



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

**PREMENOPOZAL KADINLARDA ENDOMETRİAL  
BİYOPSİ YAPILMASI ENDİKASYONLARININ VE  
BİYOPSİ YÖNTEMLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs ÖZTÜRK**

**Antalya, 2022**



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

# **PREMENOPAZAL KADINLARDA ENDOMETRİAL BİYOPSİ YAPILMASI ENDİKASYONLARININ VE BİYOPSİ YÖNTEMLERİNİN BELİRLENMESİ**

## **UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs ÖZTÜRK**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER**

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2022**

## TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum değerli hocam bölüm başkanı sayın Prof. Dr. İ. İnanc MENDİLCİOĞLU'na, bu tezin olgunlaşmasından en son haline gelmesine kadar olan tüm basamaklarında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, değerli tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e, eğitim süresince büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. M. İlkin YERAL'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca mesai yoğunluğumu paylaşan asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen, sabırla ve fedakarlıklarla beni yetiştiren evladı olmaktan gurur duyduğum annem Halide TÜLÜ'ye ve ablam Özden ÜSTÜNER'e,

Bu zorlu süreçte benimle birlikte yorulan, her zaman desteği ile benim için sonsuz bir güç ve mutluluk kaynağı olan sevgili eşim Fzt. İdris ÖZTÜRK'e ve oğlum Hüseyin Yağız'a

***Sonsuz teşekkürler...***

# İÇİNDEKİLER

|                                                       | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>                 | <b>v</b>     |
| <b>Tablolar Dizini</b>                                | <b>vi</b>    |
| <b>Şekiller Dizini</b>                                | <b>vii</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                               | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                              | <b>4</b>     |
| 2.1. Kadın Genital Sistemi                            | 4            |
| 2.1.1. Kadın Genital Sistem Anatomisi                 | 4            |
| 2.2. Menstrüasyon Döngüsünün Fizyolojisi              | 7            |
| 2.3. Menstrüasyon Etiyolojisi Üzerine Teoriler        | 9            |
| 2.3.1. Östrojen Yoksunluğu                            | 9            |
| 2.3.2. Progesteron Yoksunluğu                         | 9            |
| 2.3.3. Yetersiz Lenfatik Drenaj                       | 9            |
| 2.3.4. Menstruel Toksin ve Endometrial Kanama Faktörü | 10           |
| 2.3.5. Depolimerizasyon Teorisi                       | 10           |
| 2.4. Normal Menstrüasyon Mekanizması                  | 10           |
| 2.4.1. Endometriumdaki Değişiklikler                  | 10           |
| 2.4.2. Hemostaz ve Endometrial Rejenerasyon           | 11           |
| 2.4.3. Menstrüel Kanın Fibrinolizisi ve Sıvılaşması   | 11           |
| 2.5. Anormal Uterin Kanama                            | 11           |
| 2.5.1. Etiyoloji                                      | 12           |
| 2.5.2. Epidemiyoloji                                  | 17           |
| 2.5.3. Patofizyoloji                                  | 17           |
| 2.5.4. Hasta Öyküsü ve Fizik Muayene                  | 17           |
| 2.5.5. Değerlendirme                                  | 19           |
| 2.6. Endometrial Kanser                               | 20           |
| 2.6.1. Etiyoloji                                      | 20           |
| 2.6.2. Patofizyoloji                                  | 21           |
| 2.6.3. Hasta Öyküsü ve Fizik Muayene                  | 21           |

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6.4. Değerlendirme                                                                 | 22        |
| 2.7. Endometrial Kavitenin Değerlendirilmesi                                         | 22        |
| 2.7.1. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)                                           | 22        |
| 2.7.2. Endometrial Biyopsi                                                           | 24        |
| 2.7.3. Dilatasyon ve Küretaj (D&C)                                                   | 27        |
| 2.7.4. Histeroskopi                                                                  | 28        |
| 2.8. Endometrial Biyopsi Sonuçları                                                   | 30        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                            | <b>32</b> |
| 3.1. Araştırmanın Tipi                                                               | 32        |
| 3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı                                          | 32        |
| 3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri                                                   | 32        |
| 3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri                                               | 32        |
| 3.5. Verilerin Toplanması                                                            | 33        |
| 3.6. Biyopsi Prosedürleri                                                            | 33        |
| 3.7. Etik Kurul Onayı                                                                | 34        |
| 3.8. İstatistiksel Analiz                                                            | 34        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                   | <b>36</b> |
| 4.1 Lojistik Regresyon Analizi                                                       | 41        |
| 4.2. ROC Analizi                                                                     | 42        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                   | <b>48</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                                                                   | <b>54</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                                                       | <b>56</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                                                   | <b>57</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                  | <b>58</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                                                     | <b>70</b> |
| <b>Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı</b> | <b>70</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                                                                              |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACOG</b>    | Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği                                                      |
| <b>ASC-H</b>   | HSIL'in Ekarte Edilemediği Atipik Skuamöz Hücreler                                           |
| <b>ASC-US</b>  | Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler                                                 |
| <b>AUC</b>     | Eğri Altındaki Alan                                                                          |
| <b>AUK</b>     | Anormal Uterin Kanama                                                                        |
| <b>D&amp;C</b> | Dilatasyon ve Küretaj                                                                        |
| <b>DEXA</b>    | Kemik Dansitometrisi                                                                         |
| <b>DM</b>      | Diyabetes Mellitus                                                                           |
| <b>FIGO</b>    | Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu                                             |
| <b>FSH</b>     | Foliküler Uyarıcı Hormon                                                                     |
| <b>GnRH</b>    | Gonadotropin Salgılatıcı Hormon                                                              |
| <b>HSIL</b>    | Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon                                                |
| <b>HT</b>      | Hipertansiyon                                                                                |
| <b>IV</b>      | İntravenöz                                                                                   |
| <b>LH</b>      | Lüteinize Edici Hormon                                                                       |
| <b>LSIL</b>    | Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon                                                 |
| <b>MRG</b>     | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                                |
| <b>NICE</b>    | Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Enstitüsü ve İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü |
| <b>PKOS</b>    | Polikistik Over Sendromu                                                                     |
| <b>RIA</b>     | Uterus İçi Araç                                                                              |
| <b>TVUSG</b>   | Transvajinal Ultrasonografi                                                                  |
| <b>VKI</b>     | Vücut Kitle İndeksi                                                                          |

## TABLOLAR DİZİNİ

| <b><u>Tablo</u></b>                                                                                                                                                                                                                       | <b><u>Sayfa</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2.1. Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kanama bozuklukları için tarama                                                                                                                                                              | 15                  |
| 4.1. Hastalara ait sosyo-demografik ve klinik özellikler                                                                                                                                                                                  | 36                  |
| 4.2. USG taramalarındaki bulgular                                                                                                                                                                                                         | 37                  |
| 4.3. Smear, mamografi ve DEXA yöntemine ait sonuçlar                                                                                                                                                                                      | 38                  |
| 4.4. Biyopsi yöntemi ve sonuçlarına ait bilgiler                                                                                                                                                                                          | 39                  |
| 4.5. Operasyon yöntemi ve sonuçlarına ait bilgiler                                                                                                                                                                                        | 39                  |
| 4.6. Hastalara ait sosyo-demografik ve klinik özelliklerin biyopsi ile saptanan tanı durumuna göre karşılaştırılması                                                                                                                      | 40                  |
| 4.7. Premenopozal hastalarda risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi                                                                                                                                               | 41                  |
| 4.8. Endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizi                                                                  | 43                  |
| 4.9. Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsilerin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizi | 46                  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b><u>Sekil</u></b>                                                                                                                                                                                                        | <b><u>Sayfa</u></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>4.1.</b> Endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi                                                                     | <b>43</b>           |
| <b>4.2.</b> Endometrium kanseri tespitinde probe yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi                                                                       | <b>44</b>           |
| <b>4.3.</b> Endometrium kanseri tespitinde histeroskopi yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi                                                                | <b>44</b>           |
| <b>4.4.</b> Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi      | <b>46</b>           |
| <b>4.5.</b> Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde probe yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi        | <b>47</b>           |
| <b>4.6.</b> Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde histeroskopi yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi | <b>47</b>           |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial dokunun histolojik incelenmesi endometrial prekanseröz ve kanserli hücrelerin tanınması ve aynı zamanda diğer iyi huylu patolojilerin tanısına imkan sağlar.

Endometrium kanseri kadınlarda en yaygın 6. malign hastalık olarak görülmektedir (1). Ortalama tanı yaşı 61'dir ancak %5 ila %30'u premenopozal kadınlarda teşhis edilir (1). Premenopozal kadınlarda tüm dünyada Globocan 2018 verilerine göre endometrium kanseri insidansı 100.000 kadında 3,3 olup mortalite oranı 100.000 kadında 0,37'dir (1). Ülkemizdeki oranlara bakılacak olursa, 100.000 premenopozal kadında endometrium kanseri insidansı 4,8, mortalite oranı ise 0,31'dir (1).

Premenopozal kadınlarda endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi risk faktörleri erken menarş, nulliparite, infertilite, hormon replasman tedavisi, obezite ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), polikistik over sendromu (PKOS) gibi anovulatuvar sikluslar ve karşılanmamış östrojen maruziyetidir (2). Aynı zamanda beyaz ırk, Lynch sendromu, hipertansiyon, Diabetes Mellitus (DM), ailede endometrium kanseri öyküsü de risk faktörleri arasındadır (2).

Tanı alan hastaların yaklaşık %90'ında anormal uterin kanama en belirgin semptomdur (3). Premenopozal kadınlarda ilk geliş şikayeti genellikle kanamanın menometroraji şeklinde olmasıdır (3). Anovulasyon nedeniyle uzun süre amenore dönemleri de görülebilir. Kanama dışında bazı kadınlarda görülen semptomlar pelvik ağrı, hassasiyet, pelviste kitle hissi, geçmeyen pürülan akıntıdır. Hastaların %5'i ise başka nedenlerden dolayı yapılmış histerektomi sonucu, başka nedenlerden dolayı çekilen radyolojik görüntüleme ya da alınan smear sonucunun şüpheli gelmesi ile ileri inceleme yapıp tanı alan asemptomatik hastalardır (3).

Endometrial polip gibi benign veya atipik hiperplazi ya da kanser açısından kuşkuda bırakan bulgular ile başvuran kadınlarda ilk aşamada pelvik muayene (TVUSG) ve PAP smear testinin yapılması gerekmektedir. Premenopozal kadınlarda, TVUSG, endometriumun en ince olması beklendiği kanama döngüsünün 4, 5 veya 6. gününde yapılmalıdır (üreme çağındaki kadınlarda, proliferatif fazdaki normal endometrial kalınlık 4-8 mm ve salgı fazında 8-14

mm'dir) (4). Premenopozal kadınlarda anormal endometrial kalınlık için standart bir eşik yoktur. Endometrial kalınlık tek başına biyopsi için bir gösterge değildir. Premenopozal dönemde transvajinal ultrasonografi özellikle yapısal lezyonları (leiomyomlar, endometrial polip, adneksial kitle) dışlamak için yapılır. Daha ileri değerlendirme, tıbbi tedaviye cevap vermeyen anormal kanama, fibroid uterus ve adenomyozis gibi endometriumun proliferatif fazda kaldığı ve endometrial karsinoma yol açabilen yaygın hiperöstrojenik durumların varlığı, polip gibi yapısal anormalliklerin varlığı veya östrojen üreten ovarian tümörlerin ayrımı dahil olmak üzere klinik duruma dayanmalıdır. Asemptomatik premenopozal kadınlarda ise endometrial değerlendirme, glandüler anormallikleri veya endometrial hücreleri gösteren servikal sitoloji sonuçları, kronik östrojen fazlalığı ve ultrasonografi ile takibinde görülen endometriumun heterojen olması, asimetrik kalınlaşması veya yapısal lezyonlar dahil olmak üzere risk faktörleri ve klinik muayene bulgularının kombinasyonuna dayanmalıdır (4).

Endometrial lezyonların kesin tanısı endometrial doku örneğinin histopatolojik incelemesine dayanmaktadır (5). Pipelle aspirasyon biyopsisi ile ofis ortamında yapılan kör endometrial örnekleme, teşhis koymada etkilidir ancak yetersiz örnekleme veya servikal stenoz varlığı başarısızlığa sebep olabilmektedir (5). Pozitif histoloji kesin kanser tanısı koydururken negatif histoloji kanser tanısını tam olarak dışlayamamaktadır. Tekrarlayan semptomları olan hastalarda D&C veya histeroskopi yöntemleri ile endometrial örnekleme önerilmektedir (5). Histeroskopi yöntemi şüpheli lezyonların doğrudan örneklenmesini sağlar ve ultrasonografi ile fokal lezyon tespit edilen hastalarda önerilmektedir (5).

Klinik uygulamada premenopozal kadınlarda endometrial biyopsi gerekliliği konusunda klinisyenler arasında farklılıklar bulunmaktadır (6). Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Enstitüsü ve İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzları, biyopsinin yalnızca geleneksel tıbbi tedavi başarısız olduğunda yapılmasını önerirken Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) kılavuzu, hiperplazi veya endometrial kanser için risk taşıyan hastaların ileri tetkik ve tedavisinin yapılmasını önermektedir (6). Bu konuda yaş sınırı, konvansiyonel tıbbi tedavinin başarısızlığı, PKOS, kanser şüphesi, anormal uterin kanamanın süresi, muayene ve ultrasonografi bulguları arasında farklılıklar dikkat çekmektedir (6).

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran premenopozal olgularda endometrial kanser veya endometrial hiperplazi oluşumundaki risk faktörlerini ve biyopsi yöntemlerinin tanısal değerini belirlemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kadın Genital Sistemi

Kadın genital organları pelvik boşluk içinde bulunur, cinsel ve üreme fonksiyonlarının yanı sıra hormon üretimi ve salgılanması için birlikte çalışan bir dizi birbirine bağlı organdır. Uterus, serviks ve vajina yoluyla vücudun dışına, tuba uterina yoluyla periton ve overlere bağlanır (7).

#### 2.1.1. Kadın Genital Sistem Anatomisi

**Overler:** Overler oval şekillidir, premenopozal dönemde yaklaşık  $4 \times 2$  cm boyutlarındadır. Uterusun her iki yanında ana iliak arter bifurkasyonunun hemen altında yerleşmişlerdir. İfundibulopelvik ligament ile pelvik yan duvara, ovarian ligament ile uterus kornusuna bağlanırlar. Germinal epitel ile kaplanırlar; peritonun mezotelyumu ile sürekli olup germ hücrelerini içeren fibröz stromayı kapsarlar (7).

**Tuba uterina:** Tuba uterina iki taraflı bulunur ve uterin kornudan overlere yakın periton boşluğuna kadar uzanır. Yaklaşık 10 cm uzunluğundadır ve değişken iç çaplarla dört bölüme ayrılırlar. İntramural kısım, uterus kornusunda myometriuma nüfuz ederek uterin boşluğa bağlanır; 2-3 cm uzunluğundaki isthmus, 1 mm lümen çapıyla tüpün en dar kısmıdır ve yaklaşık 1 cm lümen çapı ile en geniş kısmı olan ampulla ile devam eder; overler ile temas eden fimbrialarla çevrili tüpün en distal kısmı olan infundibulumda biter. İfundibulum peritona açılır. Son kanıtlar, yüksek dereceli seröz over kanserinin çoğunun tuba uterinanın fimbrial kısmından kaynaklandığını göstermektedir (7).

**Uterus:** Uterus premenopozal dönemde yaklaşık  $7 \times 4$  cm boyutlarındadır ve fundus, kornua, gövde ve serviksten oluşur. Mesane ve rektum arasında bulunur. Uterusun üç katmanı mevcuttur: endometrium, bazal ve fonksiyonel tabakadan oluşur; myometrium, bağ dokusuna gömülü iki kat düz kas hücrelerinden oluşur ve doğumda gerekli olan kasılmalardan sorumludur; en dıştaki katman olan perimetrium, mezotel ve ince gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve organı kaplar (7).

**Serviks:** Serviks, uterus ve vajinayı birbirine bağlar ve üst vajinaya doğru çıkıntı yapar. Serviks reproduktif dönemde yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır ve sırasıyla 1-2,5 mm ve 2,5-4 mm çapında açıklıklar arasında uzanan kolumnar epitelle döşeli içi biçimli bir endoservikal kanal bulunur (8).

**Vajina:** Vajina, serviksten açılan, perineal membrandan geçen elastik fibromusküler bir yapıdır ve uterusun gövdesine karşı 90-170 derecelik bir açı oluşturur. Serviks vajinanın arka duvarına açılır (9, 10).

**Periton:** Periton, karın ve pelvik boşlukları kaplayan koruyucu bir tabakadır. İnce bir bağ dokusu tabakası üzerinde tek bir skuamöz hücre tabakasından oluşur ve organları birbirleri arasındaki sürtünmeden korumak için örter (11).

Kadın genital sistemi, farklı bölgeleri boyunca farklı bileşim ve işlevlere sahip sıvılarla doludur ve öncelikle sperm ve oositlerin taşınmasına yardımcı olur. Özellikleri, çeşitli protein ve biyokimyasal bileşimlerle hormonal stimülasyondaki değişikliklere yanıt verir, bu da artan veya azalan viskozite ve bireysel işlevleriyle ilgili sıvı özellikleri ile sonuçlanır (12, 13). Bu sıvılar anatomik konumlarının adını alırlar; uterus boşluğunda uterus içi sıvı; serviks ve tuba uterinada servikal ve tubal mukus; vajinal sıvılar ise servikal vestibüldeki bezler tarafından üretilir (14, 15).

Kadın genital sistemi, çoğu biyolojik doku ve içi boş iç organlar gibi bir iç mukoza serozası, medial muskularis ve dış serozadan oluşan hiyerarşik bir yapı ile inşa edilmiştir. Bu hiyerarşik yapı hücresel ve fibriler yapılardan oluşur (15).

Uterusun en iç tabakası olan endometrium, bir embriyonun implantasyonuna hazırlanmak için menstrüel döngü sırasında kalınlaşır ve implantasyon olmazsa dökülerek menstrüel kanamaya neden olur. Endometrium ayrıca, organın yeterli işleyişine yardımcı olarak kavite içi sıvıların salgılanmasındaki rolü nedeniyle fonksiyonel bir endotel olarak kabul edilir (16).

Myometrium veya orta tabaka çoğunlukla düz kas hücreleri, kolajen ve elastin liflerinden oluşur. Düz kas hücreleri, süngerimsi bir elastin ve kolajen matrisine gömülü demetler halinde toplanır. Üst yapısı histolojik ve mikro görüntüleme yöntemleriyle tanımlanmıştır. Düz kas hücre demetleri üç farklı katman gösterir; stratum vaskülare, stratum subvaskülere ve stratum supravaskülere olmak üzere arteriyel ortamdaki liflerin düzenine benzer. Bu yönelim ve özellikler,

organa genişleyen ve sıkıştıran özellikler sağlar (16). Endometrium ve myometrium arasındaki arayüze bağlantı bölgesi denir ve salgı fonksiyonel endotelinin bulunduğu yerdir, üremede ve ayrıca patolojilerin gelişiminde önemli bir rol oynar. Myometrium, tuba uterinanın ve vajinanın kas tabakası ile sürekli dir. Perimetrium veya en dıştaki katman, çoğunlukla gevşek bağ dokusundan yapılı r ve çevredeki organlarla sürtünmeye karşı koruma sağlar (16).

