



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

**TAMOKSİFEN KULLANAN MEME KANSERLİ HASTALARDA
ENDOMETRİUMUN SONOHİSTEROGRAFİK VE
HİSTERESKOPIK BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadriye UĞURLU

Antalya, 2011



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

**TAMOKSİFEN KULLANAN MEME KANSERLİ
HASTALARDA ENDOMETRİUMUN SONOHİSTEROGRAFİK
VE HİSTERESKOPIK BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadriye UĞURLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda yardım ve katkılarını esirgemeyen başta Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Yard.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN'a, Sayın Prof.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU'na, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e ve Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince bana en büyük desteği veren, bugünlere gelmemde emeği çok olan sevgili aileme ve eşime de ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri	2
2.2. Meme Kanserinde Tamoksifen	7
2.3. Etki Mekanizması	8
2.4. Tamoksifenin Etkileri	9
2.5. Profilaktik Tamoksifen Kullanımı	10
2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi	11
2.7. Tamoksifen Kullanan Hastanın Jinekolojik Takibi	13
2.8. Tamoksifenin Olumlu –Olumsuz Etkileri	15
2.9. Tanısal Testlerle Değerlendirilebilen Endometrial Patolojiler	17
2.9.1. Endometrial hiperplazi	17
2.9.2. Endometrial polipler	18
2.9.3. Uterin adenomyozis	19
2.9.4. Uterin leiomyomlar	19
2.9.5. Endometrial karsinom	20
2.10. Endometrial Patolojilerin Tanısında Kullanılan Yöntemler (Tanısal Testler)	21
2.10.1. Dilatasyon ve küretaj	21
2.10.2. Sitolojik değerlendirme yöntemleri	21
2.10.3. Transvaginal ultrasonografi (TVUSG)	22
2.10.4. Salin infüzyon sonohisterografi (SİS)	24
2.10.5. Histereskopi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Sonohisterografik Ölçümler	40
3.2. Histeroskopik İnceleme	41

3.3. Çalışma Parametreleri	41
3.4. İstatistiksel İncelemeler	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği
CIN	Servikal intraepitelyal neoplazi
D&C	Dilatasyon ve küretaj
ER	Östrojen reseptörü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	Folikül stimülan hormon
HRT	Hormon replasman tedavisi
LH	Luteinizan hormon
LN	Lenf nodu
NPD	Negatif Prediktif değer
PPD	Pozitif Prediktif değer
PR	Progesteron reseptörü
RR	Relatif Risk
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SİS	Salin infüzyon sonohisterografi
TMX	Tamoksifen
TNM	Tümör, nod, metastaz
TVUSG	Transvaginal ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme kanserinde risk etmenleri	4
2.2. İnvaziv meme kanseri tipleri ve sıklığı	4
2.3. AJCC kanser evreleme sistemi	5
2.4. TNM sistemine göre evreler	6
2.5. Meme kanseri evresine göre yıllık sağkalım	6
2.6. Tamoksifenin VLDL, apolipoprotein B ve lipoprotein a üzerine etkileri	10
2.7. Endometrial patolojilerde histeroskopik görüntü	39
4.1. Hastaların yaş, tmx süresi ve endometrial kalınlık verileri	42
4.2. SİS'in tanısal doğruluk değerleri	43
4.3. Histeroskopinin tanısal doğruluk değerleri	45
4.4. SİS ve H/S'de polip karşılaştırması	45
4.5. Histopatolojik tanılarla yaş, tamoksifen süresi ve endometrial kalınlık ilişkisi	46
4.6. H/S ve histopatolojik tanılarda polip karşılaştırması	47
4.7. SİS ve histopatolojik tanılarda polip karşılaştırması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Salin infüzyon sonohisterografi (SİS) gereçleri	27
2.2. SİS teknikleri	28
2.3. Rijit histeroskop	32
2.4. Fleksible histeroskop	33
2.5. Histeroskopiyle uterin kavitenin incelenmesi	35
4.1. SİS'te yer kaplayan lezyonların dağılımı	43
4.2. Histeroskopik bulguların dağılımı	44
4.3. Histopatolojik bulguların dağılımı	46

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı alır (1). Yıllar içinde meme kanseri tedavisinde, özellikle cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedavi protokollerinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerden en ilgi çekici olanı 1973 yılında klinik kullanıma sunulan tamoksifendir.

Tamoksifen meme kanserinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (2). Selektif östrojen reseptör modulatorlerinin en önemlilerindendir. Meme dokusu üzerine antiöstrojenik etki gösterirken (3), serum lipitleri (4), kemik (5) ve endometrium (6) üzerine belirgin östrojenik etki göstermekte ve buna bağlı olarak tamoksifen kullanan hastalarda endometrial patoloji gelişme riski artmaktadır (7). Pek çok çalışmada endometriumda tamoksifene bağlı farklı patolojilerin geliştiği bildirilmiştir. Endometrial kavitenin farklı bölümleri tamoksifene farklı yanıt verebilir. Örneğin bir çalışmada endometrial atrofi ile birlikte olguların %23'ünde endometrial polip saptandığı gösterilmiştir (8). Ancak en önemli nokta tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskinin artmasıdır (9). Yapılan bir çalışmada 2 yıldan uzun süredir tamoksifen kullanan olgularda endometrium kanseri riskinin kullanmayan olgulara göre 2-3 kat, 5 yıldan daha uzun süredir tamoksifen kullanan olgularda ise bu riskin 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (10). Bu risk temelde ilacın endometriuma olan östrojenik, dolayısıyla proliferatif etkisine bağlıdır. Bu çalışmada tamoksifen kullanan meme kanserli hasta grubunda tamoksifenin stimüle ettiği endometrial değişiklikleri sonohisterografi, histeroskopi ve endometrial biopsi sonuçları ile karşılaştırmalı olarak araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri muhtemelen tanımlanan ve diğer selim hastalıklardan ayrımı yapılabilen ilk habis tümördür. İlk olarak MÖ 3000-2500 yılları arasındaki piramitler çağı Mısır'ına ait Edwin Smith'in orijinal papirüsünde meme tümörlü birkaç kadın hasta tarif edilmiştir (12,13). Hippokrates (MÖ 460-370) habis hastalıkları 'Karkinos' veya 'Karkinoma' olarak adlandırmış ve meme kanserini yayılan ve ölüme neden olan hastalık diye tanımlamıştır (13).

Meme kanseri dünya da gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca meme kanseri kadınlarda ölümün en önemli nedenlerindendir. Globokan 2008 verilerine göre meme kanseri ülkemizde de kadınların hem en yaygın, hem de en sık ölüme neden olan kanserleri arasındadır (1). Meme kanserli hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73, gelişmekte olan ülkelerde %53'dür. Türkiye'de ise meme kanseri insidansı artmakta ve her yıl on bin yeni kanser hastasının tespit edileceği tahmin edilmektedir. Mevcut verilere göre kadınlar arasında görülen kanserler içinde %22.9 ile ilk sırada yer almaktadır (1).

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır. Vakaların çoğu 55 yaşın üzerindedir. Major risk faktörleri yoksa 35-55 yaşları arasında meme kanserine yakalanma riski sadece %2.5'dir (17). Ancak son 30 yıl içinde 40 yaş altında meme kanseri görülme oranında az fakat anlamlı bir artış görülmektedir.

