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ile ölçülen endometrium kalınlıkları, uterus boyutları, eşlik eden başka jinekolojik patoloji olup olmadığı, işlem sırasında anestezi kullanılıp kullanılmadığı, yapılan örnekleme tipi, patoloji tarafından raporlanan histopatolojik tanı ve örneklemeden sonra yapılan tedavi veya takip süreleri hakkında bilgiler not edilmiştir.

Hastaların tümünde TvUSG ölçümü, örnekleme uygulamasından önce yapılmıştır. TvUSG incelemesi GE Logiq P5 serisi, yüksek rezolusyona sahip, 8-10 MHz mikrokonveks transvajinal problu bir ultrason cihazıyla yapılmış olup

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

EMB işlemi yapılırken hasta litotomi pozisyonuna alınmıştır. Vajene spekulum yerleştirildikten sonra Povidon iyot ile vulva ve vajen temizliği yapılmıştır. Gereken durumlarda serviks tenakulum ile tutularak pipelle, keskin küret ya da Karman Kanülü aracılığı ile endometrial örnekleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneler formalin içeren kaplara konulup, hasta ile ilgili gerekli bilgilerin olduğu bir belge ile birlikte patoloji bölümüne gönderilmiştir.

Hastalar menopozal durumlarına göre premenopoz ve postmenopoz olarak sınıflandırılmıştır. Postmenopoz hastalar son bir yıldır hiç adet görmemiş hastalar olarak alınmıştır.

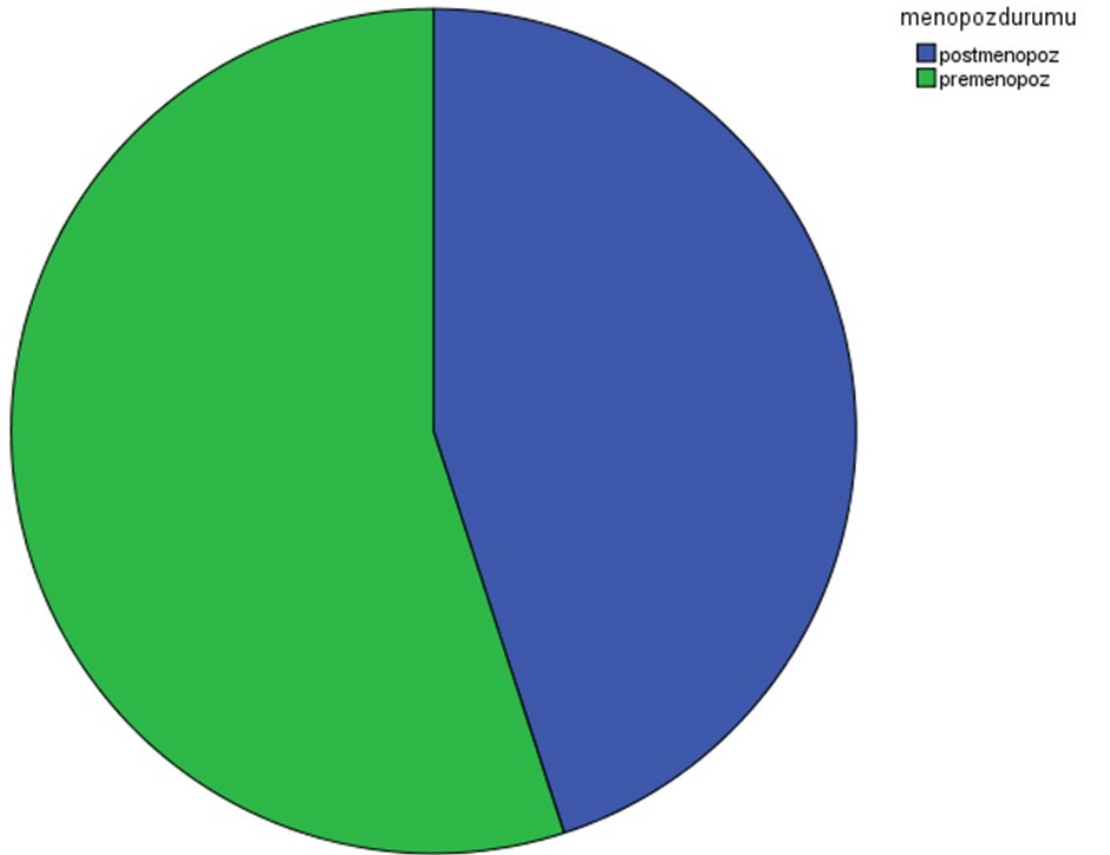
Histolojik incelemeler öncelikle, Düzce Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın onayladığı sonuçlara göre kaydedilerek gruplandırılmıştır. Endometrial polip, basit atipisiz endometrial hiperplazi, kompleks atipisiz endometrial hiperplazi, basit atipili hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi, endometrium karsinomu ve yetersiz numune olarak sınıflandırılmıştır. Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, desidualizasyon gösteren endometrium şeklindeki histolojik sonuçlar bening kategorisinde kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden frekans, ortalama (+ standart sapma, SD), median (maximum ve minimum belirtilmiştir) ve yüzde dağılım çalışılmıştır. Parametrik verilerin incelenmesinde ANOVA ve Bağımsız T-Testi kullanılırken, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Çalışmada ayrıca lojistik regresyon analizinden ve sensitivite ve spesitivite cut-off değerler için ROC analizinden yararlanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4 BULGULAR

Ocak 2015- ocak 2017 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalara uygulanan endometrial örneklemelerin retrospektif olarak analizi yapılan çalışmamıza toplam 493 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya girme kriterlerini karşılamayan ve verilerine tam ulaşamadığımız 60 hastayı çalışma dışı bırakarak, 433 hastanın veri analizi gerçekleştirilmiştir. Hastalarımızın 231'i premenopozal dönemde iken, 202 hasta son bir yıldır adet görmeyen hastaları içeren postmenopozal dönemde idi.

Şekil 1. Menopoz durumlarına göre hastaların dağılımları: premenopozal hasta sayısı n= 231 (% 53.3); postmenopozal hasta sayısı n= 202 (%46.7)



Hastalarımızın demografik verileri Tablo 1.de izlenmektedir. Premenopozal hastaların yaş ortalaması 44.52 ± 6.28 (mean $\pm$ SD) yıl iken, postmenopozal hastaların yaş ortalaması 60.02 ± 9.25 yıl olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p: 0.147)

Tablo 1: Premopozal ve postmenopozal hastaların demografik verileri.

	Premenopoz n= 231	Postmenopoz n= 202	p
Yaş (yıl)	44.52 ± 6.28	60.02 ± 9.25	0.001
Gravida	3 (0 – 15)	5 (0 – 15)	0.001
Parite	3 (0 – 7)	4 (0 – 12)	0.001
Sigara (%)	22 (% 9.5)	21 (% 11.1)	0.147

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Probe küretaj gerçekleştirilen hastaların endometrial kalınlıkları Tablo 2’ de izlenmektedir. Premenopoz hastaların ortalama endometrial kalınlıkları 10.42 ± 6.75 (mm, mean $\pm$ SD) iken, postmenopozal hastaların endometrial kalınlık ortalamaları 10.01 ± 7.26 (mm, mean $\pm$ SD) bulunmuştur . Bu değerler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0.728).