Sırasıyla internal ve eksternal os yoluyla uterus boşluğuna ve vajinaya bağlanan serviks, uterusun kas yapısından kademeli olarak elastik, kolajenöz servikal dokuya geçiş yapar (17). Hücre dışı matris, glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar içine gömülü uzunlamasına ve çevresel yönelimlere sahip çapraz bağlı tip I ve III kolajen liflerinin yoğun bir ağından oluşur. Uterustan korunmuş uzunlamasına ve çevresel bir düzende düz kas hücre demetleri, servikse yük taşıma özelliklerini sağlar ve yapılar arasında kuvvet iletimi ile sinyal mekanizmalarına izin verir (18, 19).

Serviks, uterus boşluğuna mekanik bir bariyer görevi görür. Stroma, doğum sırasında fetüsün atılmasına izin vermek için gebelik sırasında yeniden şekillenir (18). Tuba uterinanın duvarında, uterus ve diğer içi boş organlar gibi iç mukoza, ara kas tabakası ve en dışta seroza yer alır (18).

Tubal muskularis, uterus myometriumunun bir devamıdır ve içte kalın dairesel bir tabaka ve daha ince bir dış düz kas hücre demetleri tabakasından organize edilmiştir. Mukoza kıvrımlar oluşturur ve partiküllerin tüpler içinde taşınmasına yardımcı olan ve sırasıyla overler için besleyici bir sıvı üreten siliyer ve siliyer olmayan salgı hücreleri ile basit bir kolumnar epitel ile kaplanır (18).

Vajinal duvar, yüksek oranda vaskülarize elastik bir tabakanın eklenmesiyle uterus ve tuba uterinaya benzer bir yapıya sahiptir ayrıca bir submukoza olarak kabul edilen lamina propria; iç adventisya ile birlikte vajina duvarının elastikiyetine ve gücüne destek olur. Kolajen ve elastin gibi fibriller veya diğer yapıları oluşturmak için farklı konfigürasyonlarda düzenlenen çeşitli proteinler, proteoglikanlar ve glikoproteinler içerir. Bu konfigürasyonlar biyolojik dokulara spesifik mekanik özellikler sağlar. Kolajen, üçlü sarmal konformasyona ve 25'in üzerinde farklı tipe sahip bir protein lifidir. Hücrelere yapı sağlar ve fibröz

dokuların ana bileşenidir. Elastin, üç boyutlu bir ağ şeklinde organize edilmiş çapraz bağlı elastik bir liftir, dokuların gerilmesine izin verir (20, 21).

## **2.2. Menstrüasyon Döngüsünün Fizyolojisi**

Menstrüasyon döngüsü, ovarian foliküllerin gelişimi ve olgunlaşması, ovulasyon ve korpus luteum oluşumu ve dejenerasyonunu içerir. Üç aşamadan oluşur; foliküler faz, ovulasyon ve luteal fazlar (22). Oositin gelişimi, menstrüel döngünün foliküler fazındaki anahtar olaydır. Foliküllerin erken evredeki gelişimi, pre-antral evreye kadar hormonal uyarımdan bağımsızdır, pre-antral evreden sonra ise foliküller lüteinize edici hormon (LH) ve foliküler uyarıcı hormon (FSH) tarafından uyarılır. Pre-antral ve pre-ovulatuvar foliküllerdeki hormonal aktivitenin temeli, iki hücre, iki gonadotropin olarak tanımlanmaktadır. LH, teka hücrelerini androjen üretmesi için uyarır; FSH, teka hücreleri tarafından üretilen androjenin aromatzasyonuyla östrojen üretmesi için granüloza hücrelerini uyarır. Orta foliküler fazdaki en gelişmiş folikül dominant folikül olur. Dominant folikül tarafından üretilen ve artan östrojen, inhibin A seviyesi, hipofiz FSH üretimini engeller. Düşen FSH seviyesi, baskın folikül dışındaki foliküllerde atreziye neden olur (23).

Ovulasyon, dominant folikülden oositlerin salınmasını içerir. LH artışı, yakın ovulasyonun en güvenilir göstergesi olarak kabul edilir. LH artışı, granüloza hücreleri tarafından üretilen ve hipofizde LH üretmek için pozitif feedback etkisine neden olan yüksek düzeyde östrojenden kaynaklanır. Ayrıca lüteinize granüloza hücreleri tarafından üretilen progesteron, östrojenin hipofiz bezi LH sekresyonu üzerindeki pozitif feedback etkiyi daha da artırır. Folikül içindeki makrofajlar, foliküler duvarın parçalanmasına ve ardından oositin salınmasına neden olan proteolitik enzimler üretir. Luteal faz, granülozadan oluşan korpus luteumdan progesteron üretimi ve ovulasyondan sonra kalan teka hücreleri ile karakterize edilir. Gebeliğin yokluğunda, ovulasyondan 14 gün sonra luteoliz oluşur (22, 23).

Endometrial döngü, menstrüel döngü sırasında endometriumda meydana gelen değişiklikleri içerir. Değişiklikler esas olarak östrojen ve progesteronun endometrium üzerindeki doğrudan etkisinin bir sonucudur. Endometrium, bazal ve fonksiyonel katman olmak üzere iki katmandan oluşur. Bazal tabaka,

endometriumun en derin bölgesi olup hormonal uyarıya nispeten tepkisizdir ve döngü boyunca bozulmadan kalır. Bunun yerine dökülen fonksiyonel tabakayı rejenere eden tabakadır (24). Fonksiyonel tabaka endometriumun yüzeysel bölgesi olup iki katmandan oluşur; kompakta (yüzeyel) ve spongiosa (intermediate). Fonksiyonel katman, hormonal uyarıya duyarlıdır ve bu katmanın çoğu mens kanaması sırasında dökülür. Endometriumun kalınlığı sikluslar boyunca değişir (23, 25):

- Adet sırasında - 0,5 mm kalınlık
- Menstrüel fazdan hemen sonra - 1-2 mm
- Proliferatif faz - 2-4 mm
- Orta salgı fazı - 7-8 mm

Hemen adet öncesi dönemde 5-6 mm'ye kadar bir azalma vardır (23, 25).

Endometrial döngü menstrüasyon, proliferatif ve sekretuar faz olmak üzere üç aşamaya ayrılır (23). Proliferatif fazda östrojen baskındır ve sekretuar fazda progesteron etkisi hakimdir (23, 25).

Menstrüasyon, esas olarak hipotalamo-hipofiz-over eksenini yoluyla hormonların görünmez etkileşimini takiben endometriumun dökülmesine bağlı siklik fizyolojik uterin kanamanın görünür halidir (22). Menstrüasyon, progesteronun geri çekilmesiyle başlatılır. Bir ovulasyon döngüsünde, endometrium, desidualizasyona neden olan östrojen ve progesterona düzenli bir şekilde maruz kalır. İmplantasyon başarısız olursa, programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ortaya çıkar. Böylece menstrüasyon, ölü endometriumun dökülmesidir ve endometrium yenilendikçe sona erer (23).

Proliferatif faz, östrojen etkisi altında endometrial astarın ve endometrial bezlerin fonksiyonel kısmının büyümesini içerir. Bu süre boyunca, endometrial bezlerin epiteli, tek bir düşük kolumnar hücre tabakasından sık mitoz ile yalancı çok katlı epitele dönüşür. Endometrial kalınlık, adet sırasında 0,5 mm'den proliferatif fazın sonunda 3,5 mm'ye ve 5 mm'ye yükselir (23).

Salgı fazı, progesteron kaynaklı glandüler salgı aktivitesi ile karakterize edilir. Bu, geç luteal fazda endometriumun desidualizasyonu ile sonuçlanır. Desidualizasyon geri dönüşü olmayan bir süreçtir ve gebelik oluşmadıkça endometrial apoptoza ve menstrüasyona yol açar (23).

### **2.3. Menstrüasyon Etiyolojisi Üzerine Teoriler**

Menstrüasyonun başlamasında sistemik endokrin faktörlerinin yadsınamaz bir rolü vardır. Normal kanama veya anormal uterin kanamanın kökenini belirlemede yerel faktörler önemlidir. Çeşitli teoriler uterus kanamasının kökenini açıklar (24).

#### **2.3.1. Östrojen Yoksunluğu**

Bilateral ooferektomi şeklinde tek başına östrojen çekilmesi, olgun foliküllerin tahrip olması veya östrojen tedavisinin kesilmesi, endometrial parçalanma ve kanamayı takip eder. Östrojen dozunun yarıya indirilmesi de bunun tersine kanamayı takip eder ancak östrojen tedavisinin kesilmesi postmenopozal kadınlarda her zaman uterus kanamasına neden olmaz. Dolayısıyla menstrüasyon patogeneğinde östrojen dışındaki faktörlerin de rol oynadığı açıktır (24).

#### **2.3.2. Progesteron Yoksunluğu**

Ovulasyon döngüsünde korpus luteumun gerilemesi mens görmeye neden olur. Endometrial dökülme, aktif bir korpus luteumun çıkarılmasıyla deneysel olarak veya östrojen ve progesteronun aynı anda uygulanmasından sonra progesteronun tek başına kesilmesiyle üretilebilir. Progesteron yoksunluk kanaması, yalnızca östrojen tarafından hazırlanan bir endometriumda meydana gelir. Bu gözlem amenorede progesteronun tanı ve tedavide kullanımının temelini oluşturur. Büyük dozlarda verilmediği sürece sürekli östrojen uygulaması progesteronun kesilmesinden sonra kanamayı önlemez. Dolayısıyla uterus kanamasının başlamasında başka faktörler de etkindir (24).

#### **2.3.3. Yetersiz Lenfatik Drenaj**

Reynolds (1947), endometrial metabolik desteğin kesilmesinden kaynaklanan lokal staz, ödem ve lökosit infiltrasyonunun neden olduğu katabolizma ürünlerinin uzaklaştırılması için endometrial lenfatik sistemin yetersiz olduğunu öne sürmektedir. Katabolizma ürünleri, endometrium bazal arteriyollerin seviyesine dökülene kadar birikir (24).

#### **2.3.4. Menstruel Toksin ve Endometrial Kanama Faktörü**

"Smiths", menstrüasyondan hemen önce mens kanında ve taze endometriumda pirojenik, fibrinolitik ve belirgin toksik özelliklere sahip aktif bir öglobulinin varlığını göstermiştir (24). "Markee"ye (1950) göre, bu faktör güçlü bir vazokonstriktördür ve seks steroidlerinin kesilmesinde etkili olur (24). Endometriumun fonksiyonel katmanını besleyen spiral arteriyolları etkiler. Vazokonstriksiyon iskemiye, damarların nekrozuna ve kanamaya yol açar. Bazal endometriumu besleyen düz arterler, bu vazokonstriktif maddenin etkisine yanıt vermez ve endometriumun yenilenmesine izin verir (24).

#### **2.3.5. Depolimerizasyon Teorisi**

Proliferatif ve erken salgı fazları sırasında, östrojen ile progesteronun etkisi altında, ekzopeptidazlar, asit fosfataz ve diğer proteazlar gibi enzimler üretilir ve endometrial hücrelerin Golgi Lizozom kompleksinde depolanır. İmplantasyon olmazsa progesteron üretimi azalır ve lizozom, endometrial yıkımdan sorumlu olan bu enzimlerin salınmasına izin verir (24).

### **2.4. Normal Menstrüasyon Mekanizması**

Normal menstrüasyonda, menstrüel akıntının yarısı ila dörtte biri kandır ve geri kalanı endometrial doku ve mukus parçalarıdır. Mens kanı normal olarak pıhtılaşmaz ve endometrial doku, kırmızı hücreler ve dejenere olmuş trombositler ve fibrin kümelenmesinden oluşur.

#### **2.4.1. Endometriumdaki Değişiklikler**

Endometriumda spiral arterlerin veya arteriyolların varlığı eşsiz bir özelliktir. Proliferatif fazda, spiral arteriyollar, endometriumun bazaldan yüzeyel katmanına doğru büyür. Luteal fazda, dilatasyon ile arteriolün uzunluğunda ve kıvrılmasında belirgin bir artış vardır. Premenstrüel fazda endometrium küçülür ve spiral arteriyollar daha fazla kıvrılır. Aynı zamanda spiral arteriyolların endotelial hücreleri ile ilişkili ince duvarlı damarlar arasında boşluklar oluşmaya başlar. Lökositler boşluklardan stromaya göç eder. Menstrüasyondan hemen önce spiral arteriyol 24 saat boyunca yoğun bir şekilde daralmaya başlar ve daha sonra

endometriumun stromasına büyük bir eritrosit ekstrevasyonu ile genişler. Markee'ye göre, menstrüasyondaki en önemli olay, endometriumda bilinmeyen bir maddenin serbest kalmasına bağlı olarak spiral arteriyollerin vazokonstriksiyonudur, bu da spiral arteriyollerin duvarında hasara ve endometriumun fonksiyonel tabakasının nekrozuna neden olur (24).

#### **2.4.2. Hemostaz ve Endometrial Rejenerasyon**

Spiral arteriyollerde birincil hemostaz, kümelenmiş trombositler ve fibrin tıkaçlarının oluşumu ile sağlanır. 24 saat sonra hemostaz sağlayan ana mekanizma, spiral arteriyollerini tamamen tıkayan endotel hücrelerinin şişmesi ile spiral arteriyollerin daralmasıdır. Kanamanın ikinci gününde bazal bezlerden yeniden epitelizasyon başlar ve genellikle üçüncü veya dördüncü günde tamamlanır. Reepitelizasyon oranı, overlerde gelişen foliküllerin büyüme hızına bağlı olan östrojen uyarısının miktarına bağlıdır (24).

#### **2.4.3. Menstrüel Kanın Fibrinolizisi ve Sıvılaşması**

Menstrüel kanın sıvılaştırılması, sadece menstrüel ürünlerin serviksten geçişini kolaylaştırmakla kalmayıp kolay ve hızlı deşarjı sağlaması ve endometriumun infeksiyon ve yapışıklıklarını önlemesi ile menstrüasyon mekanizmasının önemli bir parçasıdır. Endometrium ve serviks, belirgin fibrinolitik aktivitenin bölgeleridir. Plazminojen aktivatörleri, myometrium, endometrium ve mens kanında gösterilmiştir. Menstrüel kandaki plazminojen aktivatörlerinin konsantrasyonu, kanamanın ilk gününde maksimumdur ayrıca uterusdan alınan numunelerde vajinadan daha yüksektir. Aktivatörlerin hızla tüketilmesi, uterusda vajinaya göre nadiren pıhtı oluştuğunu düşündürür. Heparin benzeri aktivite uterus sıvısında da görülür ancak mens sırasında azalır (24).

#### **2.5. Anormal Uterin Kanama**

Anormal uterus kanama (AUK), menstrüel döngüdeki sıklık, düzenlilik, süre ve gebelik dışındaki kanama miktarını içeren düzensizlikleri tanımlayan geniş bir terimdir. Kadınların üçte biri hayatlarında anormal uterus kanama yaşamakta ve düzensizlikler en sık menarş ve perimenopozda ortaya çıkmaktadır (26). Normal

bir menstrüel döngü 24-38 gün arasında bir sıklığa sahiptir, 7-9 gün sürer ve 5-80 mililitre kan kaybı olur (26). Bu 3 parametrenin herhangi birindeki varyasyonlar anormal uterin kanamayı oluşturur. Oligomenore, menoraji ve disfonksiyonel uterin kanama gibi terimler, anormal uterin kanamanın doğasını tanımlamak için kullanılan eski terimlerdir. Terminolojideki revizyonlar ilk olarak 2007'de yayınlandı ardından 2011 ve 2018'de Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) tarafından güncellemeler geldi (27). FIGO sistemleri önce anormal uterin kanamayı tanımlar, ardından yaygın etiyolojiler için bir kısaltma verir (27). Bu açıklamalar kronik, gestasyonel olmayan AUK için geçerlidir. 2018 yılında komite intermenstrüel kanamayı ekledi ve düzensiz kanamayı 75. persantilin dışında tanımladı (27).

Anormal uterin kanama akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut AUK, daha fazla kan kaybını önlemek için acil müdahale gerektiren aşırı kanamadır. Akut AUK kendi başına veya önceki 6 ayın çoğunda mens kanamasındaki düzensizlikleri ifade eden kronik anormal uterin kanamanın üzerine ortaya çıkabilir (28).

### **2.5.1. Etiyoloji**

PALM-COEIN, anormal uterin kanamanın altında yatan etiyolojileri sınıflandırmak için Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) tarafından kullanılan bir kısaltmadır. Birinci kısım, PALM, yapısal sorunları açıklar. İkinci kısım, COEI, yapısal olmayan sorunları açıklar. N, "başka türlü sınıflandırılmamış" anlamına gelir.

P : Polip

A : Adenomyozis

L : Leiomyom

M : Malignite ve hiperplazi

C : Koagülopati

O : Ovulatuvar disfonksiyon

E : Endometrial bozukluklar

I : İatrojenik

N : Başka türlü sınıflandırılmamış

Yukarıda listelenen sorunlardan biri veya daha fazlası, hastanın anormal uterin kanamasına katkıda bulunabilir. Endoservikal polipler, endometrial polipler veya leiomyomlar gibi bazı yapısal varlıklar asemptomatik olabilir ve bir hastanın anormal uterin kanamasının birincil nedeni olmayabilir.

Başka şekilde sınıflandırılmayan AUK, nadir etiyolojiler içerir. Bunlar arteriovenöz malformasyonlar, myometrial hiperplazi ve endometrittir (27).

### **Polip (AUK-P)**

Endometrial ve endoservikal poliplerin epitel proliferasyonları değişken vasküler, glandüler, fibromusküler ve bağ dokusu bileşeni içerir, sıklıkla asemptomatiktir ancak bazılarının anormal uterin kanamanın oluşumuna katkıda bulunduğu kabul edilir (29). Lezyonlar genellikle iyi huyludur ancak atipik veya malign özelliklere de sahip olabilir (30).

P kategorisi, polip boyutu, konumu, sayısı, morfolojisi ve histolojisi dahil olmak üzere değişkenlerin bir kombinasyonunu içerebilen klinik veya araştırma amaçlı kullanım için bir alt sınıflandırmanın geliştirilmesine olanak tanır (30).

### **Adenomyozis (AUK-A)**

Adenomyozisin sonografik görünümü, kısmen myometriumda heterotopik endometrial dokunun mutlak varlığına ve kısmen de ilgili myometrial hipertrofiye bağlıdır (31).