Meme kanseri risk faktörleri arasında yaştan sonra en önemlisi aile hikayesidir. Aile hikayesi pozitif olan kadınlarda iki tip etyolojik faktör olabilir:

1. Genetik meme kanseri predispozisyonu
2. Artmış ailesel meme kanseri insidansı

Genetik meme kanseri predispozisyonuna p-53, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu kanıtlanmıştır. Otozomal dominant geçişli bu mutasyonlar tüm meme kanseri vakalarının sadece %5 -10'unu oluşturur (18,19). Geriye kalan vakalar sporadiktir. Meme kanseri gelişimi ne kadar erken yaşta ise, ailesel faktörlerin oranı o ölçüde artar. Örneğin 30 yaşın altında gelişen meme kanserinin %30 kadarı genetik geçişliken, 40-49 yaşları arası bu oran %3'e düşer.

BRCA-1 geni mutasyonu taşıyanlarda hem meme hem de over kanseri riski artmıştır (20). On yedinci kromozomda yerleşen bu gende mutasyon taşıyan kadınların 50 yaşına kadar meme kanserine yakalanma şansı %50 iken, 65 yaşında risk %85'e çıkar. Bu hastalarda hayatları boyunca over kanseri gelişme riski de %20-50 civarındadır.

Bugüne kadar BRCA-1 geninde 300'den fazla mutasyon saptanmış olup bu sayı halen artmaktadır. Onüçüncü kromozomda yerleşen BRCA-2 genin mutasyonları BRCA-1 geni ile yaklaşık aynı oranda meme kanserine neden olsa da, bu kişilerde over kanseri riskinde artış olmaz (21). BRCA-2 gen mutasyonu taşıyan erkeklerde de meme kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir.

Genetik predispozisyonun aksine, artmış familial meme kanseri insidansına sahip kadınlarda meme kanseri gelişme riski çok daha düşüktür. Risk, meme kanserine yakalanan aile bireyine yakınlıkla ve bu aile bireyinin hangi yaşta meme kanserine yakalandığıyla ilişkilidir (22,23). Şüphesiz ki birinci derece akrabalıklarda risk en fazladır, ancak bu kişilerde bile yaşam boyu kümülatif risk %30'u geçmez.

Meme kanseri gelişiminde hormonal faktörlerin rolü inkar edilemez. Erken menarş ve geç menopoz riski artırır. Menarşın geciktiği her yıl meme kanseri riskini %20 azaltır. Aynı şekilde 45 yaşından önce menopoza girenlerde relatif risk %50'dir (24,25). Nulliparlarda ve ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapanlarda risk %50 artar (26,27).

Oral kontraseptif kullanımının riski artırıcı herhangi bir etkisi yokken, hormon replasman tedavisinin özellikle uzun süreli kullanım sonucunda az da olsa meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (28,29,30).

Yüksek yağ tüketimi ve alkol alımının da meme kanseri riskini artırdığına dair kanıtlar vardır (31,32).

Selim meme hastalıkları, eğer proliferatif bir lezyon yoksa veya atipi içermiyorsa riski kesinlikle artırmazlar. Buna karşın proliferatif ve özellikle atipi içeren lezyonlar meme kanserini 4-5 kat arttırabilirler (33).

Çevresel faktörler arasında ise radyasyona maruz kalma en önemli risk faktörüdür (34). Yine de unutulmamalıdır ki, riski arttıran veya azaltan faktörlerin çoğu tek bir hastada bulunabilir ve bu faktörlerin birbirleri ile etkileşimleri bilinmemektedir. Ayrıca bilinmelidir ki, meme kanserine yakalanan kadınların yaklaşık yarısında bilinen herhangi bir risk faktörü bulunmaz.

Tablo 2.1. Meme kanserinde risk etmenleri (101).

Görelî risk 4.0'den büyük	- 65 yaş üstü - Kalıtsal mutasyonlar - Erken hastalığı olan bir veya daha fazla birinci derece akraba - Menapoz sonrası yoğun memeler
Görelî risk 2.1-4.0	- Meme kanserli bir birinci derece akraba - Meme biyopsisinde atipik hiperplazi - Göğüse yüksek radyasyon - Menapoz sonrasında yüksek kemik yoğunluğu
Görelî risk 2.1'den düşük	- 30 yaş sonrası ilk tam gebelik - 12 yaş öncesi ilk adet - 55 yaş sonrası menapoz - Hiç doğum yapmama - Hiç emzirmeme - Menapoz sonrası şişmanlık - Önceki endometrium, over veya kolon kanseri - Hergün alkol almak

Meme kanseri genellikle meme üst dış kadrandan gelişir. Tümörlerin %90'ının geniş veya küçük çaplı duktal sistem epitelinde geliştiğı bilinmektedir. Geri kalan %10'unu ise lobüler karsinom ve sarkomlar teşkil eder. En sık görülen patolojik tip, meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturan invaziv duktal karsinomdur (35) .

Tablo 2.2. İnvaziv meme kanseri tipleri ve sıklığı.

İnfiltratif duktal karsinom	%67,9
Lobüler karsinom	%6,3
Medüller karsinom	%2,8
Müsinöz adenokarsinom	%2,2
Komedokarsinom	%1,4
Paget hastalığı	%1,1
Tübüler adenokarsinom	%0,7
İnflamatuvar karsinom	%0,5

Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Evre 1 ve Evre 2 hastalarda meme koruyucu cerrahi (lumpektomi + aksiller lenf nodu disseksiyonu + postoperatif kemoradyoterapi) yapılabilir. Hastanın ve hastalığın durumuna göre modifiye radikal mastektomi de bir alternatiftir. Aksiller nod negatif ve tümör büyüklüğü 1 cm'den az olan hastaların bir yıl içinde relaps şansı düşüktür. Bu nedenle bu hastalara cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmez (37). Daha büyük tümörü olan yada kötü prognostik faktörlere sahip olanlar (östrojen reseptörü negatif veya yüksek histolojik grade)

adjuvan kemoterapi alırlar. Aynı şekilde aksiller nod pozitif olan tüm hastalara adjuvan kemoterapi verilmelidir. En sık kullanılan kemoterapi siklofosfamid + metotreksat + 5-florourasil (ONF) veya 5-florourasil + adriamisin + siklofosfamid (FAÇ) kombinasyonlarıdır. Östrojen reseptörü pozitif olanlar hormon tedavisine (tamoksifen) östrojen reseptörü negatif olanlardan daha iyi yanıt verirler (11).

Tablo 2.3. AJCC (American Joint Comission on Cancer) kanser evreleme sistemi.

PRİMER TÜMÖR BOYUTU (T) Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor T0: Primer tümöre ait bulgular yok Tis: İnsitu karsinom, intraduktal karsinom, lobuler karsinoma in situ; ya da tümörsüz meme başının Paget hastalığı T1: Tümör 0 ila 2 cm arasında T1mic: Mikroinvazyon tümör 0,1 cm'den küçük T1a : Tümör 0,1-0,5 cm arasında T1b : Tümör 0,5-1 cm arasında T1c : Tümör 1-2 cm arasında T2: Tümör 2-5 cm arasında T3: Tümör 5 cm'den fazla T4: Herhangi bir boyuttaki tümörde T4a : Göğüs duvarına yayılım T4b : Ödem (peau d' orange dahil), cilt ülserasyonu, ya da ipsilateral memede sınırlı satellit cilt nodülleri T4c : 4a + 4b T4d : İnflamatuvar meme kanseri
BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ (N) Nx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil) N0 : Bölgesel nod metastazı yok N1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz ; meme içi, infraklavikuler ve "Rotter" nodları dahil N2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse "konglomere" ipsilateral aksiler lenf nodlarına metastaz N3 : İpsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz
LENF NODLARININ PATOLOJİK SINIFLAMASI (pN) pNx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil) pN0 : Bölgesel nod metastazı yok pN1 : Mobil ipsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz pN1a : Yalnızca mikrometastazlar 0,2 cm'den küçük pN1b : Nodlara metastazlar 0,2 cm'den büyük pN1bi : 1-3 noda yayılım pN1bii : 4 veya daha fazla nodlara metastaz pN1biii : 2 cm'den küçük nodlarda ekstrakapsüler invazyon pN1biv : En büyük boyutuyla 2 cm'den fazla noda yayılım pN2 : Birbirine ya da diğer yapılara fikse (conglomerate) ipsilateral aksiler lenf nodlarına metastaz pN3 : İpsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz
UZAK METASTAZ M0 : Uzak metastaz yok M1 : Uzak metastaz var (İpsilateral supraklaviküler,servikal ya da kontrlateral internal mamarian lenf nodlarına yayılım dahil)

Meme kanserinde en önemli prognostik faktörler aksiller lenf nodu tutulumu ve tanı konulduğu anda tümörün büyüklüğüdür. Tüm meme kanserleri için ortalama 5 yıllık sürvi %70-75 civarındadır. Tutulan koltuk altı lenf düğümü sayısı ile sürvi ters orantılıdır (38).