Tablo 2: Premopozal ve postmenopozal hastaların endometrial kalınlıkları

	Premenopoz n= 231	Postmenopoz n= 202	p
Endometrial kalınlık (mm)	10.42 ± 6.75	10.01 ± 7.26	0.728

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo. 2’de detaylı dökümünü gördüğümüz, hastalarımızın ilaç kullanım oranlarına baktığımızda, premenopozal hastaların %69.1’inin ilaç kullanmadığı, postmenopoz hastaların %39.9’unun ilaç kullanmadığı görülmüştür (Tablo.3). Premenopozal hastaların daha az ilaç tüketimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P:0.001). Tamoksifen kullanan hastaların tümünün postmenopozal

dönemde olduğu izlenmiştir (n: 9). Antihipertansif kullanımının, postmenopozal hastalarda %34.8, premenopozal hastalarda %12.8 olduğu izlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı boyutta postmenopozal hastalarda fazladır (P:0.001). Antidiyabetik ilaç kullanımının, postmenopozal hastalarda % 9,4, premenopozal hastalarda % 4,8 oranında olduğu tespit edilmiştir. Postmenopozal hastaların antidiyabetik ilaç kullanımının fazlalığı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P:0.014). Şekil 2’ de ilaç kullanım oranları pie-chart üzerinde izlenmektedir.

Tablo.3 Menopoz durumuna göre ilaç kullanım oranları

	Premenopoz (n: 231)	Postmenopoz (n: 202)	p
Yok	159 (%69.1)	80 (39.9)	0.001
Tamoksifen	-	9 (%6.5)	0.001
Oral antikoagulan	7 (%2.7)	7 (%2.9)	0.564
Antihipertansif	30 (%12.8)	71 (%34.8)	0.001
Antidiyabetik	11 (%4.8)	20 (%9.4)	0.014
Tiroid Hormonu	19 (%8.5)	12 (%5.8)	0.058
Progestagen	5 (%2.1)	3 (%0.7)	0.056

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Antihipertansif, antidiyabetik, tamoksifen, hormonal ilaç kullanımı gibi karıştırıcı faktörlerin endometrial premalign ve malign hastalıklara etkisini araştırmak için yapılan lojistik regresyon ile olasılık oranı hesaplanmasında tamoksifen kullanımının odds ratiosu (OD) 3.4 olarak hesaplanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.158$). Antihipertansif ilaçlarla OD değeri 0.8, antidiyabetik kullanımının OD değeri 2.6 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.82$ ve $p=0.25$, sırasıyla). Veri sayısının yeterli olmamasının istatistik modellerde anlamlı değerler bulunmamasına sebep olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4. Histopatolojik sonuçların menopoş durumuna göre karşılaştırılması

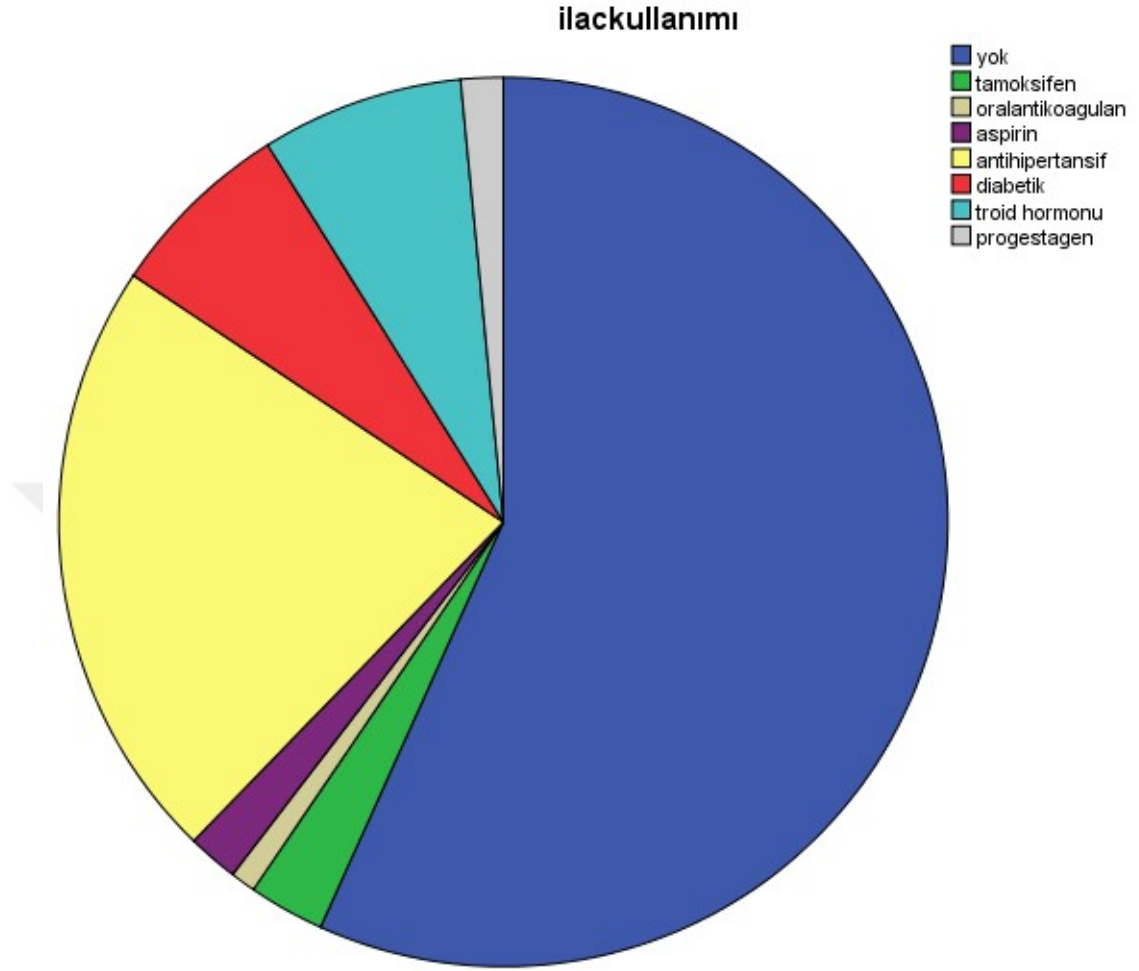
	Premenopozal n=231	Postmenopozal n=202	p
• Sekretuar Endometrium	44 (%19)	27 (%13.4)	0.001
• İlaç Etkisinde Endometrium	12 (%5.2)	1 (%0.5)	0.001
• Proliferatif Endometrium	74 (%32)	20 (%9.9)	0.001
• Basit Atipisiz Endometrial Hiperplazi	5 (%2.2)	4 (%2.0)	0.87
• Kompleks Atipisiz Endometrial Hiperplazi	1 (%0.4)	3 (%1.5)	0.56
• Basit Atipili Endometrial Hiperplazi	1 (%0.4)	3 (%1.5)	0.54
• Kompleks Atipili Endometrial Hiperplazi	3 (%1.3)	-	0.07
• Endometrium Ca	-	10 (%5.0)	0.001
• Endometrial Polip	51 (%22.1)	33 (%16.3)	0.012
• Fragmente Endometrial Dokular	20 (%8.7)	65 (%32.2)	0.001
• Endometrial Ve Endoservikal Yüzeyel Epitel Parçacıkları	14 (%6.1)	33 (%16.3)	0.014
• Kronik Endometrit	6 (%2.6)	3 (%1.5)	0.32

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan tamoksifen kullananların (n=8) hepsinin postmenopozal dönemde olduğu saptanmıştır. Bu hastaların histopatolojik sonuçları; benign (%62.5, n=5), endometrial polip (%12.5, n=1), basit atipisiz endometrial hiperplazi (%12.5, n=1), endometrial karsinom (%12.5, n=1) olarak tespit edilmiştir. Hastaların 5'inde semptom yok, sadece endometrial kalınlık saptanması üzerine probe küretaj yapılmışken, 3'ünde semptom saptanmıştır. Endometrial kalınlık ortalaması 10,7 (min-max, 4-20) olarak bulunmuştur.