Kesin tanısı histolojik olarak konulsa da ultrasonografide normalden büyük, asimetrik uterus görüntüsü, myometrium boyunca uzanan anekoik avasküler kist yapılarının görülmesi tanıyı destekler (31).

Polipler ve leiomyomlarda olduğu gibi adenomyozis de kendi alt sınıflama sistemine sahip olması gereken bir hastalıktır (31).

### **Leiomyom (AUK-L)**

Myometriumun iyi huylu fibromusküler tümörleri, “leiomyoma”, “myoma” ve sıklıkla kullanılan “fibroid” dahil olmak üzere çeşitli isimlerle bilinir. “Leiomyoma” genel olarak daha doğru bir terim olarak kabul edilmekte ve mevcut sistemde kullanılmak üzere seçilmiştir (32). Polipler ve adenomyozis gibi birçok

leiomyom asemptomatiktir ve sıklıkla onların varlığı AUK'nın nedeni değildir. Ayrıca, leiomyomlar çok değişken büyüme oranlarına sahiptir (32). Sınıflandırma sistemi oluşturulurken leiomyomun endometrium ve seroza ile ilişkisi, leiomyomun uterustaki konumu (üst segment, alt segment, serviks, ön, arka, yan), lezyonların boyutu, lezyon sayısı ve mevcut leiomyom sınıflandırma sistemleri göz önünde bulundurulur (33).

### **Malignite (AUK-M)**

Endometrial kanserin en önemli bulgusu anormal uterin kanamalardır.

Endometriumun değerlendirilmesi, myomlar tarafından uterus kavitesinin distorsiyonundan etkilenebilir ve bu nedenle eşlik eden patoloji tanıyı geciktirebilir. Özellikle inatçı intermenstrüel kanamalarda serviks kanseri tanısı düşünülmelidir ve nadiren over kanseri AUK ile ortaya çıkabilir (34).

Artan obezite ve metabolik sendrom ile endokrin kaynaklı endometrial malignite sıklığı belirgin şekilde artmıştır (34). Irk, leiomyosarkom ve leiomyoma arasındaki tek ortak noktadır ve siyah kadınlarda yaklaşık iki kat artmış risk vardır (34). Uterus leiomyosarkomu için diğer risk faktörleri arasında uzun süreli tamoksifen kullanımı, önceki pelvik radyasyon tedavisi ve kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom gibi nadir görülen kalıtsal bozukluklar yer alır (35, 36).

### **Koagülopati (AUK-C)**

Koagülopati terimi sistemik hemostaz bozukluklarını belirtmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu bozukluklar ağır menstrüel kanaması olan kadınların %24'ünde saptanabilmektedir ve en sık saptanan bozukluk hafif von Willebrand hastalığıdır (37, 38). Bu hastaları saptayabilmek için semptomlar ve risk faktörlerinin detaylı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Ağır menstrüel kanaması olan kadınlarda kanama bozuklukları için tarama (39)

| <b>Menarştan beri olan ağır menstrüel kanama</b>                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aşağıdakilerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"><li>• Postpartum hemoraji</li><li>• Cerrahi ilişkili kanama</li><li>• Diş ile ilgili işlemler sonrası kanama</li></ul>                                                                                                         |
| Aşağıdaki semptomlardan iki veya daha fazlasının beraber olması: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ayda bir veya iki kez vücutta ekimoz olması</li><li>• Ayda bir veya iki kez epistaksis</li><li>• Sık diş eti kanaması</li><li>• Kanama semptomları ile ilişkili aile öyküsü.</li></ul> |

### **Ovulatuvar Disfonksiyon (AUK-O)**

Ovulatuvar disfonksiyon, genellikle öngörülemeyen kanama zamanlaması ve bazı durumlarda ağır menstrüel kanama ile sonuçlanan değişken kanama volüm miktarı kombinasyonu ile ortaya çıkan bir durumdur (27).

Ovulatuvar disfonksiyonun genellikle tanımlanabilir bir nedeni olmasa da birçok endokrin sistem kaynaklı bir bozukluk (Örneğin; PKOS, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, zihinsel stres, obezite, anoreksiya, kilo kaybı veya aşırı egzersiz) olabilmektedir. Bazı durumlarda, bozukluk gonadal steroidlerin veya fenotiyazinler ve trisiklik antidepresanlar gibi dopamin metabolizmasını etkileyen ilaçların neden olduğu iatrojenik olabilir. Ayrıca, ergenlik ve menopoz geçişinde de ovulasyon bozuklukları görülmektedir (27).

### **Endometrial Nedenler (AUK-E)**

Normal ovulatuvar siklusların varlığını düşündüren tahmin edilebilir sıklık menstruasyonları olan, tanımlanabilir başka nedenlerin olmadığı durumlarda, intermenstrüel kanamaları da içeren ağır menstrüel kanamaların da olabildiği hastalar AUK-E olarak kategorize edilir (27). Çoğu zaman böyle bir kanamanın nedeni endometriumun primer bozukluğudur. Eğer semptom ağır menstrüel kanama ise hastada lokal endometrial hemostaz mekanizmasının primer bir bozukluğu mevcut olabilir (27). Günümüzde bu bozuklukları saptamaya yönelik testler bulunmadığı için AUK-E kategorisi diğer AUK nedenleri dışlandıktan sonra

kullanılabilmektedir. Klinisyenler AUK-E'nin saptanabilen nedenlerinden adenomyomlar ve leiomyoma tip 4-8 varlığının da hastada mevcut olabileceği düşünülmelidir. AUK-E'nin endometrit gibi başka nedenleri de olabilir (27).

### **İatrojenik (AUK-I)**

Bu kategori genel olarak intrauterin kontraseptif nedenler olmak üzere medikal aletler veya farmasötik terapileri içermektedir.

- Gonadal steroidler (estrogenler, progestinler, androjenler),
- Gonadal steroid ilişkili tedavi (gonadotropin releasing hormon analogları, aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, selektif progesteron reseptör modülatörleri),
- Antikoagülanlar,
- Ovulasyon bozukluklarına yol açan sistemik ajanlar (dopamin metabolizmasını bozan veya hiperprolaktinemiye neden olan ilaçlar),
- İntrauterin araç kullanımı dahil olmak üzere oluşan kanamalar AUK-I kategorisi dahilindedir (27).

### **Henüz Sınıflandırılmamış (AUK-N)**

AUK yapabilecek iyi tanımlanmamış, yetersiz incelenmiş ya da nadiren karşılaşılan nedenler de bulunmaktadır. Günümüzde bilinmeyen veya gelecekte bulunacak nedenler AUK-N kategorisine dahil edilmiştir (40). Örnek olarak arteriovenöz malformasyonlar ve alt segment sezaryen kesisine sekonder gelişen uterin istmosele bağlı AUK'ler verilebilir. Yeni kanıtlar ortaya çıktıkça bu nedenler FIGO terminoloji sisteminde ayrı ya da var olan kategoriler içine yerleştirilebilirler (41).

### 2.5.2. Epidemiyoloji

Reprodüktif dönemdeki kadınlar arasında anormal uterin kanamanın uluslararası prevalansının, menarş ve perimenopoz döneminde daha yüksek bir insidansa sahip olduğu ve bu oranın %3 ila %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (27). Birçok kadının semptomatik olmasına rağmen tedavi arayışına girmemesi ve tanının bazı bileşenlerinin subjektif olması kesin prevalansı belirlemeyi zorlaştırır (42).

### 2.5.3 Patofizyoloji

Uterin arter ve ovarian arter uterusun kanlanmasını sağlar. Uterin arterin dallarından arkuat arterler yüzeysel myometriumu besler. Arkuat arterlerin dalı olan radial arterler myometriumu dik açı ile geçer ve derin myometriumu beslerler. Daha sonra bu vasküler yapı sırasıyla endometriumun bazal bölümünde baziller arter ve fonksiyonel bölümünde spiral arter adı ile seyrederek Progesteron seviyeleri, menstrüel döngünün sonunda düşer ve endometriumun fonksiyonel tabakasının enzimatik olarak parçalanmasına yol açar. Bu bozulma, mens kanamasını oluşturan kan kaybına yol açar. Fonksiyonel trombositler, trombin ve endometriuma giden arterlerin vazokonstriksiyonu kan kaybını kontrol eder. Uterus yapısındaki herhangi bir düzensizlik (leiomyom, polipler, adenomyozis, malignite veya hiperplazi gibi), pıhtılaşma yollarındaki bozukluklar (pıhtılaşma veya iatrojenik olarak) veya hipotalamik-hipofiz-over ekseninin bozulması (ovulasyon/endokrin bozukluklar yoluyla) menstrüasyonu etkileyebilir ve anormal uterin kanamaya neden olabilir (43).

### 2.5.4. Hasta Öyküsü ve Fizik Muayene

Menstrüasyonla ilgili şikayetlerle başvuran hastalardan ayrıntılı öykü alınmalıdır. Öykü şunları içerir:

- Yaş
- Menarş yaşı
- Son adet tarihi
- Mens sıklığı; sık (24 günden az), normal (24-38 gün) veya seyrek (38 günden fazla) olarak tanımlanabilir (44).

- Mens düzeni; düzenli (+/- 2-7 gün arasında bir değişiklik) veya düzensiz (20 günden fazla değişiklik) olarak tanımlanabilir (45).
- Mens süresi; uzun (8 günden fazla), normal (yaklaşık 4-8 gün) veya kısa (4 günden az) olarak tanımlanabilir (26).
- Kanama miktarı; ağır (80 mL'den fazla), normal (5-80 mL) veya hafif (5 mL'den az kan kaybı) olarak tanımlanabilir (26). Kesin kanama miktarını araştırma ortamlarının dışında belirlemek zordur. Bu nedenle, her gün ped değişikliklerinin sıklığı, pıhtı olması ve boyutu, gece boyunca pedlerin değiştirilmesinin gerekliliği ve bir "taşma" hissi ile ilgili ayrıntılı sorular önemlidir.

Aşağıda yer alan sorular hastalara detaylı olarak yöneltilmelidir (28):

- ✓ İntermenstrüel ve postkoital kanama
- ✓ Gebelik sayısı ve doğum şekli dahil olmak üzere obstetrik öykü
- ✓ Doğurganlık arzusu
- ✓ Mevcut doğum kontrol yöntemi
- ✓ Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların öyküsü
- ✓ PAP smear geçmişi
- ✓ İlişkili semptomlar/Sistemik semptomlar
- ✓ Kilo kaybı
- ✓ Ağrı
- ✓ Bağırsak veya mesane semptomları
- ✓ Anemi semptomları
- ✓ Kanama bozukluğu semptomları
- ✓ Endokrin bozuklukların semptomları
- ✓ Kullandığı mevcut ilaçlar
- ✓ Koagülopatiler, malignite, endokrin bozuklukları ile ilgili soruları içeren aile öyküsü
- ✓ Tütün kullanımı
- ✓ Alkol kullanımı
- ✓ Meslek
- ✓ Cerrahi öykü

Fizik muayene şunları içermelidir (43):

- ✓ Kan basıncı ve vücut kitle indeksi dahil olmak üzere hayati belirtileri
- ✓ Deri veya mukozal solgunluk gibi solgunluk belirtilerini
- ✓ Endokrin bozuklukların belirtilerini
- ✓ Büyüme veya hassasiyet için tiroid muayenesini
- ✓ Aşırı veya anormal kıllanma, klitoromegali, akne gibi hiperandrojenizm bulgularını
- ✓ Ay yüzü, anormal yağ dağılımı, Cushing sendromunu gösterebilecek çizgilerini
- ✓ Ekimoz veya peteşi gibi koagülopati belirtilerini
- ✓ Herhangi bir pelvik veya abdominal kitleyi palpe etmek için karın muayenesini

Pelvik muayene; spekulum muayenesi ve bimanuel muayene şeklinde yapılır. Aynı zamanda fizik muayene servikal smear taraması, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon taraması (gonore ve klamidy gibi) ve endike olan durumlarda endometrial biyopsi alınmasını da içermelidir (43).

### **2.5.5. Değerlendirme**

Laboratuvar testleri; idrarda gebelik testi, tam kan sayımı, ferritin düzeyi, pıhtılaşma paneli, tiroid fonksiyon testleri, gonadotropinler ve prolaktin düzeylerine bakılmasını içerir. Görüntüleme yöntemleri transvajinal ultrasonografi (TVUSG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), histeroskopi olabilir. Transvajinal ultrasonografi hastayı radyasyona maruz bırakmaz, uterus boyutu ve şekli, leiomyomlar, adenomyozis, endometrial kalınlık, tuba ve over anomalilerini gösterebilir. MRG, cerrahi planlamada yararlı olabilecek ayrıntılı görüntüler sağlar ancak maliyetlidir ve AUK'lı hastalarda görüntüleme için ilk seçenek değildir. Histeroskopi ve sonohisterografi (uterus içi kontrastlı transvajinal ultrasonografi), endometrial polip veya submukozal leiomyom şüphesinde, transvajinal ultrasonografiden alınan görüntülerin sonuçsuz kaldığı durumlarda faydalıdır. Histeroskopi ve sonohisterografi daha invazivdir ancak genellikle ofis ortamlarında yapılabilir.

AUK'lı tüm kadınlar için endometrial doku örnekleme gerekliliği olmayabilir ancak hiperplazi veya malignite açısından yüksek risk taşıyan kadınlarda yapılmalıdır. 45 yaş ve üzeri AUK'lı kadınlarda endometrial biyopsi birinci basamak test olarak kabul edilir. Endometrial örnekleme, obezite ve/veya polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar gibi karşılanmamış östrojen maruziyeti olan 45 yaşından küçük kadınlarda ve ayrıca tedavi başarısızlığı veya kalıcı kanaması olan kadınlarda da yapılmalıdır (28).

## **2.6. Endometrial Kanser**

### **2.6.1. Etiyoloji**

Erken menarş ve geç menopoz, yaşam boyu endojen östrojenlere maruz kalma süresini artırır ve endometrium kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (38).

Yüksek vücut kitle indeksinin yanı sıra tip II diyabet ve insülin direnci, anovulasyon, menstrüel bozulma, amenore ve infertilite, tutarlı bir şekilde düşük dereceli endometrioid karsinom için artan risklerle ilişkilidir (46). Endometrium kanseri, obez kadınlarda 3 kat daha sık görülür (47).

Östrojen salgılayan over tümörleri ve polikistik overler, endometrial hiperplaziye yol açan yüksek serbest östrojen seviyelerine neden olur (28, 46, 48-51). Polikistik overler, over hilus hücre hipertrofisi veya adrenal korteks tarafından üretilen androjen öncülleri, yağ dokularında östrojene dönüştürülür (50). Büyük miktarlarda deri altı yağ dokusu ve androjenlerin östrojene daha fazla dönüşümü, kalıcı östrojen maruziyeti durumlarına neden olabilir. Daha genç kadınlarda, dolaşımdaki östrojenlerin sabit düzeylerinden hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisi, gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) müdahale ederek folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) normal döngü ortası dalgalanmasını azaltır. Bu nedenle ovarian folikül, östrojen ve androjen üretmeye devam eder böylece progesteron ile uyarılmış olgunlaşma ve döngüsel menstrüel dökülme olmaksızın endometrial büyümeyi şiddetlendirir (52, 53).

### **2.6.2. Patofizyoloji**

Uterus serviksi ve stromanın tümör tutulumu çoğunlukla lenfatik kanallar yoluyla özellikle de differansiye karsinomlarla olur; alt uterin segmente endometrial kanserlerden yüzey yayılımı meydana gelebilir. Lokal olarak ilerleyen endometrial kanserler, çevredeki peritonu, destekleyici dokuları ve diğer pelvik organları içerecek şekilde myometrium ve uterin serozadan tamamen geçebilir. Düşük dereceli tip 1 endometrioid karsinomlar, uterusla sınırlı kalma eğilimindedir ve oldukça iyi bir prognoz ile karakterize edilir; oysa TP53 mutasyonlu yüksek dereceli, tip 2 endometrioid ve endometrioid olmayan karsinomlar sıklıkla lenfatik sistem yoluyla metastaz yapar veya fallop tüplerinden geçerek pelvis ve batin boyunca yayılır, ileri evrede ortaya çıkar ve ciddi prognozların habercisidir (52, 53).

### **2.6.3. Hasta Öyküsü ve Fizik Muayene**

Anormal uterin kanama, endometrial kanser vakalarının %20'sini oluşturan premenopozal kadınlarda endometrial kanserin bir belirtisi olabilir (54). ACOG, anormal uterin kanaması olan kadınların karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü varsa endometrial kanser açısından değerlendirilmesini önermektedir (28, 54, 55). Endometrial doku örneklemesi veya ultrasonografi ile değerlendirme yapılabilir (28).

Premenopozal dönemde anormal uterin kanama ve endometrial kanser riskine ilişkin mevcut kanıtlar belirsizdir (56). Endometrial kanser tanısını dışlamak amacıyla yapılan biyopsi seçimi tartışmalıdır ve mevcut kılavuzlar değişiklik göstermektedir (57). Biyopsi seçimi için kılavuzlar, hastaların yönlendirildiği bir yaş sınırı önermektedir; bazılarında 40, bazılarında ise 45 yaştır (58). Kılavuzlar intermenstrüel kanamayı biyopsi için bir endikasyon olarak tanımlar ve bazıları obezite veya PKOS gibi diğer risk faktörlerinin varlığına göre biyopsi önermektedir (58).

Endometrium kanserli kadınlarda fizik muayene bulgusu azdır. Vajina veya serviks gibi diğer anormal kanama kaynaklarını değerlendirmek için bir pelvik muayene yapılmalıdır. Olağandışı kitleler için bimanuel muayene ile uterus ve adneks palpe edilmelidir (58).

#### **2.6.4. Değerlendirme**

Endometrial kanserin kesin tanısı histolojiye bağlıdır. Kapsamlı bir fizik muayene esastır. Anormal bulgular, ayırıcı tanı koymaya yönelik sonraki uygun adımları belirleyecektir. Normal intrauterin veya anormal gebelik olasılığı, postmenopozal durum doğrulanmadıkça AUK veya amenore olan üreme çağındaki kadınlarda her zaman düşünülmelidir. Semptomlar, aile öyküsü jinekolojik patolojinin olası varlığını düşündürdüğünde, temel laboratuvar değerlendirmesi, servikal-vajinal Pap smear ve TVUSG taraması genellikle tanıda sonraki adımlar olarak kabul edilir. Şüpheli ve anormal fizik muayene bulguları olan hastalar TVUSG ile değerlendirilmeli ve bazı durumlarda trans-abdominal ultrasonografi kullanılmalıdır. Endometrial patoloji açısından düşük riskli 35 yaş ve altındaki kadınlarda AUK'ın nedeni olarak jinekolojik olmayan etiyolojiler veya iyi huylu jinekolojik durumlar teşhis edilirse hasta tıbbi tedaviye yanıt verdiği sürece TVUSG 'den vazgeçilebilir (59).