Tümörün östrojen reseptör durumu da prognoza etki edebilir. Şöyle ki östrojen reseptörü taşıyan tümörler, taşımayanlara göre daha az agresif seyrederler. Genel olarak meme kanseri genç kadınlarda daha kötü seyreder, bu da genç kadınlarda östrojen reseptörü içermeyen tümörlerin daha sık görülmesine bağlanabilir (39).

Tablo 2.4. TNM sistemine göre evreler.

Evre	Tümör Boyutu	Nod Durumu	Metastaz
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N (Herhangi)	M0
	T (Herhangi)	N3	M0
4	T (Herhangi)	N (Herhangi)	M1

Tablo 2.5. Meme kanseri evresine göre yıllık sağkalım.

AJCC Evresi	Meme Kanseri Vakalar %	5 Yıllık Sağkalım (%)
0	9,4	99
1	40,9	82
2	36,6	73
3	8,9	55
4	4,2	23

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

2.2. Meme Kanserinde Tamoksifen

Doktor George Beatson bundan 100 yıl önce (40), premenopozal meme kanserli kadınlarda overlerin çıkarılması fikrini ortaya attığında henüz overlerin endokrin fonksiyonları hakkında hiçbir fikre sahip değildi. Overlerin endokrin fonksiyonu ilk kez 1923 yılında St.Louis’de Dr. Ailen ve Dr. Daisy (41) tarafından tespit edildi ve over kaynaklı bu kimyasal maddelere östrojen (Lat. Estrus = çılgınlık) adı verildi. Böylece bir organın kendinden uzak bir organ tarafından endokrin kontrolü gerçeği ilk kez ortaya çıkartılmış oldu. Ancak östrojen reseptörlerinin bulunması için bir 40 yıl daha geçmesi gerekecekti. Östrojen reseptör proteini ilk kez 1966 yılında Chicago Üniversitesi’nde bir sıçan uterusundan izole edildi. Dört yıl sonra meme kanseri hücrelerinin bir kısmında östrojen reseptörü bulunduğu ve östrojen reseptörü bulunan tümörlerin endokrin tedaviye daha iyi yanıt vereceği fikri ortaya atıldı (42). Östrojen reseptörü taşıyan tümörlerin endokrin ablasyona %60 oranında yanıt verdiğinin gösterilmesi ile umutlar iyice arttı ve çalışmalar östrojenin meme dokusundaki etkilerini bloke edecek yeni bir antiöstrojen ajanının araştırılmasına yöneldi. Gerçi ilk antiöstrojen bileşik olan Etamoksitrifetol 1958 yılında sentez edilmişti (43), ancak şiddetli yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı idi. İlerleyen çalışmalarla birlikte 1960’lı yıllarda ICI ilaç firması laboratuvarlarında (şimdiki adı Zeneca) Dr. Dora Richardson tarafından yeni ve daha az yan etkiye sahip bir antiöstrojen olan tamoksifen geliştirildi. Yapılan ilk çalışmada 46 postmenopozal ileri evre meme kanserli hastada denenen ilaç, 10 hastanın olumlu yanıt vermesi ile popülerite kazandı (44). Bir nonsteroid antiöstrojen olan tamoksifenin diğer antiöstrojenlere oranla daha güçlü bir antitümör etkisi ve daha az sistemik etkilerinin olması bu andan itibaren tamoksifenin yola tek başına devam etmesine neden oldu.

Tamoksifen 1973 yılında Nolvadex piyasa adıyla ilerlemiş meme kanserinin tedavisi amacıyla İngiltere’de piyasaya çıktı. İlaç 1977’de ABD’nde FDA onayı aldı ve bugün 110’dan fazla ülkede milyonlarca kadın tarafından meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

2.3. Etki Mekanizması

İlk kez 1975 yılında tamoksifenin kültür ortamında östrojen reseptörü taşıyan meme kanseri hücrelerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etki ortama östrojen eklendiğinde geri döndürülebiliyordu (45). Bundan yaklaşık 10 yıl sonra iki araştırmacı birbirinden bağımsız olarak tamoksifenin meme kanseri hücrelerini siklusun L fazında bloke ettiğini gösterdiler (46,47). Tamoksifen daha çok tümörstatik bir ilaç olduğundan ve kısa süreli tedavi sonrası tamoksifen kesildiğinde rekürrens ihtimali olduğundan uzun süreli tedavinin (en az 5 yıl) en iyi klinik strateji olduğu söylenebilir (48,49). Beş-on yıllık kullanım sonucunda tamoksifene karşı herhangi bir tolerans gelişmezken, daha kısa süreli kullanımlardan sonra nükslerin görülme sıklığı artar (50). Bugüne kadar yapılan tüm araştırmalar tamoksifenin meme kanserli olgularda sürviyi %10 oranında artırdığını desteklemektedir.

Bu çalışmalara göre:

1. Uzun süreli tedavilerin kısa süreli olanlardan daha etkili olduğu;
2. Tüm nodal durumlarda tamoksifenin etkinliğinin aynı olduğu;
3. Östrojen reseptörü (ER)-pozitif hastaların, (ER)-negatif hastalara göre tamoksifenden daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır (51,52,53).

Ayrıca tamoksifenin postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara oranla daha etkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

Tamoksifenin etki mekanizmaları şöyle özetlenebilir (54):

1. Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi: Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz. Sonuç olarak kanser hücreleri ölmeye başlar ve tümör küçülür.
2. Periferik antitümör etkisi: Tamoksifen östrojen tarafından regüle edilen proteazların yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.
3. Fizyolojik etkileri: Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır.

En sıra dışı etki postmenopozal uterusu görölür. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki görölür ve endometrial atrofi olur. Tamoksifenin premenopozal uterusu pek etkisi yoktur.

2.4. Tamoksifenin Etkileri

Bugünkü tanı ve tedavi protokolleri ile erken evre meme kanserli hastaların çoğunda kür beklenebilir. Bunun sonucunda giderek daha fazla sayıda hasta menopozla ilgili hastalıklarla karşı karşıya kalmakta ve HRT alamayan bu hastalar osteoporoz ve kardiak hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir. Rosen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nod-negatif ve 1 cm'den küçük tümörü olan hastaların tanı sonrası 10-20 yıl içinde kalp hastalığından ölme risklerinin meme kanserinden ölme riskinden daha fazla olduğunu göstermişlerdir (55). Elli yaşındaki bir kadının hayatı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma riskinin %46, bu hastalık nedeni ile ölme riskinin ise %31 olduğu hesaplanmıştır (56). Östrojen kullanımıyla hem koroner kalp hastalığına yakalanma hem de ölüm riski neredeyse yarı yarıya azalır (57,58).