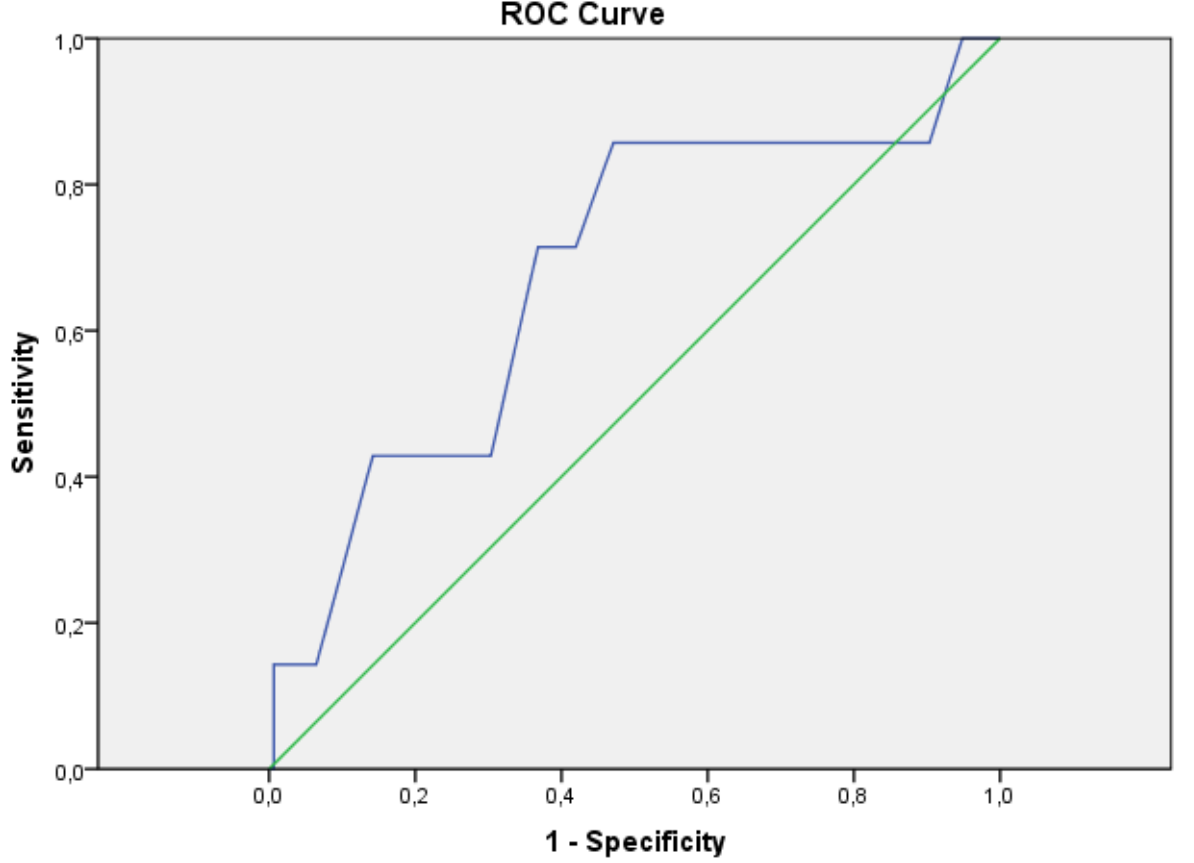
Histopatolojik sonuçların detaylı dökümü tablo 4'de izlenmektedir. Endometrium kanseri % 5 görülmüş olup (n:10) hastaların tamamı postmenopozaldir. Premalign lezyonlar; basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili, kompleks atipili endometrial hiperplaziler her iki grupta da izlenirken, oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.87, p=0.56, p=0.54, p=0,07). Premenopozal dönemde, endometrial polip % 22.1 (n=51) oranında izlenirken, postmenopozal dönemde %16.3 (n=33) oranında izlenmiştir, gruplar arası görülme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklı olarak tespit edilmiştir(p=0.014)

Şekil.2 İlaç kullanım oranlarının pie-chart grafik halinde görünümü



Premenopoz hastalarda malignite izlenmemiştir. Bu yüzden endometrium kanseri için endometrial kalınlığın cut-off değerini bulmak için postmenopozal hasta grubunda çalışılmıştır. Postmenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitiviteye ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 8,5 mm olarak saptanmıştır. Şekilde postmenopozal endometrial kalınlık sınır değerinin ROC eğrisi (receiver operator curve) izlenmektedir. Postmenopoz hastalar için endometrium kalınlığı için 8.5 mm eşik değeri kabul edildiğinde malignite varlığı %85 sensitivite ve %53 spesifite ile tespit edilebilmektedir [Area Under Curve(AUC)=0.68]

Şekil. 3 Postmenopozal hasta grubunun endometrial kalınlık sınır değerin ROC eğrisi (receiver operator curve). Area Under Curve(AUC)=0.68



Diagonal segments are produced by ties.

Endometrial örnekleme yöntemlerinin (Pipelle ile endometrial örnekleme, Karman kanül ile endometrial biopsi, dilatasyon ve küretaj) arasında histopatolojik olarak değerlendirilecek yeterli materyal elde etme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0.682$).

Adneksiyel kitle varlığı probe küretaj ilişkisi araştırıldığında, probe küretaj sonuçlarının malign ve premalign çıkması arasında spearman korelasyon analizi ile istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. ($p= 0.71$)

Probe küretaj yapılırken anestezi teknikleri olarak; genel anestezi ve lokal anestezi tercih edildiği görüldü. Lokal anestezi %75.5 ($n=327$) oranında saptanırken, genel anestezi % 24.5 ($n=106$) hastada uygulanmıştır.

Tablo.5 Yaş dağılımlarına göre endometrial kalınlık ortalamaları

Yaş Grubu	Endometrial Kalınlık Ortalaması ±SD	p
≤35 yaş	13,56±7,49	0,495
36-40 yaş	10,13±7,59	
41-45 yaş	10,21±5,74	
46-50 yaş	9,49±6,45	
>50 yaş	11,27±7,24	

Hastaları menopozal durumlarından bağımsız yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda, endometrial kalınlık ortalamaları Tablo.5'te izlenmektedir. Ortalamalar yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (p=0.495)

Tablo.6 Premenopoz ve Postmenopozal Hastalarda Endometrial Patolojiye Göre Endometrial Kalınlık Ortalamaları

Histopatoloji	Hasta sayısı (n=231)	Endometrial kalınlık ortalaması (mm)	Standart Sapma (SD)	p
Premenopozal Grup				
Benign	221	10,11	6,40	0,001
Endometrial Hiperplazi	10	18,50	10,04	
Endometrium Karsinom	-	-	-	
Histopatoloji	Hasta sayısı (n=202)	Endometrial kalınlık ortalaması (mm)	Standart Sapma (SD)	p
Postmenopozal Grup				
Benign	182	10,06	6,92	0,076
Endometrial Hiperplazi	10	10,00	6,20	
Endometrium Karsinom	10	16,83	12,16	

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Probe küretaj histopatolojik sonuçları benign, premalign, malign olarak gruplandırıldı. Tüm endometrial hiperplaziler premalign gruba alınmıştır. Malign ve premalign grup dışındaki tüm patolojiler benign değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarını malignite durumuna göre sınıflandırdığımız sonuçlar Tablo.6 'da izlenmektedir.