Önceden endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, intraabdominal cerrahi öyküsü olan hastalarda rutin preoperatif intravenöz pyelografi uygun maliyetli değildir ancak anormal olasılığın yüksek olduğu kabul edildiğinde intravenöz pyelografi bireysel olarak seçilebilir (59, 60). Lynch sendromu mutasyon taşıyıcılarında kolorektal, over ve üriner kanserler için yüksek risk nedeniyle preoperatif sonografik görüntüleme, kolonoskopi ve sistoüretroskopi endikedir ve diğer şüpheli vakalarda seçilmelidir (61, 62).

### **2.7. Endometrial Kavitenin Değerlendirilmesi**

#### **2.7.1. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG)**

Tarama için iyi bir non-invaziv yöntemdir. Endometrial kavitede sıvı ile kontrast kullanılması, bir tarama yöntemi olarak TVUSG'nin güvenilirliğini arttırmaktadır. TVUSG, daha az invaziv, iyi tolere edilen ve genellikle ağrısız, komplikasyonsuz bir işlemdir. İntrauterin, intramyometrial ve diğer pelvik lezyonları teşhis edebilir. TVUSG, pelvik jinekolojik muayenenin bir parçasıdır. Diğer avantajları, ofis endometrial biyopsinin başarısız olduğu servikal stenozlu hastalarda kullanımını içerir. TVUSG, histolojik atrofi teşhisine rağmen inatçı kanamayı değerlendirmek için çok uygundur. İnce bir endometrium atrofiyi

düşündürürken kalınlaşmış bir endometrium, endometrial bir patoloji olduğunu düşündürür (63).

TVUSG, endometriumun ayrıntılı görüntülerini elde etmek için doğrudan vajinaya yerleştirilen bir ultrasonografi probu ile gerçekleştirilir. Düzenli bir endometrial ekonun tanımlanması ve anormal endometrial kalınlaşmayı tanımlamak için 5 mm'lik bir eşiğin kullanılması, postmenopozal hastalarda ve hatta hormon replasman tedavisi gören hastalardaki anormallikleri etkin bir şekilde dışlamaktadır (64-68). TVUSG, düzensiz şekilleri ve daha kesin lokalizasyonları ile endometrial poliplerden farklı hiperekoik endometrial odaklar olarak görünebilen polipleri ve myomları tanımlayabilir (68-70).

Postmenopozal kadınlarda hiperplazi veya endometrial kanserin TVUSG tanımlama kriterleri üzerinde fikir birliği hakimdir ancak premenopozal hastalarda geçerli değildir (71). Ayrıca, endometrial kalınlık menstrüel döngü boyunca değişir. Sonuç olarak, TVUSG siklusun proliferatif fazında yapılmalıdır ancak anormal uterin kanaması olan hastalarda bu zor olabilir (72).

TVUSG'nun tanısallığı, araştırmacıların uzmanlığına bağlı olarak değişir, duyarlılığı %87 ve özgüllüğü %82'dir (72). Postmenopozal kadınlarda 5 mm ve üzeri kalınlık kullanıldığında herhangi bir endometrial hastalığı saptama duyarlılığı %92, kanseri saptama duyarlılığı %96'dır (72). TVUSG'nun yüksek duyarlılığı, anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial biyopsi gerekliliğini belirlemek için mükemmel bir non-invaziv testtir. Özgüllüğü düşüktür ve bu nedenle endometrial hastalığı öngörmede yeterli değildir (72). Bu nedenle semptomatik kadınlarda anormal bir TVUSG sonucunun ardından histeroskopi ve histolojik endometrial değerlendirme yapılmalıdır (72).

Tüm teknikler gibi TVUSG görüntüleme de bazı kadınlarda kanser ve diğer anormallikleri tespit etmekte başarısız olabilmektedir. Ancak %8'lik yalancı negatiflik oranı endometrial biyopsi teknikleri ile karşılaştırılmalıdır (72). Literatür, endometriumu örneklemek için en sık kullanılan ofis tabanlı endometrial biyopsi cihazlarının %5-15 yanlış negatif oranlarına ve invaziv bir prosedür olan dilatasyon ve küretajın %2-6 yanlış negatif oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (72). Sonuç olarak TVUSG, ofis tabanlı endometrial biyopsiden daha az anormalliği

gözden kaçırır çünkü ultrasonografik görüntüleme tüm endometrial kavitenin görselleştirilmesine izin verir (73).

Ultrasonografi, tümü endometrial kalınlıkta artışa neden olan proliferatif endometrium, iyi huylu endometrial hastalık ve kanser arasında ayırım yapamaz. Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi endometriumun proliferasyonuna neden olabileceğinden hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda TVUSG daha az spesifiktir. Transvajinal ultrasonografinin tip 0, tip 1 ve tip 2 myomları tanımlaması için genel tanısal duyarlılığı %94'tür ancak tip 0, 1, 2 ve tip 3, 4 myomlar ve polipler arasındaki ayırım zordur (74).

### **2.7.2. Endometrial Biyopsi**

Endometrial kanser, kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir ve anormal uterin kanama birincil başvuru semptomudur. Ortalama tanı yaşı 61'dir ve vakaların %90'ından fazlası 50 yaşın üzerindeki kadınları etkiler ve bu da endometrial kanseri postmenopozal bir durum haline getirir (75). Endometrial kansere bağlı ölüm oranının son yirmi yılda %100'ün üzerinde artması endişe vericidir (75). Üreme çağındaki kadınlarda, %14'e varan oranda anormal uterin kanama görülür ve bu durum, eğer net etiyoloji belirlenemezse endometrial değerlendirme gerektirebilir (75). Menopozal geçişin bir sonucu olarak anormal uterin kanaması olan ancak endometrial hiperplazi ve kanserin olası bir kanama nedeni olarak ekarte edilmesi gereken 40 yaş üstü kadınlarda özellikle önemlidir. Endometrial biyopsi, anormal uterin kanamanın nedenlerinin teşhisine hızlı ve güvenli bir şekilde yardımcı olabilen, ofis bazlı yaygın bir prosedürdür (76).

Ofis endometrial biyopsi prosedürü (pipelle ile aspirasyon biyopsi yöntemi), dilatasyon ve küretajdan (D&C) daha az invaziv, daha uygun maliyetli ve daha iyi tolere edilen bir prosedür kullanarak kaliteli bir histolojik numune sağlar. D&C yerine, aspirasyon küretaj, Asherman sendromu veya endometriumda skarlaşma gibi bazı komplikasyonların görülme sıklığını azaltır. Ofis endometrial biyopsinin duyarlılığı, postmenopozal kadınlarda endometrial kanserini saptamada %99, premenopozal kadınlarda ise %91 kadar yüksektir (77).

### **Endikasyonlar**

Endikasyonlar, uzun süreli karşılanmamış östrojen stimülasyonu olan 35 yaşından küçük kadınlarda anormal uterin kanamanın değerlendirilmesini ve anovulatuvar kanaması olan 35 yaşın üzerindeki kadınlarda değerlendirmeyi içerir (78). Diğer endikasyonlar arasında Pap smear testinde tanımlanan atipik glandüler hücrelerin değerlendirilmesi, endometrial hiperplazi takibi ve infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisinin bir parçası olarak sayılabilir. Amerikan Kanser Derneği ayrıca, Lynch sendromlu kadınlar gibi endometrial kanser açısından çok yüksek risk taşıyan 35 yaş üstü kadınlarda endometrial kanser taraması için yıllık olarak endometrial biyopsinin kullanılmasını önermektedir (78, 79).

### **Kontrendikasyonlar**

Endometrium örnekleme için tek mutlak kontrendikasyon, uygun, istenen bir gebelik esnasında yapılmasıdır. Uterus içi araç (RİA) yerinde iken endometrial biyopsi başarılı bir şekilde yapılabilir; ancak endometrial örnekleme sırasında RİA varlığının tanı performansını düşürüp düşürmediğini değerlendirmek için çalışmalar yapılmamıştır. Kontrendikasyonlar aşağıda yer almaktadır (82):

- Gebelik
- Akut pelvik inflamatuvar hastalık
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Akut servikal enfeksiyon
- Serviks kanseri
- Şiddetli servikal stenoz.

### **Komplikasyonlar**

Çoğu komplikasyon hafiftir ve ofis ortamında yönetilmelidir. Nadir (%0,1- %1,3) fakat ciddi bir komplikasyon uterus perforasyonudur (80). Çoğu vakanın asemptomatik olması muhtemeldir. Hastada prosedür sırasında atipik ağrıya neden olabilmektedir. Teorik olarak vajinadan berrak periton tipi sıvı sızıntısı muhtemel bir perforasyonu işaret edebilir. Perforasyondan şüpheleniliyorsa değerlendirme ve yönetim için ek önlemler alınmalıdır. Perforasyondan şüphe duyuluyorsa hasta taburcu olduktan sonra karın ağrısı veya ateş durumunda hastaneye başvurması gerektiği anlatılmalıdır (80).

Endometrial biyopsinin en yaygın yan etkisi, özellikle yüksek basınçlı aspirasyon cihazlarıyla işlem sırasında veya sonrasında kramp oluşmasıdır. İşlemden bir saat önce nonsteroid antiinflamatuvar ilaç önermek rahatsızlığı azaltacaktır. %20 benzokain gibi topikal bir servikal anestezi uygulanması da işlem sırasında ağrı ve krampları azaltabilir (80).

Geçici bir vazovagal reaksiyon, endometrial biyopsi sırasında da yaygın bir yanıt olabilir. Etkiyi en aza indirebilecek şekilde, işlemden önce hasta yemeye ve içmeye teşvik edilmelidir. Bu etkiyi azaltmak için işlemden sonra hastanın 10- 15 dakika sırtüstü kalmasına izin verilmeli, hastanın baş dönmesi yaşamadığından emin olunmalıdır. Endometrial biyopsiden sonra kadın oturduğunda, ayağa kalktığı anda ve giyinirken yanında biri bulunmalıdır.

Ciddi derecede stenotik os olan bir hastada, hasta tarafından prosedürden birkaç saat önce yerleştirilmiş bir ozmotik laminarya dilatörünün kullanılması genellikle aspirasyon kateterinin yerleştirilmesine izin verecektir (80).

İşlem sonrası enfeksiyon, pelvik enfeksiyon veya bakteriyemiye içerebilir; prosedür uygun şekilde yapılırsa ve önceden var olan bir enfeksiyon yoksa bu durum nadir olarak görülmektedir (80). Ateş veya ağrı gelişirse hastalar derhal hastaneye başvurmalarıdır. Araştırmalar, kadınların çoğunda bakteriyemiye bağlı endokarditi önlemek için profilaktik antibiyotik kullanımını desteklememektedir ancak endokardit için yüksek riskli kabul edilen kadınlarda işlemden sonra tetrasiklin (4 gün boyunca günde iki kez 500 mg) reçete edilebilir (80).

### **2.7.3. Dilatasyon ve Küretaj (D&C)**

Prosedür tanısal veya tedavi edici olabilir. Bazen koşullar, ikisinin örtüşmesine yol açar ve teşhis prosedürü terapötik hale gelir (81).

#### **Endikasyonlar**

D&C için terapötik endikasyonların yanı sıra tanısal endikasyonlar da vardır. D&C için birçok tanısal endikasyon, ofis endometrial biyopsi için de geçerlidir. D&C ve ofis endometrial biyopsinin benzer kanser saptama oranlarını ortaya çıkardığı gösterilmiştir ancak bunun yetersiz kaldığı klinik durumlar mevcuttur. Böyle durumlarda histeroskopi (yönlendirilmiş örnekleme ile) ardından D&C önerilir (82).

Ofis endometrial biyopsi yapılan hastalarda doku örneğinin yetersiz gelmesi durumunda D&C yapılması gerekebilir. Ofis biyopsi sonucunun benign çıkmasını takiben gelişen servikal stenoz ve kalıcı anormal kanama veya menopoz sonrası kanama D&C prosedürünü yapmayı gerektirir. D&C, ofis endometrial biyopsisinde endometrial intraepitelyal neoplazi teşhisi konan kadınlarda endometrial kanseri dışlamak için endikedir (83).

#### **Kontrendikasyonlar**

Prosedürün poliklinik ortamında veya ameliyathanede yapılması gerektiğini belirlemek için düşünülmesi gereken göreceli kontrendikasyonlar vardır. Kanama diyatezi olan veya antikoagülan ilaç alan hastaların ayakta tedavisi sorun olabilir (83).

Bilinen aktif pelvik enfeksiyonu olan bir hastada planlı veya elektif D&C ertelenmelidir (83).

Bu prosedür, histopatolojik çalışma için bir endometrium örneği sağlar. Şiddetli kanamayı durdurmada başarılı olabilir ancak tedavi edici değildir. Ortalama kan kaybı sadece bir sonraki döngüde azalır. Vakaların yaklaşık %10'unda endometrial lezyonlar gözden kaçmaktadır (84). Benzer şekilde, endometrial hiperplazinin küretaj ile histopatolojik tanısının doğruluğu da değişir ve farklı hiperplazi tiplerine bağlıdır. Basit hiperplaziyi teşhis etmede, genellikle histerektomide endometrial karsinom ile ilişkili bulunan kompleks atipik

hiperplaziden daha doğru olma eğilimindedir. Histolojinin vakaların %48,5'inde anormal uterin kanamanın, %25,5'inde intrauterin lezyonların ve %22,9'unda anovulatuvar siklusların nedeninin teşhisine yardımcı olduğu bildirilmiştir (84).

D&C'nin polipler, submukozal myomlar ve endometrial karsinom gibi birçok lezyonu gözden kaçırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle en uygun yöntem endometrial biyopsi ile kombine histeroskopedir. Sadece küretajın uygulandığı durumlarda %65'lik bir duyarlılığa kıyasla kombine yöntemin duyarlılığının daha yüksek (%98) olduğu gözlemlendi (84). Kör örnekleme nedeniyle kanama anormalliklerinden sorumlu olan polipler ve myomlar gibi intrakaviter lezyonların gözden kaçırıldığı belirtilmektedir (85). Endometrial biyopsi sonrası kanaması devam eden olgularda ofis histeroskopi ile değerlendirme ve yönlendirilmiş biyopsi ile kesin tanı sağlanabilir. Tanısal histeroskopi AUK'lı olgularda oldukça etkilidir (86). D&C yapılan olgularda, %50'ye kadar varan oranlarda endometrial patolojilerin atlandığı bildirilmektedir (87).

#### **2.7.4. Histeroskopi**

Histeroskopi, bir endoskop ve bir ışık kaynağı kullanılarak endometrial kavitenin ve içeriğinin serviks yoluyla doğrudan görüntülenmesidir. Daha küçük kalibreli histeroskoplara yönelik teknolojik gelişmeler, daha fazla ofis tabanlı prosedürleri mümkün hale getirmekte, genel anestezi yerine intravenöz (IV) sedasyon ile ameliyathane prosedürlerini kolaylaştırmaktadır (88, 89).

Endometrial polipler, postmenopozal kanaması olan hastaların %35'inde bulunan ve tamoksifen kullanan kadınlarda, anormal uterin kanamanın yaygın bir nedenidir. Genellikle iyi huylu endometrial kalınlaşmalar, premenopozal kadınlarda anormal kanamaya ve infertiliteye neden olabilir. Endometrial kavite içindeki tip 0, tip 1 ve tip 2 myomlar, premenopozal kadınlarda ağır uterin kanamaya, anemiye, infertilite ve gebelik kaybına neden olabilir. Hem endometrial polipler hem de tip 0, tip 1 ve tip 2 myomlar genellikle endometrial biyopsi ile gözden kaçırıldığında ultrasonografi hem üreme çağındaki hem de postmenopozal hastalarda anormal uterin kanamanın araştırılmasında kanıta dayalı bir ilk adımdır. Bu lezyonların tanı ve tedavisi intrakaviter histeroskopik değerlendirme için altın standart yöntemdir (88, 89). Histeroskopi endikasyonları anormal kanaması olan

hastalarda tanı ve tedaviyi ve ultrasonografi veya sono histerografide endometrial kitle bulgusunu içerir. Tanısal olmayan görüntülemesi olan hastalarda, endometrial karsinomu veya kanser öncesi endometrial patolojik durumları dışlamak için histeroskopi yerine veya histeroskopi sırasında endometrial biyopsi yapılabilir (90, 91).

#### **Endikasyonlar (92)**

- Endometrial tanı (anormal uterus kanaması, tekrarlayan gebelik kayıpları)
- Endoservikal ve endometrial polipektomi
- Histeroskopik myomektomi
- Uterus içi sineşiler
- Uterus septum onarımı
- Sezaryen skar hattının değerlendirilmesi ve olası rezeksiyonu
- Tekrarlayan gebelik kaybı

#### **Kontrendikasyonlar (92)**

- Canlı intrauterin gebelik
- Aktif pelvik enfeksiyon (genital herpes enfeksiyonu dahil)
- Bilinen serviks veya endometrium kanseri

Canlı intrauterin gebeliği olan bir hastada histeroskopi yapılmamalıdır ancak doğum sonrası veya düşük sonrası histeroskopi bazen geride kalan ürünlerinin değerlendirilmesi ve tedavisi için yararlıdır. Anormal uterin kanama histeroskopi sırasında görüntülemeyi sınırlayabilir ancak bu bir kontrendikasyon değildir. Tıbbi komorbiditeler (örn. koroner kalp hastalığı, kanama diyatezi) de histeroskopik cerrahi için potansiyel kontrendikasyonlardır. Bununla birlikte, bu minimal invaziv bir prosedür olduğundan nadiren kontrendikedir (92).