Önceleri tamoksifenin koroner arterler ve kemik üzerine gösterebileceği antiöstrojenik etkilerden korkulduysa da yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar bunun tam tersini göstermiştir.

Tamoksifenin plazma lipidleri üzerine östrojenik etkisi vardır. Beş yıl tamoksifen kullanımı sonucu plazma trigliseridlerinde artış olurken, total kolesterolde ortalama %13, LDL - kolesterolde ise ortalama %19'luk bir düşüş görölür (4). İlginç olarak östrojen tedavisi ile yükselme gösteren HDL - kolesterol düzeyleri tamoksifen tedavisinden pek etkilenmez. Tamoksifenin bu etkileri kliniğe koroner kalp hastalığı riskinde belirgin bir azalma olarak yansır (Tablo 2.6.).

Tamoksifenin kemik üzerine etkileri de ilgi çekicidir. Yapılan çalışmalar tamoksifenin kemik üzerine östrojenik etkilerinin olduğunu ve özellikle 5 yıllık kullanım sonucunda kemik mineral dansitesinde anlamlı artışlara neden olduğunu göstermiştir (5).

Meme kanseri tanısı olan kadınların sağlam memelerinde kanser görölme riski meme kanseri olmayan kadınlara göre 3 kat artmıştır (1). Binbeşyüz kadını kapsayan 11 ayrı çalışmanın analizinde tamoksifen alan kadınların sağlıklı memelerinde kanser

görölme riskinin tamoksifen almayanlarınkinin %36'sı kadar olduğu saptanmıştır (RR = 0,36) (63).

Tablo 2.6. Tamoksifenin VLDL, apolipoprotein B ve lipoprotein a üzerine etkileri.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- VLDL sentezi artar- Trigliserit seviyesi artar- Apolipoprotein B reseptörleri artar- LDL seviyesi düşer- Lipoprotein a düzeyleri düşer- Kardiyak mortalite ve morbidite azalır |
|---|

2.5. Profilaktik Tamoksifen Kullanımı

Bu konu ile ilgili çalışmalar 70'li yıllarda fare deneyleri ile başlamış ve ilk sonuçlar profilaktik tamoksifenin ooforektomiyle aynı düzeyde koruma sağladığını göstermiştir (60). Bu konuda yapılan en geniş kapsamlı çalışma 1992 - 1997 yılları arasında Kanada ve ABD'de yürütölen NSABP / NCI çalışmasıdır (61). Bu çalışma 13.338 kadını kapsamış, 5 yıl tamoksifen kullanımının meme kanseri gelişme riskini yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir. Söz konusu azalma sadece ER (+) kanserlerde olmuş, ER (-) kanserlerde plasebo grubuyla anlamlı fark (62) her iki grup arasında meme kanseri gelişme riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak meme kanserinde tamoksifenin profilaktik kullanımı tartışmalıdır. Ancak NSABP çalışması ile birlikte, tamoksifenin kontrlateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı düşünölürse, profilaktik tamoksifen kullanımı, yüksek risk taşıyan kadınlarda profilaktik mastektomi veya yakın takibe alternatif olarak sunulabilir.

Son yıllarda selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM) grubuna raloksifen de dahil edilmiş ve bu ilacında meme kanseri riskini azaltıcı etkisi olduğu öne sürölmüştür. STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) çalışması ile raloksifenin de meme kanserini önlemede tamoksifen kadar etkili olduğu, meme kanseri gelişme riskini en az %50 azalttığı gösterilmiştir (63).

Tamoksifenin profilaktik kullanımının özellikle premenopozal hastalarda birçok yan etkisi vardır. Bunlar arasında endometrium kanseri riskinde artma, menopozal semptomların ortaya çıkması ve vajinal kuruluk sayılabilir (61). Bu nedenle profilaktik kullanım için hastanın meme kanseri açısından yüksek risk grubunda

olması gerekir. Bu açıdan bakıldığında hiç çocuk doğurmamış veya ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğurmuş kadınlarda tamoksifen kullanımını gerektirecek kadar yüksek risk mevcut değildir. Yine bir kadının bir akrabasında meme kanseri saptanmış olması, bu akraba anne veya kız kardeş olsa bile, profilatik olarak tamoksifenin kullanımını gerektirmez. Tamoksifenin profilaktik kullanımında da doz, tedavi amaçlı kullanımda olduğu gibi günde 20 mg (2 x 10 mg) ve kullanım süresi en az 5 yıl standart olarak tespit edilmiştir.

Fetus üzerine potansiyel olumsuz etkiler olabileceğinden, tamoksifen kullanırken bariyer metodu ile korunma önerilmelidir. Gebe kalmak isteyenlere tamoksifeni bıraktıktan en az 6 ay sonra gebe kalmaları tavsiye edilmelidir.

2.6. Tamoksifenin Endometrium Üzerine Etkisi

Killackey ve arkadaşlarının (64) yaptığı ve tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğunun ilk kez iddia edildiği yayını takip eden 15 yıl içinde bu iddiayı destekleyen yaklaşık 250 çalışma yayınlanmıştır (65). Son yayınlardan biri olan NSABP B-14 çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur (9).

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. ABD’de 1996’da 32.800 yeni vaka görülmüş ve bu hastalığa bağlı 5900 ölüm olmuştur. Yükselmiş endojen östrojen düzeyi (erken menarş, Stein-Leventhal sendromu, östrojen salgılayan over tümörleri) veya eksojen alınan karşılanmamış östrojen (örneğin HRT) tipik olarak endometrium kanseri riskini arttırır. Bu grup hastalarda kanser genellikle endometrial hiperplazi gibi benign bir prekürsör lezyonu takiben gelişir. Tipik olarak tümör büyüyerek kendi kan akımını bozar ve fokal nekroza bağlı vajinal kanamaya neden olur. Erken belirti vermesi nedeniyle endometrium kanserlerinin yaklaşık %74’ü Evre I iken tanınır. Endometrium kanserinde ortalama 5 yıllık sürvi %83’dür (66).

Küçük bir grup endometrial kanser ise farklı bir klinik davranış sergiler. Bunlar genellikle agresif tipte (seröz karsinom, papiller karsinom, berrak hücreli karsinom)

kanserler olup, genellikle atrofik endometrium zemininde ve östrojenden bağımsız olarak gelişir.

Endometrium kanserinin ortalama tanı konma yaşı 59'dur. Yaşlı hastalarda agresif tipler daha sık görülür (67). Yaşlı hastalarda endometrial kanserin virülansının artması, bu tümörlerin hormonal faktörlerden bağımsız olması nedeniyledir.

Tüm literatür gözden geçirildiğinde (65,68) tamoksifen ile ilişkili endometrium kanseri vakası tahmin edilene göre daha azdır. Bunun dışında, tamoksifen kullanan kadınlarda uterus sarkomları da bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğunun postmenopozal olması ilgi çekicidir (69). Aslında premenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmemiştir. Tüm yayınlarda tamoksifen kullanma süresi bildirilmemekle birlikte, hem kısa dönem (2 yıl) hem de uzun dönem (2 yıldan fazla) kullanımlarda endometrium kanseri riski artmıştır.

Genellikle kullanılan doz günlük 20 mg olmakla birlikte, daha yüksek dozların kanser riskinde daha fazla bir artışa neden olup olmayacağı gösterilmemiştir.