Tablo. 7 Premenopozal ve Postmenopozal Hastalarda Endometrial Patolojilerin ve Endometrial Kalınlık Ortalamalarının yaş dağılımına göre incelenmesi

Yaş Premenopozal Hasta Grubu	Benign	Endometrial Hiperplazi	Endometrial Karsinom	P
≤35 Yaş	%88,9	%11,1	-	0,121
36-40 Yaş	%91,9	%8,1	-	
41-45 Yaş	%100	-	-	
46-50 Yaş	%97,0	%3,0	-	
>50 Yaş	%92,5	%7,5	-	

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Yaş Postmenopozal Hasta Grubu	Benign	Endometrial Hiperplazi	Endometrial Karsinom	P
40-45	%100	-	-	0,295
46-50	%84,2	%10,5	1 (5,3)	
51-60	%93,7	%4,2	2 (2,1)	
61-70	%91,5	-	4 (8,5)	
>70 yaş	%89,7	%6,9	1 (3,4)	

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 8. Semptom Tiplerinin Menopoz Durumuna Göre Dağılımı

Semptom tipi	Postmenopoz (N=139)	Premenopoz (N=236)	Total (N=375)	p
Dismenore	-	19	19	0,01
Anormal Uterin Kanama	-	186	186	NA
Postmenopozal Kanama	77	-	77	NA
Disparoni	5	8	13	NS (p>0,05)
İnkontinans	24	6	30	0,025
Pelvik Ağrı	16	12	28	NS (p>0,05)
Karında Şişlik	17	5	22	0,03

* p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Hiçbir şikayeti olmayıp probe küretaj yapılan hasta sayısı 58, semptomatik hasta sayısının ise 375 olduğu izlenmiştir. Semptom dizini Tablo.8’de sıralanmıştır. Aynı hastada birkaç şikayet olması durumunda en çok şikayet ettiği semptom tabloya alınmıştır. İlk başvuruda inkontinans ve karında şişlik şikayetleri postmenopozal grupta anlamlı derecede yüksek seyrederken disparoni ve pelvik ağrı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5 TARTIŞMA

Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nın 2014 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kadınlarda en sık görülen dördüncü malignite uterus korpus kanseridir. Uterus korpus kanseri aynı zamanda en sık genital kanserdir [192]. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre uterus korpus kanseri hem tüm dünyada hem de Avrupa Birliği ülkelerinde kadınlarda sıklığı en fazla olan ilk 5 kanser arasında yer almaktadır [193]. ACOG, 2015 yılında endometrium kanserinin, Birleşik Devletlerde jinekolojik kanserin en yaygın türü olduğu belirtmiştir. 2008 yılında, 40,100 endometrium kanseri vakası meydana geldiği ve buna bağlı 7,470 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir [194]. 2015 yılına gelindiğinde, Birleşik Devletlerde yaklaşık 55.000 yeni teşhis edilen endometrium kanseri vakası ve buna bağlı 10,000'i aşkın ölüm gerçekleştiği tespit edilmiştir [195]. Endometrium kanseri sıklıkla erken evrede tanı almaktadır. Ülkemize ait kanser istatistiklerinde de hastaların % 73,9 'unda lokalize hastalık halinde iken hastalığın tanı aldığı raporlanmıştır [196]. Çünkü hastalık sıklıkla anormal uterin kanama ile prezente olmaktadır ve endometrial karsinomlu postmenopozal hastaların % 90'dan fazlasının vajinal kanama belirtileri olduğu gösterilmiştir [197]. Postmenopozal vajinal kanaması olan hastaların çoğunluğu, vajina veya endometriumun atrofik değişikliklerine sekonder kanama yaşamaktadırlar. Bununla birlikte, yaşa ve risk faktörlerine bağlı olarak % 1-14 oranında endometriyal kanser görüleceği bildirilmiştir [198- 201]. Bu nedenle postmenopozal kanama için klinik yaklaşım, karsinomu dışlamak veya teşhis etmek için hızlı ve etkili bir değerlendirme gerektirmektedir.

Amsterdam Üniversitesi Obstetri ve Jinekoloji Bölüm'ünden Van Hanegem N. ve arkadaşlarının 2012 yılında Women's Health dergisinde yayınlanan "Postmenopozal kanamalı kadınlarda öngörü modelleri" isimli sistematik gözden geçirmelerinde, MEDLINE ve EMBASE veritabanı sistemleri ile tespit edilen 754 makale arasından toplam 9 makale incelemeye dahil ederek yapılan gözden geçirmede, endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabilecek, 9 ayrı makalede araştırılmış 27 farklı değişken incelenmiştir [202]. Yaş, dokuz makalenin

tamamında test edilmiş ve altı makalede çok değişkenli analizde, istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmış ve bu altı makaledeki tahmin modelinde kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda incelenen postmenopozal hastaların, 40-45 yaş arası olanlarından yapılan EMB sonuçları, benign olarak gelmiştir. Tespit edilen 8 endometrium kanseri vakasının tamamının postmenopozal dönemde olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 1 tanesinin 46-50, 2 tanesinin de 51-60 yaş aralığında olduğu gözlemlenmiştir. En fazla endometrium kanseri vakası görülen yaş aralığının, 4 hastanın tespit edildiği 61-70 yaş aralığı olduğu görülmüştür. Tespit edilen endometrium kanseri hastalarından 1 tanesinin de 70 yaşından büyük olduğu görülmüştür. Buradan hareketle yaş faktörünün, postmenopozal hastalarda endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabileceği öngörülmüştür.

Aynı metaanalizde, endometrial kalınlık, sekiz makalede test edilmiş, çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu sekiz makaledeki tahmin modelinde kullanılmıştır [202]. Bizim çalışmamızda tespit edilen endometrium kanseri vakalarının yapılan TvUSG'lerinde endometrial kalınlık ölçümlerinin ortalaması 16,83 mm olarak bulunmuştur. Bu sonuç, TvUSG ile yapılan incelemede artmış endometrial kalınlık değeri ölçümünün, postmenopozal hastalarda endometrium kanserinin muhtemel bir belirteci olabileceğini düşündürmüştür. Hasta öyküsündeki en önemli prediktör değişkenlerin yaş, VKİ, diyabet, kanama sıklığı, antikoagülan kullanımı ve HRT olduğu tespit edilmiştir [202]. Endometrial kalınlık, endometrial morfoloji ve endometrial sınır, anlamlı gri ölçekli TvUSG değişkenleri olarak tanımlanmıştır. Endometrial kanseri öngörmede Doppler kullanımını inceleyen üç makalede, endometrial renk skoru ve vaskülarite indeksi, en önemli belirteç değişken olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen endometrial kanserli hastalara doppler incelemesi yapılmamıştır. Bu yüzden bu hastalarda meydana gelen endometrial vasküler değişikliklerle ilgili veri mevcut değildir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların VKİ'leri ile ilgili kayıtlarda yeterince veri bulunmadığı için, VKİ ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Florida Üniversitesi, Patoloji ve Jinekolojik Onkoloji Bölüm 'lerinden Patel V., Wilkinson E.J., Castagno J. ve arkadaşlarının 2016 yılında Uluslararası Jinekolojik Patoloji Dergisi'nde yayınlanan "Postmenopozal kanamalı kadınlarda TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlık değerleri ve bu değerlere karşılık gelen histopatolojik tanımlar" isimli makalede histopatolojik tanı ile TvUSG'nin sonuçlarını karşılaştırmak ve karsinomu güvenilir şekilde dışlayabilecek bir cut off değeri bulmak amaçlanmıştır [203]. Bu çalışmaya dahil edilen 304 kadından 32'sine endometriyal karsinom tanısı konulmuş, 272 kadına ise malign olmayan bir patolojik tanı konulmuştur. Çeşitli cut-off değerlerinde, sensitivite ve spesifite farklı olarak bulunmuştur. Sensitivite, 3 mm'lik bir cut-off kullanıldığında yaklaşık % 97 olarak ölçülüp, en üst düzeye çıkmaktadır, ancak spesifite çok düşük kalmaktadır. Cut-off'tan bağımsız olarak negatif prediktif değeri (NPV) ve pozitif prediktif değeri (PPV) analiz edildiğinde , NPV'nin % 95 civarında olduğu gösterilmiştir. Cut off değeri olarak 3 mm gibi düşük bir değeri kullanıldığında sensitivitenin en üst düzeye çıktığı, ancak PPV 'nin sadece % 12.3 olduğu görülmüştür. Aynı zamanda testin doğruluğu, düşük cut-off ile daha düşük bulunmuş ve artan cut-off değerleriyle birlikte arttığı izlenmiştir. Bu çalışma sonucu elde edilen receiver-operator curve (ROC), bu tarama için 13 mm'lik cut-off 'un bu tarama için en ideal değeri olduğunu göstermiştir.