## 2.8. Endometrial Biyopsi Sonuçları

Endometrial biyopside hiperplazi saptanabilir. Hiperplazi, genellikle progesteronun etkisi ile karşılanmayan östrojenin neden olduğu endometrial hücrelerin anormal proliferasyonu olarak tanımlanır. Endometrial hiperplazi hafif, orta veya kompleks olarak ve kistik, adenomatöz veya glandüler gibi histolojik terimlerle tanımlanır. Endometrial biyopsi örneğindeki başlıca bulgular aşağıda yer almaktadır (93-97):

- Proliferatif (östrojen etkisi), salgı (progesteron etkisi) veya atrofik endometrium (iyi huylu patoloji): Bazen çekirdekler düzensiz sınırlarla hiperkromatik olabilir. Nadiren nükleoller ve nadir mitotik figürler mevcuttur. Bu değişiklikler atipik olarak yorumlanmamalıdır. Anormal glandüler ve stroma parçalanmasında da endometrium yüzeyinde değişiklik olabilir. Altta yatan stromal kollaps ve yoğunlaşma, kanama paterninin bir bileşeni olarak eozinofilik sinsityal ve hobnail değişikliğini tanımlamaya yardımcı olur. Eozinofilik sinsityal değişiklik menstrüel, proliferatif, sekretuar ve atrofik endometriumun yanı sıra hiperplazi ve endometrial poliplerle ilişkilendirilmiştir (93).
- Atipisiz basit hiperplazi (kansere ilerleme riski düşük, <%5): Atipisiz endometrial hiperplazi, önemli sitolojik atipi olmaksızın düzensiz boyut ve şekilde endometrial bezlerin proliferasyonu olarak tanımlanır. Normal proliferatif faz endometriuma kıyasla glandların stromaya oranı artar ve hiperplazide 3:1 oranını aşar (94). Sitolojik tanı kriterleri, hücresel atipi olmayan dilate gland kümelerinin görünümü ile karakterize edilir. Bununla birlikte, dilate ve dallanmış kümelerin değişen derecelerde görünümleri nedeniyle hiperplastik olmayan bazı lezyonların atipi olmayan endometrial hiperplaziden ayırt edilmesi zordur. Bu lezyonlar, "iyi huylu reaktif bir değişiklik olarak düzensiz proliferatif faz endometriumu" içerir. Düzensiz proliferatif endometrium, tekrarlayan, ardışık olarak meydana gelen anovulatuvar siklusun

neden olduğu bir lezyondur ve fonksiyonel kanama bozukluklarından biri olarak karşımıza çıkar (94).

- Atipili basit veya kompleks hiperplazi (prealign lezyon, %30-%45 kansere ilerleme): Atipili endometrial hiperplazide gland/stroma oranı daha da artar. Lümen çıkışı, hücrel mitoz ve nükleer atipi ile bezlerde düzensizlik vardır. Histerektomi olmayan örneklerde malign ve benign proliferasyon arasındaki ayrım oldukça zordur. Bu durumda, sırt sırta glandları olan cribriform ve labirent benzeri patern gibi invazyon belirteçleri sıklıkla patoloğların invaziv bir lezyon tanısı koymasına yardımcı olur. Atipili basit hiperplazi, nükleer atipi özelliklerine sahip basit hiperplazidir (nükleer şekil ve boyutta belirgin değışiklik ve belirgin nükleoller); kansere ilerleme oranı %8'dir (95). Atipili kompleks hiperplazi, atipik özelliklere sahip kompleks hiperplazidir, kansere ilerleme oranı %29'dur (95).
- Endometrial karsinom: Endometrial karsinomlar arasında insidans, hormonlara yanıt ve klinik davranış açısından farklılık gösteren iki histolojik kategori vardır (96). Tip I tümörler, grade 1 veya 2 olan endometrioid histoloji tümörlerini içerir; bunlar endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluşturur (97). Bu tümörler tipik olarak olumlu bir prognoza sahiptir, östrojen ile indüklenir ve progestinlere yanıt verir ve öncesinde bir intraepitelyal neoplazm (atipik ve/veya kompleks endometrial hiperplazi) olabilmektedir (97). Tip II tümörler, endometrial karsinomların yüzde 10-20'sini oluşturur (97). Grade 3 endometrioid tümörlerin yanı sıra berrak hücreli, papiller seröz, farklılaşmamış (indiferansiye), müsinöz, skuamöz karsinom endometrioid olmayan histoloji tümörlerini içermektedir (97).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, kesitsel şekilde tasarlanmış, retrospektif tipte bir çalışmadır.

#### **3.2. Araştırmanın Yeri, Örneklemi ve Zamanı**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 01.01.2015 - 30.06.2020 tarihleri arasında başvuran premenopozal dönemde olup endometrial biyopsi alınmış olan kadınların arşiv verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. Herhangi bir örneklem seçimi yapılmamış olup endometrial biyopsi yapılmış olan toplam 2054 verinin tamamına erişildi.

#### **3.3. Araştırmaya Alınma Kriterleri**

01.01.2015 – 30.06.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, premenopozal dönemde, endometrial biyopsi alınan kadın hastalar araştırmaya dahil edildi.

#### **3.4. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri**

- Postmenopozal dönemdeki kadınlar, gebelikle ilişkili endometrial örnekleme yapılan olgular, endometrial biyopsi örneği kliniğimiz dışında alınan olgular araştırmaya dahil edilmedi.
- Over, endometrium, serviks ve meme kanseri öyküsü olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.
- Hastaların kliniğimizde alınan ilk biyopsileri araştırmaya dahil edilmiş olup dış merkezde endometrium kanseri, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial hiperplazi tespit edilmiş ve endometrial biyopsi ile takip edilen olgular araştırmaya dahil edilmedi.

### 3.5. Verilerin Toplanması

Hastaların yaş, boy, kilo, gravida, parite, ek hastalıkları, sigara kullanımı, ailede endometrial kanser öyküsü, ultrasonografi bulguları, yapılan endometrial biyopsi yöntemi ve patoloji sonuçları, smear sonuçları, kemik dansitometrisi (DEXA), meme ultrasonografisi ve mamografi sonuçları incelendi.

### 3.6. Biyopsi Prosedürleri

Pipelle aspirasyon biyopsi yönteminde hasta dorsal litotomi pozisyonunda hazırlanır ve bimanuel muayene ile uterus pozisyonu belirlenir. Spekulum ile net görüntü sağlandıktan sonra asepsi uygulanarak serviks tenekulum ile tutulur. Uterin perforasyon riskini azaltmak adına uterusun eksenini düzleştirmek için tenekulum traksiyon uygulanır. Sabit ve orta düzeyde bir basınç uygulanarak pipelle servikal os içinden, fundusa kadar ilerletilir. Kılıf sabitlendikten sonra negatif basınç oluşturmak için piston mümkün olduğunca dışarı çekilir. Aspirasyon işlemi tekrarlayan bir sefalik-kaudal hareketle birlikte tüm endometrial yüzeylerden örnek alabilmek için aparatın döndürülmesini içerir. Tüm yüzeylerden örnek alındığında pipelle çıkarılır ve materyal bir formalin kabına boşaltılır. Sonrasında tenekulum çıkarılır ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra işleme son verilir.

D&C işlemi genel anestezi, paraservikal blokaj veya spinal anestezi altında uygulanabilir. Başlangıç basamakları pipelle aspirasyon biyopsi yöntemiyle aynı olup serviksten tutulan tenekulum traksiyon uygulanarak servikal ostan kolayca geçebilecek çapa sahip dilatatör ile işleme başlanır. Serviksten geçecek olan en büyük çaplı metal küreti yerleştirebilmek için dilatatör boyutu sırayla arttırılır. Ardından metal küret uterin fundusa kadar ilerletilir, küret ucunun keskin kenarıyla aşağı doğru sıyırma hareketi yapılarak endometriumun tamamının örneklenmesi için dört kadran sistematik bir şekilde küretlenir. Plastik küret kullanımında, küret fundusa kadar ilerletirilir ve pipelle yönteminde olduğu gibi negatif basınçla plastik küret döndürülerek ve tekrarlayan bir sefalik-kaudal hareketle birlikte tüm endometrial yüzeylerden örnek alınır. Ardından materyali toplamak için küret servikal ostan çıkarılır ve materyal bir gazlı beze veya uygun bir numune kabına

konulur. Sonrasında tenekulum çıkarılır ve kanama kontrolünü takiben işlem sonlandırılır.

Histeroskopi, diğer örnekleme yöntemlerinin sunduğu kör biyopsi sonucunun aksine, panoramik görüntü ile şüpheli odağın direk izlenebilmesi ve örneklenmesi açısından avantajlara sahiptir. Düzenli menstrüel döngüsü olan premenopozal kadınlarda işlemin proliferatif faz sırasında yapılması tercih edilir. Anormal uterin kanaması olan hastalarda ideal bir zaman seçimi yapılamamaktadır. Servikal dilatasyona ihtiyaç duyulan hastalara yaklaşık 24 saat öncesinde vajinal veya oral yol ile 200 veya 400 mcg misoprostol uygulanmaktadır. İşlem anestezi altında, diğer endometrial örnekleme yöntemlerinde olduğu gibi hastanın litotomi pozisyonuna alınmasını, bimanuel muayene ile pozisyonun belirlenmesini, asepsi uygulandıktan sonra spekulum ile net görüntü sağlanarak serviksin tenekulum ile tutulmasını içerir. Ardından servikal os histeroskobun boyutunu aşmayacak şekilde D&C yönteminde olduğu gibi dilatatör yardımıyla dilate edilir. Histeroskop yerleştirildikten sonra spekulum çıkarılır. Sonrasında endometrial kavite genişletici sıvılar yardımıyla şişirilir ve görüntü bir monitöre aktararak izlenir. Fokal lezyonlar histeroskopi aracılığıyla eksize edilir. Fokal lezyon tespit edilmeyen hastalarda küret yardımıyla endometrial örnekleme yapılır. Histeroskopinin ve tenekulumun çıkarılmasının ardından kanama kontrolünü takiben işlem sonlandırılır.

### **3.7. Etik Kurul Onayı**

Araştırmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 10.09.2020 tarih ve 2012-KAEK-20 70904504/565 sayılı kararı ile onaylanmış olup bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür (Ek-1).

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları için T Testi, normal dağılıma

uymayanlar arasındaki karşılaştırmaları için Mann Whitney U kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması Ki-Kare Testi (gerekli durumlarda Fisher'in Kesin Testi) ile yapıldı. Biyopsi sonucunda endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri gelmesi tanı pozitif olarak kabul edilmiş olup önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak riski öngörmedeki bağımsız prediktörler Univariate Lojistik Regresyon Analizi (Enter metod) kullanılarak incelendi. Hastalara en yüksek dereceli patoloji tanısı konulan biyopsi yöntemi altın standart yöntem olarak kabul edilmiş olup en yüksek dereceli patoloji sonucu sırasıyla endometrium kanseri, endometrial intraepitelyal neoplazi, endometrial hiperplazidir. Altın standart biyopsi yöntemine göre biyopsi pozitifliğini test etmede Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi kullanıldı. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite (duyarlılık), spesifisite (seçicilik), pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak riski öngörmedeki bağımsız prediktörler öncelikle Univariate Lojistik Regresyon Analizi (Enter metod) kullanılarak incelendi. Çok değişkenli model için tek değişkenli analizlerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olan değişkenler Multiple Lojistik Regresyon Analizi (Backward LR) ile incelendi. Model uyumu ve anlamlılığı için Hosmer and Lemeshow Test, Omnibus Tests of Model Coefficient ve Nagelkerke R Square değerleri verildi. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

01.01.2015 - 30.06.2020 tarihleri arasında biyopsi yapılan ve çalışma kapsamında incelenen toplam 2054 premenopozal hastanın yaş ortalaması  $42,92 \pm 6,27$  yıl iken ortalama vücut kitle indeksi değerleri  $29,21 \pm 5,93$ , gravida ortalaması  $2,59 \pm 1,66$  (Median: 2, Minimum: 0, Maksimum: 12) ve parite ortalaması ise  $2,06 \pm 1,24$  (Median: 2, Minimum: 0, Maksimum: 12) olarak bulundu. Sigara içenlerin oranı %18,5, sistemik bir hastalığa sahip olanların oranı %16,6 olarak tespit edilirken hastaların %93,0'ünde anormal uterin kanama, %2,6'sında pelvik ağrı şikayeti tespit edildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastalara ait sosyo-demografik ve klinik özellikler

|                                                                       | (Ort $\pm$ Ss) / N (%), [Median (Min-Maks)]<br>(n= 2054) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Yaş (yıl) (Ort<math>\pm</math>Ss)</b>                              | 42,92 $\pm$ 6,27                                         |
| <b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) (Ort<math>\pm</math>Ss)</b> | 29,21 $\pm$ 5,93                                         |
| <b>Gravida (Ort<math>\pm</math>Ss), [Median (Min-Maks)]</b>           | 2,59 $\pm$ 1,66, 2 (0-12)                                |
| <b>Parite (Ort<math>\pm</math>Ss), [Median (Min-Maks)]</b>            | 2,06 $\pm$ 1,24, 2 (0-12)                                |
|                                                                       | <b>N (%)</b>                                             |
| <b>Sigara N (%)</b>                                                   |                                                          |
| İçmiyor                                                               | 1674 (81,5)                                              |
| İçiyor                                                                | 380 (18,5)                                               |
| <b>Sistemik hastalık varlığı N (%)</b>                                |                                                          |
| Yok                                                                   | 1712 (83,3)                                              |
| Var (HT)                                                              | 165 (8,0)                                                |
| Var (DM)                                                              | 112 (5,5)                                                |
| Var (HT+DM)                                                           | 65 (3,2)                                                 |
| <b>Semptom varlığı N (%)</b>                                          |                                                          |
| Yok                                                                   | 89 (4,3)                                                 |
| Var (Anormal uterin kanama)                                           | 1911 (93,0)                                              |
| Var (Pelvik ağrı)                                                     | 54 (2,6)                                                 |

Hastaların ultrasonografi taramalarında endometrial kalınlık median değeri 12 (Minimum: 2, Maksimum: 45) mm bulunurken %1,8’inde endometrial kavitede sıvı olduğu, %13,4’ünde tek myom, %12,9’unda iki veya daha fazla myom olduğu tespit edildi. Ultrasonografi taramasında myom saptanan hastaların %56,4’ünde Tip 3-4, %7,9’unda Tip 5-6-7 ve %7,2’sinde ise Tip 0-1-2 myom olduğu görüldü (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** USG taramalarındaki bulgular

|                                                      | <b>[Median (Min-Maks)] / N (%)</b><br><b>(n= 2054)</b> |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Endometrial kalınlık (mm) [Median (Min-Maks)]</b> | 12 (2-45)                                              |
| <b>Endometrial kavitede sıvı varlığı N (%)</b>       |                                                        |
| Yok                                                  | 2018 (98,2)                                            |
| Var                                                  | 36 (1,8)                                               |
| <b>USG myom tipi N (%)</b>                           |                                                        |
| Tip 0-1-2                                            | 39 (7,2)                                               |
| Tip 3-4                                              | 306 (56,4)                                             |
| Tip 5-6-7                                            | 43 (7,9)                                               |
| Diğer                                                | 155 (28,5)                                             |
| Toplam                                               | <b>543 (100,0)</b>                                     |
| <b>USG myom N (%)</b>                                |                                                        |
| Yok                                                  | 1514 (73,7)                                            |
| Tek myom                                             | 275 (13,4)                                             |
| Multiple myom                                        | 265 (12,9)                                             |
| Toplam                                               | <b>2054 (100,0)</b>                                    |

Servikal sitoloji sonuçlarına bakıldığında; hastaların %92,6’sının normal olduğu buna karşın %4,2’sinin tanı olarak ASC-US (Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler), %1,9’unun tanı olarak LSIL (Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon), %0,7’sinin tanı olarak ASC-H (HSIL’in ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler) ve %0,5’inin tanı olarak HSIL (Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) olarak saptandığı belirlendi. Mamografide ise; %71,5’inin Brads 2 olduğu tespit edildi. L2-L4 vertebra ve femurdan DEXA ölçümü yapılmış olan 85 hastadan 56’sında T-skorları Normal (T-skoru  $>-1$ ) iken 22 hastada Osteopeni [T-skoru (-1) – (-2,5)] olduğu 7 hastada ise Osteoporoz (T-skoru  $\leq -2,5$ ) olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Smear, mamografi ve DEXA yöntemine ait sonuçlar

|                                            | n (%)        |
|--------------------------------------------|--------------|
| <b>Smear N (%)</b>                         |              |
| Normal                                     | 1903 (92,6)  |
| ASC-US                                     | 86 (4,2)     |
| LSIL                                       | 39 (1,9)     |
| ASC-H                                      | 14 (0,7)     |
| HSIL                                       | 11 (0,5)     |
| Serviks kanseri                            | 1 (0,0)      |
| <b>Toplam</b>                              | 2054 (100,0) |
| <b>Mamografi N (%)</b>                     |              |
| Brads 0                                    | 31 (5,0)     |
| Brads 1                                    | 68 (10,9)    |
| Brads 2                                    | 447 (71,5)   |
| Brads 3                                    | 69 (11,0)    |
| Brads 4                                    | 10 (1,6)     |
| <b>Toplam</b>                              | 625 (100,0)  |
| <b>DEXA ile ölçülen T-skorumları N (%)</b> |              |
| Normal (T-skoru >-1)                       | 56 (65,9)    |
| Osteopeni [T-skoru (-1) – (-2,5)]          | 22 (25,9)    |
| Osteoporoz (T-skoru ≤-2,5)                 | 7 (8,2)      |
| <b>Toplam</b>                              | 85 (100,0)   |

Hastalara uygulanan biyopsi yöntemine bakıldığında; hastaların %47,3'ünün pipelle, %30,6'sının histeroskopi, %22,2'sinin probe olduğu biyopsi sonuçlarına bakıldığında ise; %37,0'sinin normal olduğu buna karşın %55,6'sının polip, %0,8'inin myom, %4,0'ünün atipisiz basit hiperplazi, %1,6'sının endometrial intraepitelyal neoplazi, %1,0'inin ise endometrium kanseri olduğu tespit edildi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Biyopsi yöntemi ve sonuçlarına ait bilgiler

|                                     | n (%)        |
|-------------------------------------|--------------|
| <b>Biyopsi yöntem N (%)</b>         |              |
| Pipelle                             | 971 (47,3)   |
| Probe                               | 455 (22,2)   |
| Histeroskopi                        | 628 (30,6)   |
| <b>Toplam</b>                       | 2054 (100,0) |
| <b>Biyopsi sonuç N (%)</b>          |              |
| Normal                              | 760 (37,0)   |
| Atipisiz basit hiperplazi           | 83 (4,0)     |
| Atipili basit hiperplazi            | 1 (0,0)      |
| Endometrial intraepitelyal neoplazi | 32 (1,6)     |
| Endometrium kanseri                 | 20 (1,0)     |
| Polip                               | 1141 (55,6)  |
| Myom                                | 17 (0,8)     |
| <b>Toplam</b>                       | 2054 (100,0) |

Toplam 557 hastanın opere edildiği, uygulanan operasyonların %75,8'inin (n=422) histerektomi, %24,2'sinin (n=135) ise histeroskopi olduğu saptandı. Operasyon patoloji sonuçlarına bakıldığında; hastaların, %42,0'sinin myom, %17,6'sının polip, %6,8'inin endometrial intraepitelyal neoplazi, %4,1'inin endometrium kanseri, %3,9'unun atipisiz basit hiperplazi olarak tespit edildiği %25,5'inin ise normal olduğu saptandı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Operasyon yöntemi ve sonuçlarına ait bilgiler

|                                           | n (%)       |
|-------------------------------------------|-------------|
| <b>Operasyon N (%)</b>                    |             |
| Histeroskopi                              | 135 (24,2)  |
| Histerektomi                              | 422 (75,8)  |
| <b>Toplam</b>                             | 557 (100,0) |
| <b>Operasyon patoloji sonuçları N (%)</b> |             |
| Normal                                    | 142 (25,5)  |
| Atipisiz basit hiperplazi                 | 22 (3,9)    |
| Endometrial intraepitelyal neoplazi       | 38 (6,8)    |
| Endometrium kanseri                       | 23 (4,1)    |
| Polip                                     | 98 (17,6)   |
| Myom                                      | 234 (42,0)  |
| <b>Toplam</b>                             | 557 (100,0) |

Endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri tanısı alan hastalarda vücut kitle indeksi değerlerinin ( $30,98 \pm 0,78$ ), tanı negatif hastalara göre ( $28,92 \pm 5,70$ ) daha yüksek olduğu gravida ve parite değerlerinin ise tanı pozitif hasta grubunda (sırasıyla  $2,29 \pm 1,70$  ve  $1,83 \pm 1,13$ ) tanı negatiflere göre (sırasıyla  $2,61 \pm 1,66$  ve  $2,07 \pm 1,25$ ) daha düşük değerlerde olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$  ve  $p=0,007$ ). Tanı pozitif hasta grubunda sistemik hastalık bulunma oranı (%22,8), tanı negatif hastalara göre (%16,2) yüksek olarak bulunmuş iken ( $p=0,021$ ) yaş, endometrial kalınlık değerleri ile sigara içme, semptom varlığı oranı, endometrial kavitede sıvı varlığı açısından fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hastalara ait sosyo-demografik ve klinik özelliklerin biyopsi ile saptanan tanı durumuna göre karşılaştırılması

|                                                          | <b>Tanı (-)<br/>(n= 1918)</b> | <b>Tanı (+)<br/>(n= 136)</b> | <b>p</b>        |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Yaş (yıl) (Ort±Ss)</b>                                | 42,89±6,22                    | 43,65±6,19                   | 0,739*          |
| <b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) (Ort±Ss)</b>   | 28,92±5,70                    | 30,98±0,78                   | <b>0,002**</b>  |
| <b>Gravida (Ort±Ss)</b>                                  | 2,61±1,66                     | 2,29±1,70                    | <b>0,002**</b>  |
| <b>Parite (Ort±Ss)</b>                                   | 2,07±1,25                     | 1,83±1,13                    | <b>0,007**</b>  |
| <b>Endometrial kalınlık (mm)<br/>[Median (Min-Maks)]</b> | 12 (2-45)                     | 12 (5-38)                    | 0,234**         |
| <b>Sigara N (%)</b>                                      |                               |                              |                 |
| İçmiyor                                                  | 1563 (81,5)                   | 111 (81,6)                   | 0,971***        |
| İçiyor                                                   | 355 (18,5)                    | 25 (18,4)                    |                 |
| <b>Sistemik hastalık varlığı N (%)</b>                   |                               |                              |                 |
| Yok                                                      | 1607 (83,8)                   | 105 (77,2)                   | <b>0,021***</b> |
| Var (HT)                                                 | 146 (7,6)                     | 19 (14,0)                    |                 |
| Var (DM)                                                 | 117 (5,6)                     | 5 (3,7)                      |                 |
| Var (HT+DM)                                              | 58 (3,0)                      | 7 (5,1)                      |                 |
| <b>Semptom varlığı N (%)</b>                             |                               |                              |                 |
| Yok                                                      | 87 (4,5)                      | 2 (1,5)                      | 0,233***        |
| Var (Anormal uterin kanama)                              | 1781 (92,9)                   | 130 (95,6)                   |                 |
| Var (Pelvik ağrı)                                        | 50 (2,6)                      | 4 (2,9)                      |                 |
| <b>Endometrial kavitede sıvı varlığı N (%)</b>           |                               |                              |                 |
| Yok                                                      | 1182 (98,1)                   | 136 (100,0)                  | 0,168****       |
| Var                                                      | 36 (1,9)                      | 0 (0,0)                      |                 |

\* T testi

\*\* Mann Whitney U testi

\*\*\* Ki-kare testi (Pearson Chi Square Testi)

\*\*\*\* Ki-kare testi (<sup>a</sup>Fisher'in Kesin Testi)

#### 4.1. Lojistik Regresyon Analizi

Premenopozal hastalarda endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri riskini artıran faktörleri belirlemeye yönelik yapılan univariate lojistik regresyon analizine göre; vücut kitle indeksi değerlerindeki 1 birimlik artışın, premenopozal hastalarda riski 1,05 kat artırdığı (OR=1,054, %95 GA=1,016-1,094) buna karşın gravida ve parite değerlerindeki artışın riski azalttığı (sırasıyla OR=0,877, %95 GA=0,780-0,986, OR=0,840, %95 GA=0,720-0,980) saptandı (sırasıyla p=0,005, p=0,029 ve p=0,027). Bununla birlikte sistemik hastalık olarak HT varlığının riski 2,0 kat (OR=1,992, %95 GA=1,187-3,341) artırdığı belirlendi (p=0,009).

VKİ, gravida, parite ve sistemik hastalık varlığı değişkenlerinin modele dahil edildiği çok değişkenli Multiple Lojistik Regresyon Analizinde; VKİ ve sistemik hastalık varlığı modelde anlamlı faktörler olarak kalmıştır. VKİ değerlerindeki 1 birimlik artışın, premenopozal hastalarda riski 1,05 kat (OR=1,053, %95 GA=1,012-1,096), sistemik hastalık olarak HT varlığının riski 2,3 kat (OR=2,291, %95 GA=1,168-4,495) artırdığı belirlendi (sırasıyla p=0,011 ve p=0,016) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Premenopozal hastalarda risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

| Univariate Lojistik Regresyon    | B      | SE    | Exp (B)      | %95 GA             | p             |
|----------------------------------|--------|-------|--------------|--------------------|---------------|
| <b>VKİ</b>                       | 0,05   | 0,19  | <b>1,054</b> | <b>1,016-1,094</b> | <b>0,005*</b> |
| <b>Gravida</b>                   | -0,131 | 0,060 | <b>0,877</b> | <b>0,780-0,986</b> | <b>0,029*</b> |
| <b>Parite</b>                    | -0,174 | 0,079 | <b>0,840</b> | <b>0,720-0,980</b> | <b>0,027*</b> |
| <b>Sistemik hastalık varlığı</b> |        |       |              |                    |               |
| Yok                              |        |       |              |                    | <b>0,025*</b> |
| Var (HT)                         | 0,689  | 0,264 | <b>1,992</b> | <b>1,187-3,341</b> | <b>0,009*</b> |
| Var (DM)                         | -0,335 | 0,468 | 0,715        | 0,286-1,791        | 0,474*        |
| Var (HT+DM)                      | 0,614  | 0,413 | 1,847        | 0,823-4,147        | 0,137*        |
| Multiple Lojistik Regresyon      | B      | SE    | Exp (B)      | %95 GA             | p             |
| <b>VKİ</b>                       | 0,052  | 0,020 | <b>1,053</b> | <b>1,012-1,096</b> | <b>0,011*</b> |
| <b>Sistemik hastalık varlığı</b> |        |       |              |                    |               |
| Yok                              |        |       |              |                    | 0,085*        |
| Var (HT)                         | 0,829  | 0,344 | <b>2,291</b> | <b>1,168-4,495</b> | <b>0,016*</b> |
| Var (DM)                         | 0,034  | 0,513 | 1,035        | 0,378-2,830        | 0,947*        |
| Var (HT+DM)                      | 0,638  | 0,523 | 1,892        | 0,680-5,269        | 0,212*        |

\* Lojistik Regresyon Analizi (Enter)  
Hosmer Lemeshow Test=0,241

Omnibus Test of Model Coefficient=0,000  
Nagelkerke R square= 0,095

## 4.2. ROC Analizi

### **Endometrium kanserinin tespitinde pipelle, probe ve histeroskopi yöntemiyle alınan biyopsinin tanısal etkinliği**

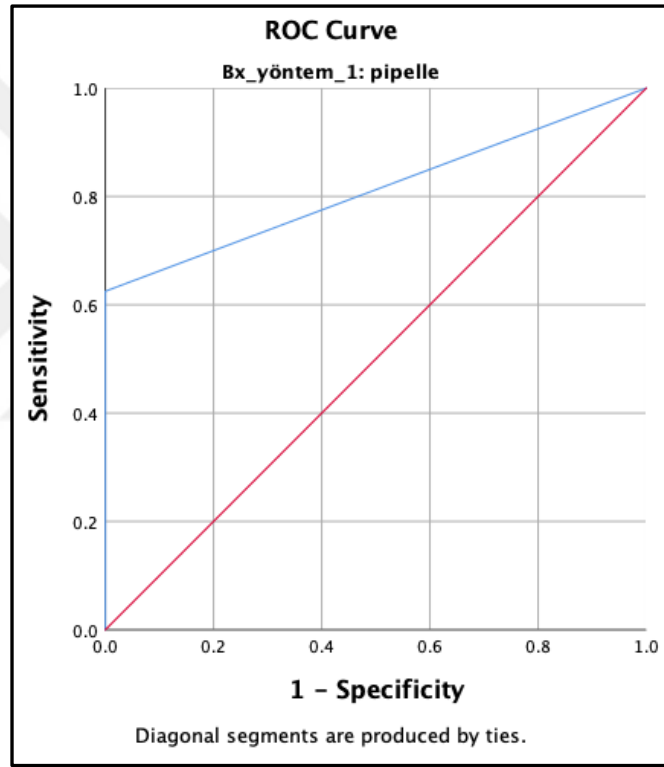
Pipelle yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; gold standart biyopsi ile pozitif tespit edilen 16 hastadan 10'u (duyarlılık=%62,5) pipelle yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken negatif tespit edilen 43 hastanın tamamında (seçicilik=%100,0) negatif olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %100,0 iken negatif prediktif değer %87,8 olarak bulundu.

Probe yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; altın standart biyopsi ile pozitif tespit edilen 8 hastanın tamamında (duyarlılık=%100,0) probe yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken negatif tespit edilen 53 hastanın tamamında (seçicilik=%100,0) negatif olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %100,0 iken negatif prediktif değer de %100,0 olarak bulundu.

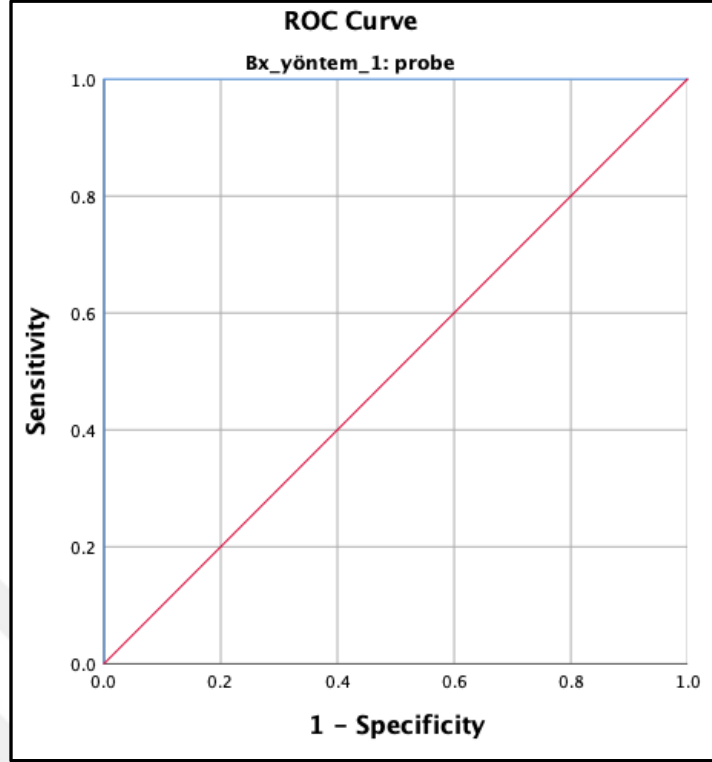
Histeroskopi yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; altın standart biyopsi ile pozitif tespit edilen 3 hastanın tamamında (duyarlılık=%100,0) histeroskopi yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken negatif tespit edilen 43 hastanın yine tamamında (seçicilik=%100,0) negatif olarak tespit edildi. Hem pozitif prediktif değer %100,0, hem de negatif prediktif değer %100,0 olarak bulundu (Tablo 4.8, Şekil 4.1 - 4.3).

**Tablo 4.8.** Endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizi

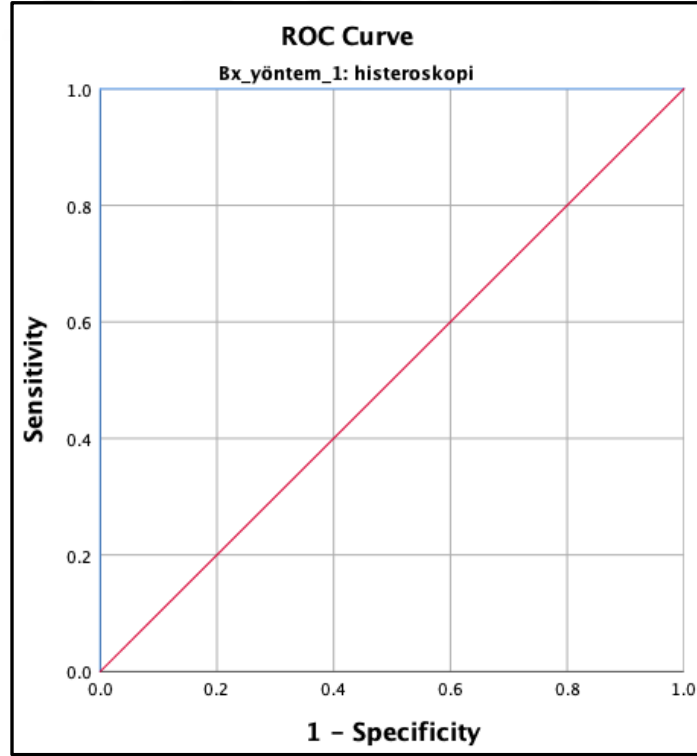
|                     | AUC   | %95 GA      | Duyarlılık | Seçicilik | PPD   | NPD   | p                |
|---------------------|-------|-------------|------------|-----------|-------|-------|------------------|
| <b>Pipelle</b>      | 0,813 | 0,661-0,964 | 62,5       | 100,0     | 100,0 | 87,8  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Probe</b>        | 1,000 | 1,000-1,000 | 100,0      | 100,0     | 100,0 | 100,0 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Histeroskopi</b> | 1,000 | 1,000-1,000 | 100,0      | 100,0     | 100,0 | 100,0 | <b>0,004</b>     |



**Şekil 4.1.** Endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi



**Şekil 4.2.** Endometrium kanseri tespitinde probe yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi



**Şekil 4.3.** Endometrium kanseri tespitinde histeroskopi yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi

**Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe ve histeroskopi yöntemiyle alınan biyopsilerin tanısal etkinliği:**

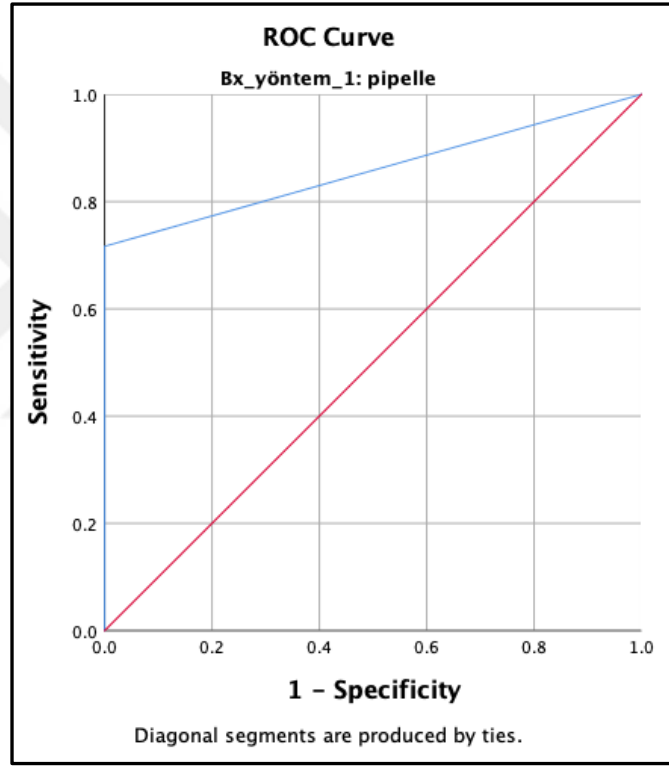
Pipelle yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; altın standart biyopsi ile bu 3 tanıdan birisi için pozitif tespit edilen 60 hastanın 43'ünde (duyarlılık=%71,7) pipelle yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken bu 3 tanıdan birisi için negatif tespit edilen 975 hastanın tamamında (seçicilik=%100,0) pipelle yöntemiyle negatif olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %98,3 iken negatif prediktif değer %100,0 olarak bulundu.

Probe yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; altın standart biyopsi ile pozitif tespit edilen 61 hastanın 50'sinde (duyarlılık=%82,0) probe yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken bu 3 tanıdan birisi için negatif tespit edilen 410 hastadan 409'u (seçicilik=%99,8) probe yöntemiyle negatif olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %98,0 iken negatif prediktif değer %97,4 olarak bulundu.

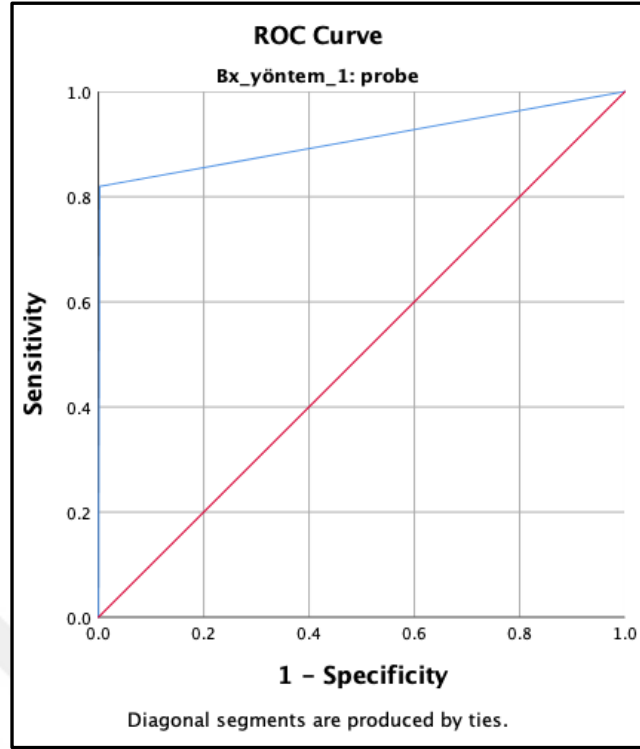
Histeroskopi yöntemiyle alınan biyopsinin altın standart teste göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizine göre; altın standart biyopsi ile pozitif tespit edilen 46 hastanın 42'sinde (duyarlılık=%91,3) histeroskopi yöntemiyle pozitif olarak tespit edilirken bu 3 tanıdan birisi için negatif tespit edilen 598 hastanın tamamında (seçicilik=%100,0) histeroskopi yöntemiyle negatif olarak tespit edildi. Pozitif prediktif değer %100,0 iken negatif prediktif değer %99,3 olarak bulundu (Tablo 4.9, Şekil 4.4 - 4.6).