Tamoksifen kullanımı sırasında gelişen endometrium kanserleri evre, grade, histoloji ve prognoz bakımından genel popülasyonda görülen endometrium kanserleri ile benzerlik gösterir (68). Bugüne kadar, bunun aksini iddia eden sadece bir tane çalışma yayınlanmıştır (70). Tamoksifen kullanan hastalarda görülen endometrial kanserlerin belki de tek farkı, bu hastalarda ilk semptomun %100 oranında vajinal kanama olmasıdır.

Endometrial etkilerinin dışında tamoksifenin bir takım başka jinekolojik etkileri de vardır. Özellikle premenopozal hastalarda gonadotropin seviyelerinde değişim, oligomenore, amenore, over hiperstimülasyonuna bağlı kist oluşumu, varolan endometriozis odaklarında alevlenme yada gerileme, vajinal akıntı, uterus myomlarında ve endometrial poliplerde büyüme bu etkiler arasında sayılabilir. Vajina epitelinde tamoksifenin östrojenik etkisi gösterilmiş ve tamoksifen alan postmenopozal kadınların ortalama üçte birinde endometrial proliferasyon olduğu ispatlanmıştır. Yine de bugünkü en önemli klinik sorunuz, hangi kadının tamoksifene östrojenik madde gibi yanıt verip hangi kadının vermeyeceğinin bilinmemesidir (65).

2.7. Tamoksifen Kullanan Hastanın Jinekolojik Takibi

Eldeki veriler tamoksifen kullanımıyla endometriumun benign ve malign neoplazileri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Durum böyle olunca bu hastaların rutin jinekolojik takipleri gündeme gelmektedir. NSABP B-14 çalışmasında (9) belirtildiği gibi tamoksifen alan hastalarda beklenen yıllık endometrial malignite riski 2/1000'dir. Yeterli tarama yöntemleriyle endometrial polip gibi benign veya atipik hiperplazi gibi premalign endometrial preküsörlerin saptanacağı düşünülürse, bu hastalarda herhangi bir endometrial patoloji saptama ihtimalinin çok daha yüksek olduğu ortaya çıkar.

Tamoksifen alan hastaların endometrial kanser açısından takibinde herhangi bir yöntemin erken tanı açısından etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu hastalara rutin olarak yıllık endometrial biyopsi denenebilir. Yapılan bir çalışmada (7) endometrial biyopsinin hastaların % 95'ine uygulanabilecek bir yöntem olduğu gösterilmişse de bu işlemin rutin olarak uygulanabilmesi için çok sayıda hastayı kapsayan geniş çalışmalara gerek vardır. Bu hastaların tümüne genel anestezi altında dilatasyon ve küretaj ya da histeroskopi yapılması da mantıklı görünmemektedir. Bu aşamada transvajinal ultrasonografi noninvazif bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Lahti ve arkadaşları (71), endometrial kalınlık için cut-off değerinin >5 mm olması halinde hastaların %51,2'sinde endometrial patoloji saptanmayacağını iddia etmişlerdir. Kedar ve ark. (72) ise cut-off değeri >8 mm olarak alındığında atipik hiperplazi ya da endometrial polip saptanması için %100'lük pozitif prediktif değere ulaşıldığını (16/16) bildirmişlerdir. Ancak tamoksifen alan hastalarda TVUSG'yi yorumlarken dikkatli olunmalıdır, çünkü aslında endometrium atrofik olmasına rağmen TVUSG'de polip görüntüsünü andıran kistik düzensiz yapılar izlenebilir. Bu yapıların aslında subendometrial orijinli olduğu yapılan sono-histerografilerle gösterilmiştir (73). Bu değişikliklerin patolojik anlamı bilinmemekle birlikte adenomyomatöz değişiklikler olduğu öne sürülmüştür. Tamoksifen alan hastalarda endometriumun sonografik görüntüsü hakkında daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Öyleyse bu hastalara uygulanacak en uygun tarama yöntemi nedir ?

Ortak görüş tamoksifen alan meme kanserli hastalara yılda bir kez pelvik muayene ve PAP smear testi yapılmasıdır. Herhangi bir vajinal kanama, lekelenme şeklinde bile olsa, endometrial biopsi ile değerlendirilmelidir, çünkü bu hastalarda

görülen endometrium kanserlerinin tümünde ilk semptom postmenopozal kanamadır (75). Endometrial biopsi sonucu atipik hiperplazi ya da endometrium kanseri gelirse hastaya histerektomi yapılmalı ve sonrasında tamoksifene tekrar başlanmalıdır.

Hormon replasman tedavisinde östrojenin endometrium üzerine olan olumsuz etkilerini antagonize etmek için progestoren eklenmesi rutindir. Ancak progesteronun meme kanseri üzerine olan etkileri henüz net olarak bilinmediğinden tamoksifene progesteron eklenmesi önerilmez. Bu hastalarda progesteron salgılayan intrauterin sistemler denenebilirse de bu yöntemin etkinliğinin kanıtlanması için yeni çalışmalara gerek vardır.

Bu hastaların takibinde belkide en önemli nokta hastaların yeterince bilgilendirilmeleridir. Her hastaya yıllık endometrium kanserine yakalanma riskinin 2/1000 olduğu ve görülen tümörlerin çoğunun histerektomi ile tedavi edilen düşük evreli tümörler olduğu anlatılmalıdır.

Elimizdeki bilgilere göre tamoksifen kullanan meme kanserli hastalara yıllık rutin jinekolojik muayene yapıp PAP smear alınması ve herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

Tamoksifen alan hastaların jinekolojik takibi (74):

1. Yıllık jinekolojik muayene (PAPS, bimanuel ve rektovajinal muayene)
2. Kanser riski ve semptomları hakkında hastanın bilgilendirilmesi
3. Anormal vajinal kanama varlığında derhal endometrial biopsi
4. Biopsi sonucu endometrial hiperplazi gelirse olası kanseri ekarte etmek için dilatasyon ve küretaj
5. Atipik endometrial hiperplazi varlığında eğer tamoksifene devam edilmesi gerekiyorsa histerektomi
6. Atipik hiperplazi veya endometrium kanseri nedeni ile yapılan histerektomi sonrası tamoksifene devam edilmesidir.

Tamoksifen tedavisinin süresi standart olarak 5 yıldır. Bu sürenin 10 yıla çıkarılması için yapılan çalışmalarda herhangi bir fayda sağlamamış, keza 5 yılın sonunda tedavinin kesildiği hastaların rekürrens risklerinde herhangi bir artış saptanmamıştır (76,77). Bu hastalara tamoksifene başlamadan önce yapılacak endometrial biopsi ile varolan herhangi bir endometrial patolojinin ekarte edilmesi, ileride tamoksifene yüklenecek sorumlulukların azaltılmasında faydalı olabilir.

2.8. Tamoksifenin Olumlu Ve Olumsuz Etkileri

Tamoksifen 1977 yılında Nolvadex adıyla ilerlemiş meme kanserinin tedavisi için ABD’de FDA onayı almış ve o günden beri tüm dünyada milyonlarca hasta tarafından kullanılmıştır.

Tamoksifen şu anda en çok reçete edilen kanser ilacıdır. Nod-pozitif postmenopozal hastalarda kemoterapiye ek olarak kullanımı 1985’te, aynı grup hastalarda tek başına kullanımı 1986’da onaylanmış, 1989 yılında östrojen reseptörü pozitif olan premenopozal hastalarda faydalı olacağı kabul edilmiştir. Premenopozal ve postmenopozal nod-negatif östrojen reseptörü pozitif hastalarda kullanımı ise 1990’da onaylanmıştır. Son olarak 1998 yılında FDA tarafından tamoksifenin premenopozal veya postmenopozal yüksek riskli kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı kabul edilmiştir. Yine yapılan randomize çalışmalarda tamoksifenin meme kanserli hastalarda kontrateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı tespit edilmiştir (11).