Seckin ve ark. tarafından yayınlanan benzer bir çalışma [204] 8 mm optimal cut-off bulmuştur. Bu, sırasıyla % 75 ve % 74 'lük bir sensitivite ve spesifite ortaya koymuştur.

Karlsson ve ark. tarafından yapılan çalışma, bugüne kadar yapılmış çalışmaların içinde en geniş olanı olarak kabul edilmektedir [205]. PMK 'li 1168 kadını kapsayan bu çalışmada 4 mm'lik cut-off değerinin % 100 NPV'ye sahip olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, postmenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitiviteye ve spesifiteye sahip cut-off, 8,5 mm olarak saptanmıştır. Postmenopozal endometrial cut-off için ROC analizi

yapılmıştır. Postmenopoz hastalar için 8.5 mm cut-off kabul edildiğinde, malignite varlığı % 85 sensitivite ve % 53 spesifite ile tespit edilebilmiştir.

Amsterdam Üniversitesi Obstetri ve Jinekoloji Bölüm'ünde 2015 yılında yapılan bir meta-analizde, postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial örneklemenin kör D&C ve histeroskopik biyopsi olmak üzere iki farklı yöntemle yapılmasını karşılaştıran literatür, sistematik olarak araştırılmıştır [206]. Meta-analize dahil edilen her çalışma için, endometrial örneklemenin başarısız olduğu kadınların oranı hesaplanmıştır. Postmenopozal kanama geçiren 1029 kadın üzerinde yapılan 12 çalışma bu meta-analize dahil edilmiştir. Bunlardan 5 tanesi D&C ile, 7 tanesi ise histeroskopik biyopsi alma yöntemi ile yapılan çalışmalardan oluşmaktadır. Endometrial kanser tanısı için D&C ile endometrial örneklemin ağırlıklı sensitivitesi % 100 (dağılım % 100-100) ve atipik hiperplazi tanısı için % 92 (71-100) olarak bulunmuştur. Sadece bir çalışma, endometrial hastalık için % 76'lık sensitivite bildirmiştir. Referans olarak histeroskopi yapıldığında endometrial kanser, atipik hiperplazi ve endometrium hastalığı tanısı için endometrial örneklemin ağırlıklı sensitivite değerleri, sırasıyla % 90 (dağılım 50-100), % 82 (dağılım 56-94) ve % 39 (21-69) olarak bulunmuştur. Çalışılan tüm teşhisler ve kullanılan referans test için spesifitenin % 98-100 olduğu tespit edilmiştir. Endometrial örneklemin ağırlıklı başarısızlık oranı % 11 (1-53 %) iken, yetersiz örneklem % 31 (dağılım 7-76 %) bulunmuştur. Yetersiz veya başarısız örneklem bulunan bu kadınların % 7' sinde (% 0-18 arasında) endometrial prekanseröz lezyon ve kanser tespit edilmiştir. Postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial hastalığın tespiti için yapılan endometrial örneklemenin sensitivitesinin, daha önceden düşünüldüğünden daha düşük olduğu gösterilmiştir Bu nedenle, endometrial örneklemenin benign bir sonucundan sonra, fokal patoloji için daha ileri tanı yöntemlerinin uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda benign patoloji görülen hastaların hastanemizde devam eden takiplerinde malignite saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda yer alan hastalardan endometrial örnekleme elde etmek için pipelle, karman kanül ve D&C yöntemleri uygulanmıştır. Çalışmamıza tanısal H/S yapılan hastalar dahil edilmemiştir. Bu yüzden körlemesine yapılan biyopsi yöntemleriyle, tanısal H/S ile yapılan biyopsi sonuçlarını karşılaştırmak mümkün

olmamıştır. Çalışmamız sonucunda endometrial örnekleme yöntemlerinden pipelle, karman kanül ve D&C arasında, histopatolojik olarak değerlendirilecek yeterli materyal elde etme açısından fark olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilmiş postmenopozal hastalardan 8 tanesi meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanmaktaydı. Meme kanseri ve endometrial karsinom nulliparite ve obezite gibi benzer risk faktörlerine sahiptirler. Bu yüzden aralarında tamoksifen kullanımından bağımsız olarak bir ilişkinin olabileceği öne sürülmüştür. Thompson ve ark, meme kanseri öyküsü olmayanlara göre, meme kanserli olgularda endometrial seröz adenokarsinomların daha sık olduğunu göstermiştir (207). BRCA1 geninin endometrial karsinom gelişiminde rol oynayıp oynamadığı konusu tartışmalıdır. Levine ve ark, yürüttükleri uluslararası kohort çalışmasında 11,847 BRCA1 taşıyıcı kadını incelemiş ve uterin karsinomlarda küçük ama anlamlı bir risk artışı olabileceğini saptamışlardır (208).

Barakat ve ark, meme kanseri olan kadınlarda adjuvan tamoksifen tedavisinin endometrium üzerine etkisini inceledikleri prospektif çalışmalarında, hastaların % 95'inde endometriumu değerlendirmek için EMB kullanmışlardır. Sonuç olarak tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda tarama için rutin EMB kullanımının sınırlı görüldüğü sonucuna varmışlardır [209].

ACOG'a göre tamoksifen alan meme kanserli hastalara yılda bir kez pelvik muayene ve PAP smear testi yapılmalıdır [210].

Bizim çalışmamıza dahil edilen tamoksifen kullanan hastaların histopatolojik sonuçları; benign (%62.5, n=5), endometrial polip (%12.5, n=1), basit atipisiz endometrial hiperplazi (%12.5, n=1), endometrial karsinom (%12.5, n=1) olarak tespit edilmiştir. Hastaların 5'inde semptom yok, sadece endometrial kalınlık saptanması üzerine probe küretaj yapılmışken, 3'ünde semptom saptanmıştır. Endometrial kalınlık ortalaması 10,7 (min-max, 4-20) olarak bulunmuştur.

Hipertansiyon ve diabetes mellitus, endometrium kanserinin genel risk faktörlerindendir. Postmenopozal kadınlarda hipertansiyon ve diabetes mellitus

çeşitli çalışmalarla incelenmiştir, ancak premenopozal yaş grubundaki etkileri konusunda veriler yetersizdir [211,212].

Nakamura ve ark., 140 'ı sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 242 postmenopozal kadında TvUSG ile inceleme ve endometrial örnekleme yapmıştır. Çalışma grubu asemptomatik, rutin kontrol için başvuran, en az bir yıl adet görmeyen postmenopozal hastalardan oluşturulmuş ve bu grup diabetes mellitus tip 2, hipertansiyon ve hipertansiyon + diabetes mellitus alt gruplarına ayrılmıştır. Endometrial kalınlık ve elde edilen histopatolojik sonuç açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış [211].