**Tablo 4.9.** Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsilerin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC analizi

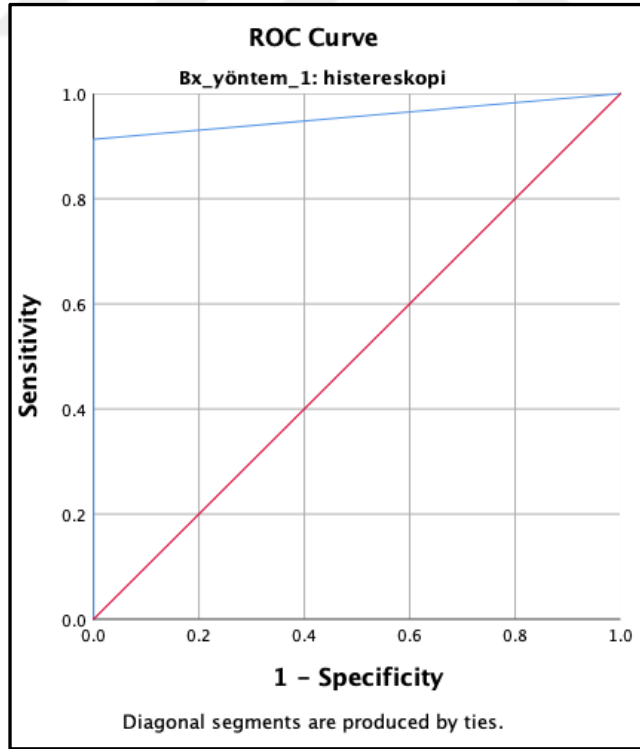
|                     | AUC   | %95 GA      | Duyarlılık | Seçicilik | PPD   | NPD   | p                |
|---------------------|-------|-------------|------------|-----------|-------|-------|------------------|
| <b>Pipelle</b>      | 0,858 | 0,789-0,928 | 71,7       | 100,0     | 98,3  | 100,0 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Probe</b>        | 0,909 | 0,851-0,966 | 82,0       | 99,8      | 98,0  | 97,4  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Histeroskopi</b> | 0,957 | 0,909-1,000 | 91,3       | 100,0     | 100,0 | 99,3  | <b>&lt;0,001</b> |



**Şekil 4.4.** Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi



**Şekil 4.5.** Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde probe yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi



**Şekil 4.6.** Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde histereskopi yöntemiyle yapılan biyopsinin altın standart biyopsiye göre tanısal etkinliğini gösteren ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran premenopozal olgularda endometrial kanser, endometrial intraepitelyal neoplazi veya endometrial hiperplazi açısından belirlenen risk faktörlerine göre endometrial biyopsi yapılma endikasyonları ile biyopsi yöntemlerinin tanısal etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Endometrium kanseri açısından en yüksek riskin; ileri yaş, obezite, nulliparite, infertilite, diyabet, hipertansiyon ve ailede kolon kanseri ile uzun süreli karşılanmamış östrojen tedavisi veya tamoksifen kullanım öyküsüne sahip olan kadınlarda olduğu bildirilmektedir (56, 59, 98, 99). Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının  $42,92 \pm 6,27$  olduğu bulunmuştur. Literatürde anormal uterin kanaması olan 916 premenopozal kadının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ortalama yaş,  $43,7 \pm 6,4$  ve  $42,0 \pm 7,2$  olarak bulunmuştur (2). Buna ek olarak görüntüleme yöntemlerinin kıyaslandığı başka çalışmalarda da benzer şekilde premenopozal kadınların yaş ortalaması  $44,2 \pm 5,7$  ve  $43,1 \pm 2,9$  olarak bulunmuştur (100, 101). Çalışmamızın bu yönüyle literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir.

AUK'lı 916 premenopozal kadında vücut kitle indeksinin endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri üzerindeki etkisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %4,9'una kanser ve hiperplazi tanısı konulmuştur (2). Klinik ve demografik faktörler için yapılan lojistik regresyon analizinde vücut kitle indeksi  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan kadınların endometrial hiperplazi veya kanser geliştirme olasılığı 4 kat (%95 GA=1,36-11,74), nulliparlarda 3,08 kat (%95 GA=1,43-6,64) ve anemili kadınlarda 2,23 kat (%95 GA=1,14-4,35) daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş ve diyabet varlığı açısından fark bulunmamıştır (2). Başka bir çalışmada endometrial adenokarsinomlu hastaların yüzde 12'sinin (188/1531) 50 yaşından küçük olduğu, genç yaşta endometrium kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun obez ve nullipar olduğu bildirilmiştir (56). Anormal uterin kanaması olan 45 yaş ve üzeri premenopozal kadınlarda, kompleks atipi ve karsinoma riskinin 90 kilogram veya daha fazla kiloya sahip olanlarda 7,3 kat (%95 GA=3,2-16,8), nulliparlarda 3,7 (%95 GA=1,2-10,9) kat daha fazla olduğu

gösterilmiştir (98). AUK'si olan 308 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, hipertansiyonu olan anormal uterin kanamalı hastalarda hem tipik hem de atipik endometrial hiperplazi riskinin daha yüksek olduğu, endometrium kanseri ile benzer bir ilişkinin kurulamadığı bildirilse de (102), hipertansiyon ve endometrial kanser riski arasındaki ilişkiyi netleştirmek için bir metaanalizde; tüm çalışmalar için özet risk oranı 1,61 (%95 GA=1,41–1,85, I2 = %86), vaka kontrol çalışmaları için 1,73 (%95 GA=1,45-2,06, I2= %89) ve kohort çalışmaları için 1,32 (%95 GA=1,12–1,56, I2= %47) olarak bulunmuştur (103). Hipertansiyonu olan hastalarda endometrial kanser riskinin arttığı öne sürülmüştür (103). 40 yaşından küçük kadınlarda endometrial kanser riskinin nulliparite, obezite, menstrüel düzensizlikler, sigara ve ailede endometrium kanser öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (104). Çalışmamızda vücut kitle indeksi değerlerindeki 1 birimlik artışın, premenopozal hastalarda endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri riskini 1,05 kat artırdığı (OR=1,054, %95 GA=1,016-1,094) buna karşın gravida ve parite değerlerindeki artışın riski azalttığı (sırasıyla OR=0,877, %95 GA=0,780-0,986, OR=0,840, %95 GA=0,720-0,980) saptanmıştır. Bununla birlikte sistemik hastalık olarak hipertansiyon varlığının riski 2,0 kat (OR=1,992, %95 GA=1,187-3,341) artırdığı belirlenmiştir. Çalışmamız bu yönüyle literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Endometrium kanseri, kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser olup anormal kanamalar içerisinde düşünülmesi ve araştırılması gereken en önemli patolojidir. Endometrial kanser vakalarının %10'u asemptomik olarak saptanırken büyük bir bölümü anormal uterin kanama şikayetiyle jinekoloji polikliniklerine başvurmaktadır. AUK hastalarında endometrial kanserin erken tespiti için endometrial örnekleme araçlarının kullanılması morbidite ve mortalite oranlarında bir düşüş sağlayabilir (105, 106). Premenopozal anormal uterin kanamalı hastaların klinik değerlendirmesi ve tanısında ilk aşamada anamnez ile birlikte transvajinal ultrasonografi kullanılmaktadır. Endometrial polip gibi benign durumlar ya da hiperplazi, kanser bakımından şüpheli olgularda kesin tanı histopatolojiye dayanmaktadır. Bu amaçla endometrial örnekleme için pipelle, probe ve histeroskopi yöntemleri uygulanmaktadır (107). Çalışmamızda hastaların %93,0'ünde AUK semptomunun bulunduğu tespit edilmiştir.

AUK, histerektomi için en sık endikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir. Ancak histerektomi örneklerinin yaklaşık %40'ında kesin bir organik patoloji belirlenememiştir (108). Anormal uterin kanamalı hastalarda histeroskopik bulguların ve histolojik tanıların prevalansını tanımlamak amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmada endometrial polip (%33,9) en sık histeroskopik bulgu, normal endometrium (%46,6) ise en sık histolojik tanı olarak saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla endometrial hiperplazi (%15,1) ve endometrial kanserin (%2,6) takip ettiği bildirilmiştir (105). Premenopozal kadınlarda endometrial kanser ve atipik hiperplazi riskini belirlemek için yapılan bir sistematik derlemede; 65 makale analize alınmış, endometrial kanser riski %0,33 (%95 GA=0,23-0,48, n=29,059) ve endometrial kanser veya atipik hiperplazi riski %1,31 (%95 GA=0,96-1,80, n=15,772) olarak bulunmuştur. Sonuçlar anormal uterin kanaması olan premenopozal kadınlarda endometrial kanser veya atipik hiperplazi riskinin düşük olduğunu göstermektedir (109). Endometrial örneklerin değerlendirilmesi, örtüşen histolojik bulgular, yeterli miktarda örneğin alınamaması veya gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle patologlar için tanısal bir zorluk içerebilir. AUK'nin nedenleri, normal fizyolojik nedenlerden endometrial hiperplazilere ve malignitelere kadar geniş ve değişken bir nitelik arz edebilir (110). 6458 AUK'lı hastanın endometrial biyopsi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 40 yaş altı grupta (n=690) ve 40-55 yaş grubunda (n=4466) en sık görülen fizyolojik durum sekretuar endometrium (sırasıyla %26,1 ve %17,0) ve patolojik durum benzer şekilde benign endometrial polip (sırasıyla %22,2 ve %16,6) olduğu saptanmıştır. Atipisiz basit hiperplazi oranlarının <40 yaş kadınlar için %2,61, 40-55 yaş için %3,41, 55< yaş için %6,45, atipili kompleks hiperplazi oranlarının sırasıyla %0,72, %0,13 ve %1,0 malignensi oranlarının ise sırasıyla %0,29, %0,65 ve %6,99 olduğu saptanmıştır (110). Başka bir retrospektif çalışmada ise AUK ile başvuran hastaların %61'inde proliferatif endometrium saptanmış olup %27'sinin kanamasının organik nedenlere bağlı olduğu rapor edilmiştir. Premenopozal kadınlarda en sık görülen histopatolojik patern proliferatif endometrium (%34,9) olarak bildirilmiştir (111). Bizim çalışmamız kapsamında premenopozal hastalar değerlendirilmiş ve en sık görülen histopatolojik paternin %55,6 ile endometrial polip olduğu, bunu %37,0 ile normal patoloji sonuçlarının izlediği, atipisiz basit

hiperplazi oranının %4,0, endometrial intraepitelyal neoplazi oranının %1,6, endometrium kanseri oranının ise %1,0 olduğu belirlenmiştir. Premenopozal dönemde benign patolojilerin daha yüksek oranda, malign patolojilerin ise daha düşük oranda görülmesi ile çalışma sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

AUK tanısında histeroskopi bulgusunun ultrasonografi bulguları ve histopatolojik sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanan prospektif bir çalışmada; ultrasonografi anormal bulguların %46'sını (premenopozal dönem için %47) göstermiştir. Histeroskopi, histopatoloji bulgusu ile de doğrulanan atrofik endometrium, polip ve endometrial kanseri tam olarak doğru bir şekilde teşhis etmiştir. Yazarlar, uterin kavitenin doğrudan görüntülenmesini sağlayan ve minimal invaziv bir teknik olan histeroskopinin anormal uterin kanaması olan hastalarda hızlı tanı ve etkili tedavi sağladığını savunmuşlardır. Ayrıca fokal kanama kaynağını görsel olarak bulmaya ve yönlendirilmiş biyopsi yapmaya yardımcı olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmada endometrial patolojiler için histeroskopi eşliğinde yapılan biyopsinin, körlemesine yapılan D&C'den daha doğru bir tanı aracı olduğu, anormal uterin kanama için yeni altın standart olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (112). AUK'si olan hastalarda histeroskopinin D&C'ye kıyasla özgüllüğünü, duyarlılığını ve prediktif değerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, histeroskopinin, endometrial polipler ve submukoz myomların saptanmasında küretajdan daha duyarlı olduğu ancak endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomun saptanmasında küretajdan daha az duyarlı olduğu saptanmıştır. Anormal uterin kanaması olan kadınları değerlendirmek için küretaj ile birlikte histeroskopinin birlikte yapılması önerilmiştir (113). 1398 hastayı içeren (%57,3'ü premenopozal) retrospektif bir çalışmada histeroskopi ve sonrasında uygulanan D&C ile endometrial hiperplazi ve adenokarsinomun tanısal doğruluğu araştırılmıştır. Premenopozal kadınların %38,9'unda endometrium normal olarak bulunurken, tip 0 myomun %5,2 oranında, tip 1 myomun %3,9 oranında ve tip 2 myomun ise %15,7 oranında olduğu tespit edilmiştir. Endometrial hiperplazi teşhisi için premenopozal hastalarda histeroskopi duyarlılığının %71,8, seçiciliğinin %96,4, pozitif prediktif değerinin %79,3, negatif prediktif değerinin %94,7 ve tanı doğruluğunun %92,5 olduğu; adenokarsinom

teşhisi için ise histeroskopi duyarlılığının %100, seçiciliğinin %99,4, pozitif prediktif değerinin %50, negatif prediktif değerinin %100 ve tanı doğruluğunun ise %99,5 olduğu bildirilmiştir (114). Endometrial hiperplazi ve kanser vakalarında histeroskopik görünümü histoloji ile doğrulamak için 4054 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; endometrial hiperplazide, histeroskopik görünümün duyarlılığı %56,3, seçiciliği %89,1, pozitif prediktif değeri %48,0, negatif prediktif değeri %92,0 iken endometrial kanserde histeroskopik görünümün duyarlılığı %80,0, seçiciliği %99,5, pozitif prediktif değeri %81,5 ve negatif prediktif değeri %99,5 olarak bulunmuştur. Histolojik endometrial kanser vakalarının %96,2'sinde histeroskopik görüntünün kanser veya hiperplazi ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (115). Erken evre endometrial kanserin teşhisi için örnekleme yöntemlerinden en uygun olanı belirlemek amacıyla preoperatif örnekleme yapılan 1833 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; histeroskopi ile 1042, pipelle ile 703 ve D&C ile 88 biyopsi yapıldığı belirlenmiştir. Üç yöntemin tanımlayıcı numunenin histolojisiyle orta düzeyde bir tanısal uyum ( $\kappa = 0,40-0,61$ ) gösterdiği saptanmıştır: histeroskopi ( $\kappa = 0,47$ ), pipelle örnekleme ( $\kappa = 0,48$ ) ve D&C ( $\kappa = 0,48$ ). Histeroskopi ve endometrial biyopsiyi karşılaştıran histolojik subtipler arasında yapılan subgrup analizinde hiçbir tanı yönteminin birbirine üstün olmadığını gösterdiği bildirilmiştir (116). Bununla birlikte endometrial kanser ve atipik hiperplazi arasında ayırım yapmak için ofis endometrial örneklemenin ve histeroskopik rezektoskopiyle yönlendirilen biyopsilerin tanısal etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; histeroskopik biyopsi için duyarlılık %97,4 bulunurken, ofis endometrial biyopsi için %64,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, atipik hiperplazi ile kanser ayırımında histeroskopik biyopsinin tanısal anlamda üstünlüğünü ortaya koymuştur (117). Endometrial patolojilerin tanısında histeroskopinin doğruluğunu belirlemek amacıyla yapılan bir metaanalizde endometrial kanser için duyarlılık %82,6 (%95 GA= %66,9–91,8), seçicilik %99,7 (%95 GA= %98,1–99,9) saptanmıştır. Endometrial hiperplazi için duyarlılık %75,2 (%95 GA= %55,4–88,1) iken seçicilik %91,5 (%95 GA= %85,7–95,0) saptanmıştır (118). Endometrial biyopsilerdeki örneğin tüm endometriumdan alınamaması, özellikle kör bir biyopside, fokal bir kanserin gözden kaçabileceği ve bu durumun da teşhis için sınırlılık oluşturabileceği bildirilmiştir (119). Bunu önlemek için endometrial duvar kalınlığı

ile korelasyonun yanı sıra eş zamanlı histeroskopinin ek bir bilgi sağlayacağı bildirilmiştir (119). Çalışmamızda endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsinin tanısal etkinliğini gösteren ROC analizinde; pipelle yöntemiyle duyarlılık %62,5, seçicilik %100,0 iken probe ve histeroskopi yöntemleriyle duyarlılık ve seçiciliğin %100,0 olduğu bulunmuştur. AUC değeri pipelle yöntemi için 0,813, probe ve histeroskopi için 1,000 olarak belirlenmiş olup histeroskopi ve probe yönteminin pipelle yöntemine göre daha yüksek oranda tanısal etkinliğinin olduğu görülmüştür. Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle, probe, histeroskopi yöntemleriyle yapılan biyopsinin tanısal etkinliğini gösteren ROC analizinde; pipelle yöntemiyle duyarlılık %71,7, seçicilik %100,0, probe yöntemiyle duyarlılık %82,0, seçicilik %99,8 iken histeroskopi yöntemiyle duyarlılığın %91,3, seçiciliğin %100,0 olduğu bulunmuştur. AUC değeri pipelle, probe ve histeroskopi yöntemleri için sırasıyla 0,858, 0,909, 0,957 olarak belirlenmiş olup en yüksek tanısal etkinliğin histeroskopi yöntemine ait olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya 2054 premenopozal hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $42,92 \pm 6,27$  yıl iken ortalama vücut kitle indeksi değerleri  $29,21 \pm 5,93$ , gravida ortalaması  $2,59 \pm 1,66$  (Median: 2, Minimum: 0, Maksimum: 12) ve parite ortalaması ise  $2,06 \pm 1,24$  (Median: 2, Minimum: 0, Maksimum: 12) olarak bulundu. Sigara içenlerin oranı %18,5, sistemik bir hastalığa sahip olanların oranı %16,6 olarak tespit edilirken hastaların %93,0'ünde anormal uterin kanama, %2,6'sında pelvik ağrı şikayeti tespit edildi.

Hastaların ultrasonografi taramalarında endometrial kalınlık median değerinin 12 (Minimum: 2, Maksimum: 45) mm olduğu bulunurken %1,8'inin endometrial kavitede sıvı olduğu, %13,4'ünde tek myom, %12,9'unda iki veya daha fazla myom ve myom saptanan hastaların %56,4'ünde Tip 3-4, %7,9'unda Tip 5-6-7 ve %7,2'sinde ise Tip 0-1-2 myom tespit edilmiştir.