Şu anki tedavi protokolünde tamoksifen ER (+) ve ER (-) olan postmenopozal meme kanserli hastalara nodal duruma bakılmaksızın verilebilir durumdadır. Aynı şekilde nod-negatif veya nod-pozitif premenopozal hastalar, eğer ER (+) ise tamoksifen tedavisi adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece premenopozal ER (-) hastalara tamoksifen verilmemektedir, ancak bu grup hastalar dahi tamoksifenden fayda görebilirler (78).

Son zamanlarda ER (-) olup progesteron reseptörü pozitif olan hastalara tamoksifen verilmesi gündeme gelmiştir.

Tamoksifenin başlıca rahatsız edici yan etkisi artan sıcak basmasıdır. İngiltere’de bir önleme çalışmasında ve ABD’deki bir çalışmada tamoksifenle menapoz sonrası kadınların kemik kaybı önlenirken, menapoz öncesi kadınlarda tamoksifen tedavisiyle kemik mineral yoğunluğunda anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (102,103). Retinada değişikliklere bağlı bulanık ve azalmış görme bildirildiyse de neden-sonuç ilişkisi kesin değildir (104). Yunanistan’da ileriye dönük 63 hastalık bir çalışmada %6,3 retinopati geliştiği ve retina opasiteleri dışında geri dönüşlü olduğu saptanmıştır (105). Eastern Cooperative Oncology Group protokolündeki 2673 hastada, kemoterapi ve tamoksifen alan menapoz öncesi kadınlarda sadece kemoterapi alanlara göre anlamlı şekilde daha fazla ven ve arter

trombozu görülmüş, menapoz sonrası kadınlarda tamoksifen tek başına daha fazla ven trombozu görülmesiyle ilişkili bulunmuştur (106). Özetle tamoksifenin ciddi yan etkileri endometrium kanseri, ven trombozu ve kataraktlardır.

Tamoksifenin endometrium kanseri riskini 2-3 kat arttırdığı bilinmektedir. Ancak varolan literatür ve yapılan DNA çalışmaları, tamoksifenin endometrial dokuda direkt bir karsinojenik etkisi olduğunu desteklememektedir (79). Tamoksifen kullanırken endometrium kanseri tanısı konan hastaların önemli bir kısmında henüz tamoksifene başlamadan önce endometriumda premalign veya malign bir patoloji olup olmadığı da tartışma konusudur. Ancak tamoksifenin endometrium dokusunda en azından varolan bir patolojiyi hızlandırıcı etkisi olduğu inkar edilemez. Sonuç olarak milyonlarca kadın bugüne kadar tamoksifen kullanmış ve kullanmaktadır. Eğer tamoksifenin endometrium üzerine korkulduğu kadar olumsuz bir etkisi olsaydı şu anda tüm dünyada bir endometrium kanseri epidemisi görmemiz gerekirdi (80). Halbuki durum böyle değildir. Tamoksifenin bulunuşu meme kanseri tedavisinde nadir dönüm noktalarından biridir ve şu anda hormona duyarlı meme kanserinin her evresinde ve her yaşta adjuvan tedavi olarak tamoksifen kullanılmaktadır. Tamoksifen meme kanserli hastaların hem hastalıksız dönemlerini hem de genel sürvilerini uzatırken, aynı zamanda diğer memede kanser gelişme riskini de azaltır (53). Tamoksifen alan hastaların agresif şekilde jinekolojik takibi hem ekonomik değildir, hem de saptanan benign endometrial değişiklikler nedeni ile hastaların korkup tedaviyi yarıda bırakmalarına neden olabilir.

Meme kanserli hastaların genel sürvisinde tamoksifenin faydası herhangi başka bir riskin çok üzerindedir. Bu nedenle herhangi bir sekonder malignite endişesi ile tamoksifen tedavisinin erken kesilmesi son derece yanlıştır.

Tamoksifen alan hastalarda endometrial kansere yakalanma riski yıllık 2/1000 olup, tamoksifen kullanırken endometrium kanseri tanısı olan hastaların sadece %15'i endometrium kanseri nedeni ile kaybedilecektir. Bu açıdan bakıldığında bu hastalarda endometrium kanserinden ölme riskinin meme kanseri rekürrensi nedeni ile ölme riskinden çok daha az olduğu gayet açıktır (11).

2.9. Tanısal Testlerle Değerlendirilebilen Endometrial Patolojiler

2.9.1. Endometriyal hiperplazi

Endometriyal hiperplazi, endometriyal stroma ve bezlerin, fizyolojik durumun abartılı şekli ile karsinoma insitu arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progestin etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometriyum zemininde gelişir. Endometriyal hiperplaziler anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometriyal kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler (107).

International Society of Gynecological Pathologists ve World Health Organization (WHO)'nun onayladığı endometriyal hiperplaziye yönelik en son klasifikasyon şeması, lezyonların doğal gidişini yansıtan uzun süreli çalışmaların yanı sıra sitolojik ve yapısal özelliklere dayandırılmıştır. Buna göre endometriyal hiperplazi; basit hiperplazi (Atipisiz kistik hiperplazi), kompleks hiperplazi (Atipisiz adenomatöz hiperplazi), basit atipili hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi olmak üzere dört ayrı formu içerir (108).

Endometriyal hiperplazilerin malignite potansiyeli olduğu günümüzde bilinmektedir. Kurman ve ark. tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilen 170 hastanın endometriyal küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmanın bulgularına göre kansere ilerleme riski basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik basit hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda %29 olarak tespit edilmiştir. Hiperplazilerin çoğunun değişmeden kaldığı (%74) ya da düzeldiği (%18) gözlenmiştir (109). Endometriyal hiperplazinin en sık görülme yaşı endometriyal kanserden biraz farklıdır ve 40-50 yaşları arasındadır (110). Postmenopozal kanamalı kadınların %3-15'inde hiperplazi tanısı konulur (111,112). Endometriyal doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan hastalarda histerektomi yapıldığında yaklaşık %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometriyum kanserinin eşlik ettiği saptanmıştır (107). Perimenopozal dönemde 14 mm'nin üzerinde ölçülen endometriyumun daha ileri yöntemlerle değerlendirilmesi gerekirken, Postmenopozal dönemde 5-8 mm'nin üzerinde ölçülen endometriyum anormal kabul edilmelidir.

Hiperplazinin fokal yada global olmasına bakılmaksızın endometriyum hemen daima asimetriktir. Glandların boyu ve içeriği artmış olduğu için sekretuar endometriyum hiperekojen görünür, fakat yapısı daha az uniformdur. Yüzey kıvrımlı, genellikle düzensiz veya polipoiddir. Hiperplazilerde küretaj materyali tipik olarak fazla miktardadır ve histerektomi materyalinde soluk, kalın endometriyum görülür. Sonografik ve histeroskopik inceleme sırasında hiperplaziden şüphelenilebilir ancak, tanı mikroskopik analiz ile konulur (108,113).

2.9.2. Endometriyal polipler

Her yaşta görülmekle beraber en sık 40-55 yaş arasındaki kadınlarda karşılaşılan benign anatomik lezyonlardır. Polipler endometriyumun aşırı miktarda östrojene veya tamoksifene maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Perimenopozal hastalarda endometriyal hiperplaziyle aynı öneme sahiptirler (114). Polipler bazal tabakanın fokal hiperplazik alanları olarak düşünülmektedir ve bunlar progesteron çekilme kanaması sırasında dökülmezler (115,116). Endometriyumdan geçtikleri için saplıdır.