Rubio ve Alcazar ise 2003 yılında yayınladıkları prospektif çalışmada antihipertansif ilaç kullanan asemptomatik postmenopozal kadınları sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak, ultrasonografik ve histolojik bulgularında fark olup olmadığını irdelemiştir. Antihipertansif kullanan grupta (n=182) endometrial kalınlık, normotansif gruba göre daha kalın olarak saptanmış. Ayrıca antihipertansif kullananlarda polip gibi benign patolojilerde anlamlı artış izlenmiş ancak adenokarsinom açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Endometrial kalınlık açısından kullanılan antihipertansif ajan anlamlı fark yaratmamıştır [213].

Bizim çalışmamızda antihipertansif ilaçlarla OD değeri 0.8, antidiyabetik kullanımının OD değeri 2.6 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.82 ve p=0.25, sırasıyla). Veri sayısının yeterli olmamasının istatistik modellerde anlamlı değerler bulunmamasına sebep olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

Ocak 2015- Ocak 2017 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğine çeşitli semptomlarla başvurup, endometrial örnekleme yapılan toplam 433 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 231 tanesinin premenopozal dönemde olduğu izlenmiştir. Premenopozal hastaların yaş ortalaması 44.52 olarak bulunmuştur. Bu hastaların ortalama gravida sayıları 3, parite sayıları 3 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda sigara içme oranının % 9,5 olduğu izlenmiştir.

Premenopozal hastaların % 69.1'inin ilaç kullanmadığı izlenmiştir. Premenopozal hastalarda antihipertansif ilaç kullanma oranının % 12,8 olduğu bulunmuştur. Antidiyabetik ilaç kullanımı premenopozal hastalarda % 9,4 oranında izlenmiştir.

Premenopozal dönemdeki bu hastalardan 186 tanesi (% 78) polikliniğimize AUK şikayeti ile başvurmuştur. Bu hastalara yapılan EMB sonucunda, en sık tespit edilen histolojik tanı, % 32 görülme sıklığıyla proliferatif endometrium olmuştur. En sık görülen histopatolojik tanı ise % 22,1 görülme sıklığı ile endometrial polip olmuştur.

Premenopozal dönemdeki hastalarda endometrium kanserine rastlanmamıştır. Bu yüzden endometrium kanseri için endometrial kalınlığın cut-off değeri premenopozal hastalar için tespit edilememiştir. Bu hastaların TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlık değerlerinin ortalaması 10.42 mm olarak bulunmuştur.

Postmenopozal dönemdeki hastaların yaş ortalaması 60.02 olarak bulunmuştur. Bu hastaların ortalama gravida sayıları 5, parite sayıları 4 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda sigara içme oranının % 11,1 olduğu izlenmiştir.

Postmenopozal hastaların % 69.1'inin ilaç kullanmadığı izlenmiştir. Bu gruptaki hastaların %34.8 'inin antihipertansif ilaç, % 9.4 'ünün antidiyabetik ilaç

kullandığı tespit edilmiştir. Premenopozal hastalarda antihipertansif ilaç kullanma oranının % 12,8 olduğu bulunmuştur. Antidiyabetik ilaç kullanımı premenopozal hastalarda % 4,8 oranında izlenmiştir. Yapılan analizlerde ilaç kullanımlarının malignite riskinde artış yaptığına dair veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hasta sayısının yetersizliği ile açıklanabilir.

Postmenopozal dönemdeki 202 hastanın % 38 'inin PMK şikayetiyle başvurduğu tespit edilmiştir. Bu hastalara yapılan EMB sonucunda, en sık tespit edilen histolojik tanı, %32.2 görülme sıklığıyla fragmente endometrial glandlar olmuştur. En sık görülen histopatolojik tanı ise % 32 görülme sıklığı ile endometrial polip olmuştur.

Postmenopozal dönemdeki hastaların TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlık değerlerinin ortalaması 10.01 mm olarak bulunmuştur. Bu hastaların 10 tanesinde endometrium kanserine rastlanmıştır. Bu hastalarda ortalama endometrial kalınlık 16,85 mm olarak tespit edilmiştir. Postmenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomun görüldüğü birbirine en yakın sensitiviteye ve spesifiteye sahip endometrial kalınlık sınır değeri (cut off) 8,5 mm olarak saptanmıştır. Postmenopoz hastalar için endometrium kalınlığı için 8.5 mm eşik değer kabul edildiğinde malignite varlığı % 85 sensitivite ve % 53 spesifite ile tespit edilebilmektedir.

Tamoksifen kullanan 8 hastanın hepsinin postmenopozal dönemde olduğu izlenmiştir. EMB sonucunda en sık elde edilen histolojik tanı % 62,5 'lik bir oranla benign olarak tespit edilmiştir. En sık görülen histopatolojik tanı ise % 12,5 'luk oranla, endometrial polip ve endometrial hiperplazi olarak izlenmiştir . Tamoksifen kullanan postmenopozal hastaların semptomlar konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Postmenopozal kanamayla başvuran tamoksifen kullanan hastalarda endometrial patolojiler açısından değerlendirilme yapılmalıdır. Asemptomatik seyreden premenopoz ve postmenopozal hastalar ise yıllık jinekolojik kontrole tabi tutulmalıdırlar.

9 KAYNAKLAR

1. Hoffman B. Williams Gynecology, Second Edition. 2012;320-326.
2. Whitehead MI, Spencer CP. Endometrial assessment revisited. Br Obstet Gynaecol 1999;106: 523-32.
3. M. Tuggy , J. Garcia: Atlas of Essential Procedures, Chapter 25, 108-111.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. NICE Guidelines NG12 (2015).
5. Stachowiak G1, Zając A, Pertynska-Marczewska M, Stetkiewicz T. Ultrasonografiography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings. Ginekol Pol. 2016;87(12):787-792. doi: 10.5603/GP.2016.0089.2D/3D.
6. Valentin L. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2014; 1–18.
7. Kurman R., Zaino R., and Norris H.: Endometrial carcinoma. In Kurman R. Blaustein's Pathology of the female genital tract, 4 . New York: Springer, 1994. pp. 439-486.
8. Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A., et al: Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998; 280: pp. 1510-1517.
9. Gull B., Carlsson S., Karlsson B., et al: Transvaginal ultrasonografiography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? Am J Obstet Gynecol 2000; 182: pp. 509-515.
10. Gull B., Karlsson B., Milsom I., et al: Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: pp. 401-408.
11. Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S., et al: Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 11: pp. 160-167.

12. Welt CK, Section Ed: Jr Crowley WF, Blake D, Deputy Editor Martin KA, Physiology of the normal menstrual cycle, UpToDate, Literature review current through: May 2017. updated: Mar 17, 2017.
13. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77.
14. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699.
15. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:629.
16. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:600.
17. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81.
18. Gougeon A. Dynamics of human follicular growth: A morphologic perspective. In: *The Ovary*, Adashi EY, Leung PCK (Eds), Raven Press, New York 1993. p.21.
19. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2645.
20. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:105.
21. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1136.
22. Welt CK, Section Ed: Jr Crowley WF, Blake D, Deputy Editor Martin KA, Physiology of the normal menstrual cycle, UpToDate, Literature review current through: May 2017. updated: Mar 17, 2017.

23. Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, et al. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod* 2014; 29:1764.
24. Fleischer AC, Kalemieris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12:271.
25. Gipson IK, Moccia R, Spurr-Michaud S, et al. The Amount of MUC5B mucin in cervical mucus peaks at midcycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:594.
26. Adams JM, Taylor AE, Schoenfeld DA, et al. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:858.
27. Taylor AE, Whitney H, Hall JE, et al. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1541.
28. Martin KA, Welt CK, Taylor AE, et al. Is GnRH reduced at the midcycle surge in the human? Evidence from a GnRH-deficient model. *Neuroendocrinology* 1998; 67:363.
29. Richards JS. Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocr Rev* 1994; 15:725.
30. Tsafiriri A, Chun SY, Reich R. Follicular rupture and ovulation. In: *The Ovary*, Adashi EY, Leung PCK (Eds), Raven Press, New York 1993. p.227.
31. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1:3.
32. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev* 2007; 28:117.
33. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73:1638.

34. Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:174.
35. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland I, Fritz MA, A critical reanalysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating: a systematic study of the secretory phase in normally cycling, fertile women, *Fertil Steril* 81:1333, 2004.
36. Christiaens GCML, Sixma JJ, Haspels AA, Hemostasis in menstrual endometrium: a review, *Obstet Gynecol Survey* 37:281, 1982.
37. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD, Endocrine regulation of menstruation, *Endocr Rev* 27:17, 2006.
38. Fritz MA, Speroff L. The Uterus. Ed: Seigafuse S, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. pp. 155-175, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2011.
39. Ludwig H, Spornitz UM, Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling, In: Bulletti C, Gorpide E, eds. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, p. 28.
40. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 58:338, 1988.
41. Tabibzadeh SS, Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab* 70:437, 1990.
42. Gorpide E, Gusberg S, Tseng L, Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, *J Steroid Biochem* 7:891, 1976.
43. Markee JE, Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey, *JAMA* 250:2167, 1946.
44. Markee JE, Morphological basis for menstrual bleeding: relation of regression to the initiation of bleeding, *Bull NY Acad Med* 24:253, 1948.

45. Tabibzadeh S, The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling, *Mol Hum Reprod* 2:77, 1996.
46. Tabibzadeh S, Babaknia A, Kong QF, Zupi E, Marconi D, Romanini C, Satyaswaroop PG, Menstruation is associated with disordered expression of Desmoplakin I/II, cadherin/catenins and conversion of F to G actin in endometrial epithelium, *Hum Reprod* 10:776, 1995.
47. Fata J, Ho ATV, Leco KJ, Moorehead RA, Khoka R, Cellular turnover and extracellular matrix remodelling in female reproductive tissues: functions of metalloproteinases and their inhibitors, *Cell Mol Life Sci* 57:77, 2000.
48. Zhang J, Salamonsen LA, In vivo evidence for active matrix metalloproteinases in human endometrium supports their role in tissue breakdown at menstruation, *J Clin Endocrinol Metab* 87:2346, 2002.
49. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, Dsupin B, Cannon P, Svitek C, Gorstein F, Osteen KG, Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones, *J Clin Invest* 94:946, 1994.
50. Irwin JC, Kirk D, Gwatkin RBL, Navre M, Cannon P, Giudice LC, Human endometrial matrix metalloproteinase-2, a putative menstrual proteinase. Hormonal regulation in cultured stromal cells and messenger RNA expression during the menstrual cycle, *J Clin Invest* 97:438, 1996.
51. Schatz F, Krikun G, Runic R, Wang EY, Hauskenecht V, Lockwood CJ, Implications of decidualization-associated protease expression in implantation and menstruation, *Seminars Reprod Endocrinol* 17:3, 1999.
52. Critchley HOD, Kelly RW, Baird DT, Brenner RM, Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding, *Reprod Biol Endocrinol* 4(Suppl 1):S5, 2006.
53. Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI, Korc M, Hargrove JT, Matrisian LM, Osteen KG, Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium, *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7362, 1995.

54. Zhang J, Salamonson LA, tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1, -2, and -3 in human endometrium during the menstrual cycle, *Mol Hum Reprod* 3:735, 1999.
55. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu S-Q, Chegini N, Tabibzadeh S, Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor β superfamily, *J Clin Invest* 99:2342, 1997.
56. Nayak NR, Critchley HOD, Slayden OD, Menrad A, Chwalisz K, Baird DT, Brenner RM, Progesterone withdrawal up-regulates vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the superficial zone of the human and macaque endometrium: potential relevance to menstruation, *J Clin Endocrinol Metab* 85:3442, 2000.
57. Helftenbein G, Misseyanni A, Hagen G, Peter W, Slater EP, Wiehle RD, Suske G, Beato M, Expression of the uteroglobin promoter in epithelial cell lines from endometrium, In: Bulletti C, Gurside E, eds. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, p. 69.
58. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F, The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states, *Seminars Thromb Hemost* 33:111, 2007.
59. Lockwood C, Krikun G, Papp C, Toth-Pal E, Markiewicz L, Wang EY, Kerenyi T, Zhou X, Hausknecht V, Papp Z, The role of progestationally regulated stromal cell tissue factor and type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in endometrial hemostasis and menstruation, *Ann NY Acad Sci* 734:57, 1994.
60. Schatz F, Aigner S, Papp C, Toth-Pal E, Hausknecht V, Lockwood CJ, Plasminogen activator activity during decidualization of human endometrial stromal cells is regulated by plasminogen activator inhibitor 1, *J Clin Endocrinol Metab* 80:1504, 1995.
61. Wilborn WH, Flowers Jr CE, Cellular mechanisms for endometrial conservation during menstrual bleeding, *Seminars Reprod Endocrinol* 2:307, 1984.

62. Fritz MA, Speroff L. Abnormal Uterine Bleeding. Ed: Seigafuse S, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. pp. 591-620, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2011.
63. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M, A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding, *Fertil Steril* 87:466, 2007.
64. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS, Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding, *Fertil Steril* 90:2269, 2008.
65. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113:3.
66. Fraser IS, Munro MG, Critchley H, Section Editor Barbieri RL, Deputy Editor Falk SJ, Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women: Terminology and PALM-COEIN etiology classification, UpToDate, Literature review current through: May 2017. updated: Jan 27, 2017.
67. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, et al. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2009; 91:201.
68. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, et al. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod* 2014; 29:473.
69. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68:426.
70. Braghetto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007; 76:195.
71. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79:189.

72. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, et al. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:244.
73. Galen DI, Isaacson KB, Lee BB. Does menstrual bleeding decrease after ablation of intramural myomas? A retrospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20:830.
74. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736.
75. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, Devilee P (eds), IARC Press, Lyon 2003. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf> (Accessed on September 01, 2016).
76. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43.
77. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, et al. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111:734.
78. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351:485.
79. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009; 145:212.
80. Committee on Adolescent Health Care, Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1368.
81. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16:50.

82. Prior JC, Naess M, Langhammer A, Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles - A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One* 2015; 10:e0134473.
83. Critchley HO, Maybin JA. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. *Semin Reprod Med* 2011; 29:400.
84. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:178.
85. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. A role for prostacyclin (PGI₂) in excessive menstrual bleeding. *Lancet* 1981; 1:522.
86. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:434.
87. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 2015; 21:748.
88. Toth M, Patton DL, Esquenazi B, et al. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57:361.
89. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20:562.
90. Kim TH, Lee HH. Presenting features of women with uterine arteriovenous malformations. *Fertil Steril* 2010; 94:2330.e7.
91. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:736.
92. Prendergast EN, Misch E, Chou YA, et al. Insufficient endometrial biopsy results in women with abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2014; 123 Suppl 1:180S.

93. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:799.
94. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
95. Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:203.
96. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321.
97. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:558.
98. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, et al. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause* 2014; 21:899.
99. Goodman A, Section Editor Barbieri RL, Deputy Editor Falk SJ, Postmenopausal uterine bleeding ,UpToDate, Literature review current through: May 2017. last updated: May 03, 2016.
100. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7:17.
101. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *BJOG* 2003; 110:1099.
102. Berlière M, Radikov G, Galant C, et al. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 4:S35.
103. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45:1.

104. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010; 16:5.
105. Bani-Irshaid I, Al-Sumadi A. Histological findings in women with postmenopausal bleeding: Jordanian figures. *East Mediterr Health J* 2011; 17:582.
106. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9.
107. van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas* 2011; 68:155.
108. Cote ML, Ruterbusch JJ, Ahmed Q, et al. Endometrial cancer in morbidly obese women: do racial disparities affect surgical or survival outcomes? *Gynecol Oncol* 2014; 133:38.
109. Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J* 2014; 18:55.
110. Marcu M, Chefani A, Sajin M. Postmenopausal choriocarcinoma: a case report. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46:145.
111. Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci* 2014; 21:1067.
112. Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. *BJOG* 2014; 121:1564.
113. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 199:151.
114. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:234.

115. van Hunsel FP, Kampschöer P. [Postmenopausal bleeding and dietary supplements: a possible causal relationship with hop- and soy-containing preparations]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156:A5095.
116. Chandrareddy A, Muneyyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract* 2008; 14:132.
117. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
118. Sabadell J, Castellví J, Baró F. Tuberculous endometritis presenting as postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96:203.
119. Mengistu Z, Engh V, Melby KK, et al. Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:631.
120. Güngördük K, Ulker V, Sahbaz A, et al. Postmenopausal tuberculosis endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007:27028.
121. Feldman S ,Section Editors Levine D, Goff B ,Deputy Editor Falk SJ, Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease,UpToDate, Literature review current through: May 2017. last updated: Feb 09, 2017.
122. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1.
123. Lipscomb GH, Lopatine SM, Stovall TG, Ling FW. A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:591.
124. Silver MM, Miles P, Rosa C. Comparison of Novak and Pipelle endometrial biopsy instruments. *Obstet Gynecol* 1991; 78:828.
125. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73:405.
126. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89:1765.

127. Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002; 109:313.
128. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40:553.
129. Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:784.
130. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
131. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:1131.
132. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:489.
133. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9:277.
134. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1160.
135. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000; 96:266.
136. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:119.

137. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488.
138. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114:409.
139. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1025.
140. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510.
141. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:160.
142. Gupta JK, Chien PF, Voit D, et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:799.
143. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002; 99:663.
144. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:558.
145. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, 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; 40:621.
146. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006; 55:334.
147. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994; 83:738.
148. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, et al. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. *Maturitas* 2005; 50:177.
149. Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI, et al. Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:37.
150. Pardo J, Kaplan B, Nitke S, et al. Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:224.
151. Zalel Y, Tepper R, Cohen I, et al. Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1996; 15:513.
152. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87:345.
153. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:120.
154. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, et al. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:102.
155. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1334.

156. Meuwissen JH, Oddens BJ, Klinkhamer PJ. Endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound insufficiently predicts occurrence of hyperplasia during unopposed oestrogen use. *Maturitas* 1996; 24:21.
157. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:60.
158. Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, et al. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:858.
159. Krampl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:616.
160. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003; 110:938.
161. van Dongen H, de Kroon CD, van den Tillaart SA, et al. A randomised comparison of vaginoscopic office hysteroscopy and saline infusion sonography: a patient compliance study. *BJOG* 2008; 115:1232.
162. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comparison of outpatient hysteroscopy with saline infusion hysterosonography. *BJOG* 2002; 109:800.
163. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, et al. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74:1029.
164. Lim PS, Nazarian LN, Wechsler RJ, et al. The endometrium on routine contrast-enhanced CT in asymptomatic postmenopausal women: avoiding errors in interpretation. *Clin Imaging* 2002; 26:325.
165. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the female pelvis through the life cycle. *Radiographics* 2012; 32:1575.

166. Priore DG, Section Editor Goff B, Deputy Editor Falk SJ, Endometrial sampling procedures, UpToDate, Literature review current through: May 2017. last updated: Oct 20, 2015.
167. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:1.
168. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89:1765.
169. Trimble CL, Method M, Leitaio M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1160.
170. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101:1026.
171. Dogan E, Celiloglu M, Sarihan E, Demir A. Anesthetic effect of intrauterine lidocaine plus naproxen sodium in endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:347.
172. Trolice MP, Fishburne C Jr, McGrady S. Anesthetic efficacy of intrauterine lidocaine for endometrial biopsy: a randomized double-masked trial. *Obstet Gynecol* 2000; 95:345.
173. Güney M, Oral B, Mungan T. Intrauterine lidocaine plus buccal misoprostol in the endometrial biopsy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97:125.
174. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1180. Reaffirmed 2016.
175. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
176. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:115.
177. Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:793.

178. Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:32.
179. Polena V, Mergui JL, Zerat L, Sananes S. The role of Pipelle Mark II sampling in endometrial disease diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134:233.
180. Moberger B, Nilsson S, Palmstierna S, et al. A multicenter study comparing two endometrial sampling devices--Medscand Endorette and Pipelle de Cornier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:764.
181. Sierecki AR, Gudipudi DK, Montemarano N, Del Priore G. Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy. *J Reprod Med* 2008; 53:760.
182. Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, Rovira EZ. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial Pipelle and Vabra aspirator. *J Reprod Med* 1988; 33:427.
183. Einerth Y. Vacuum curettage by the Vabrar method. A simple procedure for endometrial diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61:373.
184. Suarez RA, Grimes DA, Majmudar B, Benigno BB. Diagnostic endometrial aspiration with the Karman cannula. *J Reprod Med* 1983; 28:41.
185. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, et al. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med* 2001; 46:439.
186. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii.
187. Yang GC, Wan LS, Del Priore G. Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing. *J Reprod Med* 2002; 47:1005.

188. Yang GC, Wan LS. Endometrial biopsy using the Tao Brush method. A study of 50 women in a general gynecologic practice. *J Reprod Med* 2000; 45:109.
189. Maksem JA. Performance characteristics of the Indiana University Medical Center endometrial sampler (Tao Brush) in an outpatient office setting, first year's outcomes: recognizing histological patterns in cytology preparations of endometrial brushings. *Diagn Cytopathol* 2000; 22:186.
190. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008; 115:1028.
191. Cooper JM, Erickson ML. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:235.
192. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014
193. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: <http://globocan.iarc.fr>.
194. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2008. Atlanta (GA): ACS; 2008. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalssecured.pdf>. Retrieved June 20, 2008.
195. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5–29.
196. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf.
197. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1025–36.

198. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510–7.
199. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 2002;99:663–70.
200. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:799–816.
201. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558–65.
202. van Hanegem N, Breijer MC, Opmeer BC. Prediction models in women with postmenopausal bleeding: a systematic review. *Women's Health*. 2012 8(3), pp 251–262.
203. Patel V., Wilkinson EJ., Castagno. et al, Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women With Postmenopausal Bleeding, *J. International Journal of Gynecological Pathology* 36:348–355, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
204. Seckin B, Cicek MN, Dikmen AU, et al. Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding. *J Clin Ultrasound* 2016;44:339–46.
205. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488–94.
206. van Hanegem N. Et.al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-

analysis, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016-02-01, Volume 197, Pages 147-155.

207. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358.
208. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. Gynecol Oncol 2001; 80:395.
209. Barakat RR, Gilewski TA., et al: Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy, J Clin Oncol. 2000 Oct 15;18(20):3459-63.
210. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol 2006; 107:1475.
211. Nakamura H, Tsuda H, Hosoi M, Sato T, Inoue T, Nishimura S, Kajitani K, Kawamura N. Endometrial thickness in Japanese women with hypertension or/and type 2 diabetes mellitus. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 129 (2006) 174–177.
212. Vorgias G, Strigou S, Varhalama E, Savvopoulos P, Dertimas B, Akrivos T. The effect of hypertension and anti-hypertensive drugs on endometrial thickness and pathology. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 125 (2006) 239–242.
213. Martinez_Rubio MP, Alcazar JL. Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs. Maturitas. 2003;46:27-32.