Biyopsi yöntemine bakıldığında; hastaların %47,3'ünün pipelle, %30,6'sının histeroskopi, %22,2'sinin probe olduğu, biyopsi sonuçlarına bakıldığında ise; %37,0'sinin normal geldiği buna karşın %55,6'sının polip, %0,8'inin myom, %4,0'ünün atipisiz basit hiperplazi, %1,6'sının endometrial intraepitelyal neoplazi, %1,0'inin ise endometrium kanseri olduğu tespit edilmiştir.

Operasyon patoloji sonuçlarına bakıldığında; hastaların, %42,0'sinin myom, %17,6'sının polip, %6,8'inin endometrial intraepitelyal neoplazi, %4,1'inin endometrium kanseri, %3,9'unun atipisiz basit hiperplazi olarak tespit edildiği %25,5'inin ise normal olduğu saptanmıştır.

Biyopsi sonucunda endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri gelmesi tanı pozitif olarak kabul edildiğinde tanı tespit edilen hastalarda vücut kitle indeksi değerleri ile sistemik hastalık bulunma oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek, gravida ve parite değerlerinin ise anlamlı şekilde daha düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Yaş, endometrial kalınlık değerleri, sigara içme, semptom varlığı, endometrial kavitede sıvı varlığı açısından ise anlamlı farklar bulunmadığı tespit edilmiştir.

Vücut kitle indeksi değerlerindeki 1 birimlik artışın, premenopozal hastalarda endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanseri

riskini 1,05 kat artırdığı (OR=1,054, %95 GA=1,016-1,094) buna karşın gravida ve parite değerlerindeki artışın riski azalttığı (sırasıyla OR=0,877, %95 GA=0,780-0,986, OR=0,840, %95 GA=0,720-0,980) saptanmıştır. Bununla birlikte sistemik hastalık olarak HT varlığının riski 2,0 kat (OR=1,992, %95 GA=1,187-3,341) arttırdığı belirlenmiştir.

Endometrium kanserinin tespitinde pipelle yöntemiyle duyarlılığın %62,5, seçiciliğin %100,0, probe ve histeroskopi yöntemleriyle duyarlılık ve seçiciliğin %100,0 olduğu gösterilmiştir. AUC değeri pipelle yöntemi için 0,813, probe ve histeroskopi için 1,000 olarak belirlenmiş olup histeroskopi ve probe yönteminin pipelle yöntemine göre daha yüksek oranda tanısal etkinliğinin olduğu görülmüştür.

Endometrial hiperplazi + endometrial intraepitelyal neoplazi + endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle duyarlılık %71,7, seçicilik %100,0, probe yöntemiyle duyarlılık %82,0, seçicilik %99,8 iken histeroskopi yöntemiyle duyarlılığın %91,3, seçiciliğin %100,0 olduğu saptanmıştır. AUC değeri pipelle, probe ve histeroskopi yöntemleri için sırasıyla 0,858, 0,909, 0,957 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak bu veriler bize, histeroskopi yönteminin, en yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip olması ile endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrium kanserine yönelik teşhiste en yüksek tanısal etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

## 7. ÖZET

### **Premenopozal Kadınlarda Endometrial Biyopsi Yapılması Endikasyonlarının ve Biyopsi Yöntemlerinin Belirlenmesi**

**Amaç:** Bu çalışmada, premenopozal hastalarda endometrial kanser veya endometrial hiperplazi oluşumundaki risk faktörleri ve biyopsi yöntemlerinin tanısal etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 01.01.2015 - 30.06.2020 tarihleri arasında başvuran endometrial biyopsi alınmış premenopozal kadınlar retrospektif olarak taranmıştır.

**Bulgular:** Toplam 2054 premenopozal hastanın yaş ortalaması  $42,92 \pm 6,27$  yıl, VKİ  $29,21 \pm 5,93$ , gravida ortalaması  $2,59 \pm 1,66$ , parite ortalaması ise  $2,06 \pm 1,24$  olarak bulundu. Hastaların %93,0'ünde AUK tespit edilirken %47,3'ünün pipelle, %30,6'sının histeroskopi, %22,2'sinin probe yöntemi ile tanı konulduğu bulundu. VKİ değerlerindeki 1 birimlik artışın, premenopozal hastalarda riski 1,05 kat ( $OR=1,054$ , %95  $GA=1,016-1,094$ ), HT varlığının riski 2,0 kat ( $OR=1,992$ , %95  $GA=1,187-3,341$ ) arttırdığı, gravida ve parite değerlerindeki artışın riski azalttığı (sırasıyla  $OR=0,877$ , %95  $GA=0,780-0,986$ ,  $OR=0,840$ , %95  $GA=0,720-0,980$ ) saptandı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,029$  ve  $p=0,027$ ). Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri tespitinde pipelle yöntemiyle duyarlılık %71,7, seçicilik %100,0, probe yöntemiyle duyarlılık %82,0, seçicilik %99,8 iken histeroskopi yöntemiyle duyarlılığın %91,3, seçiciliğin %100,0 olduğu bulundu.

**Sonuç:** Premenopozal hastalarda, VKİ ve HT varlığının endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini arttırdığı gravida ve parite değerlerindeki artışın riski azalttığı saptanmıştır. AUK'si olan premenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri tespitinde histeroskopi yönteminin tanısal etkinliğinin en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anormal Uterin Kanama, Premenopoz, Histeroskopi, Pipelle, Probe

## 8. ABSTRACT

### **Determination of Endometrial Biopsy Indications and Biopsy Methods in Premenopausal Women**

**Aim:** This study aimed to determine the risk factors for endometrial cancer or endometrial hyperplasia and the diagnostic efficiency of biopsy methods in premenopausal patients.

**Material and Method:** Premenopausal women with endometrial biopsies who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Akdeniz University Medical Faculty Hospital between 01.01.2015 and 30.06.2020 were screened retrospectively.

**Results:** The mean age of the sampled 2,054 premenopausal patients was  $42.92 \pm 6.27$  years, mean BMI was  $29.21 \pm 5.93$ , mean gravida was  $2.59 \pm 1.66$ , and mean parity was  $2.06 \pm 1.24$ . While abnormal uterine bleeding was detected in 93.0% of the patients, 47.3% were diagnosed by the pipelle method, 30.6% by hysteroscopy, and 22.2% by the probe method. One unit increase in BMI value increased the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer by 1.05 times (OR = 1.054, 95% CI = 1.016–1.094,  $p = 0.005$ ) in premenopausal patients, the presence of HT increased the risk 2 times (OR = 1.992, 95% CI = 1.187–3.341,  $p = 0.009$ ), and increases in gravida and parity values decreased the risk (OR = 0.877, 95% CI = 0.780–0.986,  $p = 0.029$ ; OR = 0.840, 95% CI = 0.720–0.980,  $p = 0.027$ , respectively). In the detection of endometrial hyperplasia and endometrium cancer, the pipelle method's sensitivity and selectivity were 71.7% and 100%, respectively. The probe method's sensitivity was 82%, and its selectivity was 99.8%, while hysteroscopy's sensitivity was 91.3% and selectivity 100%.

**Conclusion:** In premenopausal patients, the presence of hypertension and a high BMI increases the risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer, while increases in gravida and parity values decrease the risk. Hysteroscopy has the highest diagnostic efficiency in the detection of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in premenopausal women with abnormal uterine bleeding.

**Keywords:** Abnormal Uterine Bleeding, Premenopause, Hysteroscopy, Pipelle, Probe

## 9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8): 1941-53.
2. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(5): 598.e1-.e8.
3. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9: 460.
4. Feldman S GB. Overview of the evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease. 2022 [updated 31 March 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-the-endometrium-for-malignant-or-premalignant-disease/print>.
5. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *The Lancet* 2022; 399(10333): 1412-28.
6. Papakonstantinou E, Adonakis G. Management of pre-, peri-, and post-menopausal abnormal uterine bleeding: When to perform endometrial sampling? *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 158(2): 252-9.
7. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Internal Genitals. [Internet]. StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554601/>.
8. Boyd KL MA, Rendi MH, Garcia RL, Gibson-Corley KN. Female reproductive system. In: *Comparative Anatomy and Histology* 2018; 303-34.
9. Yavagal S, de Farias TF, Medina CA, Takacs P. Normal vulvovaginal, perineal, and pelvic anatomy with reconstructive considerations. *Semin Plast Surg* 2011; 25(2): 121-9.

10. Berman JR, Adhikari SP, Goldstein I. Anatomy and physiology of female sexual function and dysfunction: classification, evaluation and treatment options. *Eur Urol* 2000; 38(1): 20-9.
11. Heintz A, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S161-92.
12. Ding D, Shi W, Shi Y. Numerical simulation of embryo transfer: how the viscosity of transferred medium affects the transport of embryos. *Theor Biol Med Model* 2018; 15(1): 20.
13. Allen WR TC, Butler S, Mackley MR. Rheological characterisation of estrous uterine fluid in the mare. *Theriogenology* 2002; 58(2-4): 503-6.
14. Roberts GP, Parker JM, Henderson SR. Proteins in human uterine fluid. *J Reprod Fertil* 1976; 48(1): 153-7.
15. Myers KM, Elad D. Biomechanics of the human uterus. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2017; 9(5).
16. Jiménez-Ayala M, Jikmenez-Ayyala Portillo B, Iglesias E, Vallejo MR. Endometrial Adenocarcinoma: Prevention and Early Diagnosis. *Monogr Clin Cytol* 008; 17: 1-91.
17. Leppert PC, Yu SY. Three-dimensional structures of uterine elastic fibers: scanning electron microscopic studies. *Connect Tissue Res* 1991; 27(1): 15-31.
18. Myers KM, Paskaleva AP, House M, Socrate S. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue. *Acta Biomater* 2008; 4(1): 104-16.
19. Vink JY, Qin S, Brock CO, Zork NM, Feltovich HM, Chen X, et al. A new paradigm for the role of smooth muscle cells in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 478.e1-.e11.
20. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol* 2009; 33(5): 300-7.

21. Timraz SB RR, Boularaoui SM, Teo JC. Stiffness of extracellular matrix components modulates the phenotype of human smooth muscle cells in vitro and allows for the control of properties of engineered tissues. *Procedia Engineering* 2015; 110: 29-36.
22. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci* 2011; 124(3-4): 229-36.
23. Thiagarajan DK BH, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle StatPearls StatPearls Publishing; 2022 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>].
24. Scommegna A, Dmowski WP. Dysfunctional uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16(3): 221-54.
25. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(3): 433-9.
26. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22(3): 635-43.
27. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143(3): 393-408.
28. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4): 891-6.
29. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician* 2016; 93(6): 468-74.
30. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(4): 212-5.

31. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(2): 244-8.
32. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, et al. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Women's Health (Larchmt)* 2009; 18(5): 725-32.
33. 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(5): 736-40.
34. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1): 204-8.
35. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(2): 352-6.
36. Giuntoli RL 2<sup>nd</sup>, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3): 460-9.
37. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111(7): 734-40.
38. Comm Adosicnet Halt Care; Comm on Gynecol Pract. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol* 2013; 122(6): 1368-73.
39. Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2005; 84(5): 1345-51.

40. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(1): 3-13.
41. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20(5): 562-72.
42. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health* 2007; 10(3): 183-94.
43. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 34: 54-65.
44. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull* 2017; 123(1): 103-14.
45. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87(3): 466-76.
46. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366(9484): 491-505.
47. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2607-18.
48. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35(2): 157-65.
49. Van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(8): 1417-22.

50. Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, Scollo P, Lorusso D, Giorda G, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol* 2015; 136(2): 230-4.
51. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2008; 26(1): 62-71.
52. Lukanova A, Lundin E, Akhmedkhanov A, Micheli A, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003; 104(5): 636-42.
53. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 435-42.
54. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 1006-26.
55. Critchley HO, Maybin JA. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. *Semin Reprod Med* 2011; 29(5): 400-9.
56. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 575-80.
57. Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148(1): 86-9.
58. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1): 197-206.
59. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72(3): 263-71.
60. Piscitelli JT, Simel DL, Addison WA. Who should have intravenous pyelograms before hysterectomy for benign disease? *Obstet Gynecol* 1987; 69(4): 541-5.

61. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75(2): 141-9.
62. Hiatt MJ, Casey MJ, Lynch HT, Snyder CL, Stacey M, Walters RW. Efficacy of proximal colectomy for surgical management of right-sided first colorectal cancer in Lynch Syndrome mutation carriers. *Am J Surg* 2018; 216(1): 99-105.
63. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K, Lammes FB. A prospective comparison of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt 1): 547-52.
64. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 47-52.
65. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1488-94.
66. Malinova M, Pehlivanov B. Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58(2): 161-5.
67. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(5): 470-5.
68. Valli E, Zupi E, Marconi D, Fabiani C, Chiaretti M, Exacoustos C, et al. Vaginal Ultrasonography and Diagnostic Hysteroscopy for Women with Abnormal Uterine Bleeding after Menopause. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(4, Supplement): S52.
69. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the

- endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6(3): 201-8.
70. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 70-5.
  71. Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. *Niger Med J* 2015; 56(5): 353-6.
  72. Lalchandani S PK. Evaluation of endometrial cavity-investigation options. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 3(3): 165-70.
  73. 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(17): 1510-7.
  74. Emanuel MH VM, Stas H. An audit of true prevalence of intrauterine pathology: the hysteroscopic findings controlled for patient selection in 1202 patients with abnormal uterine bleeding. *Gynaecol Endosc* 1995; 4: 237-41.
  75. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7-30.
  76. Shipley CF 3<sup>rd</sup>, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994; 13(2): 99-104.
  77. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 2004; 69(8): 1915-26.
  78. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, Hoopmann M, Mallmann P, Valter MM. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. *Maturitas* 2005; 50(3): 177-81.
  79. Will AJ SK. Endometrial Biopsy. StatPearls: StatPearls Publishing; 2022.

80. Zuber TJ. Endometrial biopsy. *Am Fam Physician* 2001; 63(6): 1131-5, 7-41.
81. Yonke N, Leeman LM. First-trimester surgical abortion technique. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(4): 647-70.
82. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015; 126(4): 897.
83. Cooper DB MG. Dilation and Curettage: StatPearls Publishing; 2021.
84. Moghal N. Diagnostic value of endometrial curettage in abnormal uterine bleeding--a histopathological study. *J Pak Med Assoc* 1997; 47(12): 295-9.
85. Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989; 73(1): 16-20.
86. van Trotsenburg M, Wieser F, Nagele F. Diagnostic hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal patients. *Contrib Gynecol Obstet* 2000; 20: 21-6.
87. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Mareello F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001; 75(4): 803-5.
88. Di Spiezio Sardo A, Mazzon I, Bramante S, Bettocchi S, Bifulco G, Guida M, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update* 2008; 14(2): 101-19.
89. Tarneja P, Duggal BS. Hysteroscopy: Past, Present and Future. *Med J Armed Forces India* 2002; 58(4): 293-4.
90. Pansky M, Feingold M, Sagi R, Herman A, Schneider D, Halperin R. Diagnostic hysteroscopy as a primary tool in a basic infertility workup. *JSLS* 2006; 10(2): 231-5.
91. Xia E, Duan H, Huang X, Zheng J, Yu D, Cheng L. Hysteroscopic removal of foreign bodies and its method of monitoring. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(1): 125-8.

92. Yen CF, Chou HH, Wu HM, Lee CL, Chang TC. Effectiveness and appropriateness in the application of office hysteroscopy. *J Formos Med Assoc* 2019; 118(11): 1480-7.
93. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45(1): 1-14.
94. Reed SD UR, Garcia RL. Endometrial hyperplasia: Clinical features, diagnosis, and differential diagnosis 2022 [updated 23 June 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-hyperplasia-clinical-features-diagnosis-and-differential-diagnosis>.
95. Singh G PY. Endometrial Hyperplasia: StatPearls Publishing; 2022.
96. Kuntz C. Practice tips. Endometrial biopsy. *Can Fam Physician* 2007; 53(1): 43-4.
97. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21(11): 1851-6.
98. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3): 525-9.
99. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111(2 Pt 1): 436-47.
100. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1): 54-61.
101. Soguktas S, Cogendez E, Kayatas SE, Asoglu MR, Selcuk S, Ertekin A. Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161(1): 66-70.

102. Ganovska A, Kovachev SEP1076 Dependence between arterial hypertension and endometrial hyperplasia in pre- and postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: A565.
103. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017; 7: 44808.
104. Haidopoulos D, Simou M, Akrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, Fotiou S, et al. Risk factors in women 40 years of age and younger with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(10): 1326-30.
105. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, Coutinho Eda S, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2008; 89: 1803-7.
106. Beyazit F, Aydin B, Pek E, Unsal M. Sociodemographic and pathological characteristics of women who underwent endometrial curettage for abnormal uterine bleeding in a university referral center. *Medicine Science* 2018; 7(3): 613-6.
107. Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. *J Am Board Fam Med* 2006; 19(6): 590-602.
108. Heavy Menstrual Bleeding: NICE Clinical Guidelines, No.44. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: RCOG Press; 2007: 24-7.
109. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG* 2017; 124(3): 404-11.
110. Husain S, Al Hammad RS, Alduhaysh AK, AlBatly MM, Alrikabi A. Pathological spectrum of endometrial biopsies in Saudi women with abnormal uterine bleeding: A retrospective study of 13-years. *Saudi Med J* 2021; 42(3): 270-9.
111. Sharma S, Makaju R, Shrestha S, Shrestha A. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and

- Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2014; 12(48): 275-8.
112. Sharma J, Tiwari S. Hysteroscopy in Abnormal Uterine Bleeding vs Ultrasonography and Histopathology Report in Perimenopausal and Postmenopausal Women. JNMA J Nepal Med Assoc 2016; 55(203): 26-8.
  113. Madan SM, Al-Jufairi ZA. Abnormal uterine bleeding. Diagnostic value of hysteroscopy. Saudi Med J 2001; 22(2): 153-6.
  114. Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, Martin A, Castro C, Garcia-Cabanillas J, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4(4): 453-6.
  115. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol 2006; 13(5): 409-12.
  116. Quintana-Bertó R, Padilla-Iserte P, Gil-Moreno A, Oliver-Pérez R, Coronado PJ, Martín-Salamanca MB, et al. Preoperative sampling in endometrial cancer: evaluation of the histopathological agreement with definitive surgical specimen. Clin Transl Oncol 2022; 24(12): 2388-94.
  117. Dueholm M, Hjorth IMD, Dahl K, Ørtoft G. Hysteroscopic resectoscope-directed biopsies and outpatient endometrial sampling for assessment of tumor histology in women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 251: 173-9.
  118. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. Arch Gynecol Obstetr 2015; 291(6): 1347-54.
  119. Turney EH, Farghaly H, Eskew AM, Parker LP, Milam MR. Clinical significance of inadequate endometrial biopsies prior to hysterectomy. J Reprod Med 2012; 57(9-10): 377-83.

## **10. EKLER**

**Ek 1.** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu  
kapsamında ilgili belge açık erişime  
kapatılmıştır”*