Dört tip tanımlanmıştır: glandüler, glandüler kistik, adenomatöz ve fibröz (116). Anormal uterin kanamanın nedenlerin birisi olmalarına rağmen bazıları kanama yapmaz, uterusu kontraksiyonlara ve dolayısıyla ağrıya neden olurlar. Endometriyal polipler olguların %2.3-8.4'ünde postmenopozal kanama sebebi olarak bildirilmişlerdir (111,112,113).

Endometriyal poliplerin malignite potansiyeli tartışmalıdır. Özellikle postmenopozal dönemde poliplerin malign dejenerasyon olasılığı olabilir (117). Petterson ve arkadaşları endometriyal kanser tanısı konulmuş olgularla yaptıkları çalışmada, daha önceden yapılan D&C işleminde polip saptanması durumunda, endometriyal kanser gelişme riskinin 3 kat artmış olduğunu bildirmişlerdir (118). Semptomatik kadınlarda 1305 biyopside %24 oranında endometriyal polibe rastlanmış olup %0.06'sı premalign veya malign olarak saptanmıştır (115). Endometriyal poliplerin D&C ve ofis biyopsi ile birçoğu atlanmakta ve bu nedenle tekrarlayan anormal uterin kanama, kanama nedeniyle tekrar D&C, veya ek girişimler gerekebilmektedir. Persiste eden kanaması olan postmenopozal kadınlarda %38 oranında polip saptanmıştır (119).

Polipler daima normal myometriyuma göre daha hiperekojendirler. Küçük kistik alanlar içerirler. Hepsinin iyi kanlanmaları vardır. Fakat bu akımlar çoğu zaman konvansiyonel renkli doppler ile saptanamamaktadırlar. Damarlar power doppler ile daha iyi lokalize edilebilmektedir. Düşük impedanslı akım östrojen alan kadınlarda görülen benign poliplerde saptanmaktadır.

Küçük, düzgün, atrofik endometriyumla çevrili asemptomatik poliplerin alınmasının gerekli olup olmadığı net değildir. Ancak tüm semptomatik polipler eksize edilmeli ve incelenmelidir (120).

2.9.3. Uterin adenomiyozis

Endometriyal dokunun myometriyum içinde yer alması şeklindeki histolojik bulguya sahiptir. Adenomiyozis AUK yaratabilir. Preoperatif adenomiyozis tanısı alanların ancak %48'i postoperatif patoloji tarafından doğrulanmıştır (121).

2.9.4. Uterin leiomyomlar

Kırk yaşındaki kadınların %20-25'inde görülür. Çoğunluğu asemptomatiktir. Leiomyomlu hastaların yaklaşık %30'unda AUK vardır. Geniş intramural myomlar endometriyal kavitenin yüzey alanını genişleterek yada uterin endometriyal damarlanmayı değiştirerek menorajiye neden olabilirler. Submüköz myomlar endometriyal damarları hasara uğratırlar ve intramural myomlara göre daha sık AUK sebebidirler. Myomların östrojen bağımlılığı vardır fakat büyümeleri aynı zamanda progesterona da bağlıdır (122).

Histeroskopi ve SİS ile submüköz myomların, intrakaviter myomlardan farklı olduğu anlaşılmıştır. İnttrakaviter myomlar kanamaya daha yatkındır. Submüköz myomlar endometriyumla örtülüdür ve kaviteyi düzensizleştirirler de histeroskopik olarak görülmeyebilirler.

Ultrasonografik olarak poliplerden yün yumağı manzarasındaki hipoekojen görünümleri ve akustik gölgeleri ile ayrılırlar. Buna rağmen 1 cm'den küçük myomlar hiperekojen görülürler. SİS ile lokalizasyonları ve endometriyumla ilişkileri rahatça belirlenebilir.

2.9.5. Endometriyal karsinom

Gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik kanserdir (123). ABD’de her yıl 33000 yeni endometriyal kanser olgusunun ortaya çıkması beklenmektedir (124). Gelişmiş ülkelerdeki düzenli periyodik muayene alışkanlığı, gelişen erken tanı yöntemleri, ayrıca postmenopozal dönemde görülen endometriyum kanseri kadında ortalama yaşam süresinin artması sonucu daha sık görülmektedir (125). %20-25 arasında menopoz öncesinde meydana gelmesine karşılık, (126) en sık 50-75 yaşlarında görülür (127). Tanı sırasında ortalama yaş 61 civarındadır (123). İsveç’te 1990 yılında tanı konulan yeni endometriyal kanser vakalarının %94’ü 50 yaş ve üzeri gruptadır (128).

Erken tanının önemine işaret eden noktalardan biri de, prognozun evre 1 endometriyal kanserler için iyi olmasına karşın evre 2 için kötüleşmesi ve sağ kalım oranlarının %90’lardan %50’ler civarına düşmesidir (129). Kişiyi karşılanmamış östrojene maruz bırakan bazı faktörler örneğin; yeterli progesteronsuz hormonal replasman tedavisi, obezite, anovulatuvar sikluslar ve östrojen salgılayan tümörler endometriyal kanser riskini arttırmırlar. Nulliparite, geç menopoz, ailevi öykü, obezite, hayvansal yağ kullanımı, anovulatuvar infertilite, diabetes mellitus, feminizan over tümörleri, PCOS, meme ca nedeni 2 yıldan fazla tamoksifen kullanımı, bazı malign hastalıklar (over, meme, herediter nonpolipozis kolorektal ca) bilinen risk faktörleridir (123). Bunun yanı sıra östrojen düzeyini düşüren veya progesteron düzeylerini yükselten faktörler, örneğin; oral kontraseptifler ve doğum sayısının artmasının endometriyum kanserine karşı koruyucu etkileri vardır (130).

Endometriyal kanserli olguların %90’ında AUK gözlenir. Bunlar çoğunlukla postmenopozal kanama şeklindedir. Postmenopozal kanamanın varlığı endometriyum kanseri açısından riski normal popülasyona göre 64 kat arttırmaktadır (131). Perimenopozal veya premenopozal dönemde menoraji veya metroraji şeklinde kanamalarda görülebilir. Östrojenden bağımsız kanserli ince yapılı hastalarda servikal stenoza bağlı anormal kanamalar görülmeyebilir. Piyometra endometriyum kanserinin bir diğer bulgusu olup çevre dokulara baskı yaparak pelvik ağrıya neden olabilir. Pelvik ağrı bazen piyometranın, bazen de büyümüş olan dokuların sinir basısı sonucu ortaya çıkar. Postmenopozal kanamalı tüm hastalar, piyometralı postmenopozal hastalar, PAP smearlerinde endometriyal hücre saptanan asemptomatik postmenopozal kadınlar, giderek fazla miktarda adet gören veya intermenstrüel

kanaması bulunan perimenopozal hastalar, özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı premenopozal hastalar, ayırıcı tanısında endometriyum kanseri düşünülmesi gereken hastalardır (132,133). Ayrıca asemptomatik postmenopozal kadınlarda yapılan taramalarda insidans 1000 kadında 1.3-6.9 arasında bildirilmektedir (134,135).

2.10. Endometrial Patolojilerin Tanısında Kullanılan Yöntemler (Tanısal Testler)

2.10.1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)

Dilatasyon ve küretajı ilk kez 1843 yılında Recaimer kullanıma sokmuştur (136). Günümüzde de halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. D&C endometriyal örnekleme için en sık kullanılan metot olmuştur (136,137). Endometriyumun değerlendirilmesinde kullanılan tanısal yöntemlerin, tanısal etkinliklerinin değerlendirilmesinde çok kesin bir metot olmamasına rağmen D&C ‘altın standart’ olarak kabul edilmektedir (136-140). Larson ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada endometriyal biyopsi ile D&C yi endometriyal kanseri saptama güçlerine göre karşılaştırmışlar ve D&C’ın anlamlı olarak kanseri tanımakta daha üstün olduğunu göstermişlerdir (141).

Fakat D&C’in yalancı negatiflik oranı endometriyal kanser ve endometriyal hiperplazi tanısı için %2-6 kadar yüksek olabilmektedir (136,137,140,143,144). Negatif histolojiye rağmen devam eden postmenopozal kanamalı kadınlarda tekrarlayan değerlendirmeler ve şüphenin sürekli devam etmesi gerekmektedir. Birçok kadına ofis şartlarında D&C uygulanabilmektedir. Servikal stenozlu kadınlarda, çok yaşlılarda ve yüksek riskli kardiyovasküler sistem ve pulmoner hastalığı olanlarda ise bu prosedürün ameliyathane şartlarında yapılması gerekebilmektedir.

2.10.2. Sitolojik değerlendirme yöntemleri

Uterin sitoloji için fırçalama, yıkama yada endometriyal kaviteden aspirasyon uygulamaları yapılmaktadır. Bunlar özel bir ekipman ve sitolojik değerlendirme ustalığı gerektirmektedir. Endometriyum karsinomunun tanısında çok tercih edilen yöntemler olmamaktadırlar. Milojkovic ve arkadaşları geç menopozda kanama şikayeti ile başvuran hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada endometriyal

fırçalama, PAP smear ve D&C'ı karşılaştırmışlar ve endometriyal fırça yöntemi ile elde ettikleri örneklemin güvenilirliğini yeterli olarak bulamadıklarını belirtmişlerdir (144).

Wu ve arkadaşları ise endometriyal fırça biyopsisinin poliklinik hastalarında sensitivitesinin %100 spesifisitesinin ise %96 olduğunu göstermişler ve bu yöntemin oldukça geçerli olduğunu söylemişlerdir (145).

Klemi ve ark 1042 semptomatik hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonuçları arasında bu yöntemin tanısal yeterliliğinin %92.3 ve %97.8 arasında değiştiğini göstermişler ve sitoloji normal olsa dahi postmenopozal kadında kanama devam ediyorsa küretajın endike olduğunu belirtmişlerdir (146).

Vuopala ve arkadaşları “jet wash” “vabra küretaj” ve “pistolet aspirasyon” yöntemleriyle örneklem alınabilme oranlarını sırasıyla %57.2, %76.1 ve %83,1 olarak bildirerek en kabul edilebilir metodun; hasta kabulü, tanısal güvenilirlik ve tatminkar olmayan örneklemin düşük insidansı açısından “pistolet aspirasyon” olduğunu belirtmişlerdir (147).

2.10.3. Transvaginal ultrasonografi (TVUSG)

D&C ve diğer endometriyum örnekleme metotları invazif olduğundan, D&C uygulamalarının sayısını azaltabilecek non-invazif bir tekniğe ihtiyaç vardır. Bu tip bir yöntem kolay öğrenilebilmeli, kolay uygulanabilmeli ve hasta tarafından kolaylıkla kabul edilebilir olmalıdır. Ayrıca bu yöntem, hangi kadınlara D&C önerilmesi gerektiğini belirleyebilmelidir. TVUSG bu koşulların birçoğunu yerine getirebilen bir tekniktir.

Transvaginal problemlerin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya girmesi ile birlikte, endometriyumun sonografik görüntülenmesinde transabdominal ultrasonografiye kıyaslandığında büyük bir iyileşme olmuştur. Prob ile hedef dokular arasındaki mesafenin kısalması daha yüksek frekanslı transduserlerin kullanılması nedeni ile daha iyi görüntü alınmasına olanak vermektedir (148,149).

Endometriyumun değerlendirilmesi için transabdominal ultrasonografi kullanımı, ilk kez Fleischer ve ark. tarafından önerilmiştir (150). O tarihten bu yana çeşitli çalışmalar endometriyal kalınlığın TVUSG ile ölçümünün endometriyal patolojiyi belirlemek için kullanılabileceğini göstermiştir (150-153). Yine Fleischer ve

ark. tarafından geliştirilen hem iki tabakayı hem de kavitede mevcut sıvı varlığını da ölçüme dahil eden yöntem günümüzde tercih edilen yöntemdir (150).

Gambacciani 850 asemptomatik postmenopozal kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada kanama şikayeti olmayan kadınlara TVUSG uygulanması neticesinde %93.2 oranında bir yalancı pozitiflik olduğunu belirterek bu kadınların gereksiz yere invazif prosedürlere maruz kaldığını göstermiştir (154). Gerber 2001 yılında yaptığı bir çalışmada da Gambacciani'ye benzer sonuçlar elde etmiştir (155). Bu sebepten ötürü bu çalışmacılara göre TVUSG asemptomatik kadınlarda rutin bir tarama yöntemi olmamalıdır.

Endometriyal görüntüler menstrüel siklus fazına ve hastanın yaşına çok bağlıdır (156). Endometriyal kalınlığın tanımlanmasında henüz kesin ortak fikir birliğine varılmış cut-off değeri yoktur. Çünkü bu hastanın premenopozal yada postmenopozal olması, menopoza süresinin uzunluğu, hormon replasman tedavisinin şekli gibi pek çok faktöre bağlıdır. Postmenopozal kadında TVUSG'de endometriyal çizginin yokluğu veya "pencil line endometriyum" denilen ince bir çizgi halinde gözlenmesi atrofinin gözlenmesidir. Endometriyumun kalınlığı için sınır değerin (ki bu bahsedilen kalınlıklar her iki tabakayı da içermektedir.) 5 mm olarak kabul edilmesi yönünde birçok araştırma mevcuttur (139). Birçok uzman endometriyal kalınlıkları 5 mm ya da daha büyük postmenopozal kadınlarda ya da endometriyal kalınlığı ne olursa olsun devam eden anormal kanamalı tüm kadınlara endometriyal biyopsi önermektedirler.

Karlsson ve arkadaşları endometriyal kalınlığın 4 mm yada daha az olduğunda anormal patolojilerin %5,5 olduğunu göstermişlerdir (157). TVUSG ile incelenen 1800 postmenopozal kadını kapsayan toplam 9 adet çalışmayı içeren bir meta analizde endometriyum kalınlığı 5 mm altında bulunan bir tek endometriyal kanser bile saptanmamıştır (148,149,157-162,164,165). Ancak 2 çalışmada TVUSG ile ölçümde endometriyum kalınlığı 5 mm altında bulunan kadınlarda da endometriyum kanseri bildirilmiştir (166,167). Bu çalışmaların çoğunda küretaj veya endometriyal biyopsi ile alınan endometriyal örnekler altın standart olarak kabul edilmiştir (141).

Son yıllarda TVUSG incelemelerinde endometriyal kalınlığın tek başına kriter olarak alınmasından ziyade endometriyal doku morfolojisinin (168), endometriyal bileşkenin düzenliliğinin (169), endometriyal-myometriyal sınır düzenliliğinin (170), endometriyal kavitede sıvı varlığının da (159,171) oldukça önemli olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır.

Yüksek frekanslı transduserlerin kullanımına rağmen anormal endometriyal görüntünün nedeni her zaman belirlenememektedir. Fedele ve ark. TVUSG'un submüköz myomları belirlemede histeroskopi ile kıyaslanabileceğini, fakat myom ile polipleri ayırt etmenin güçlüğüne belirtmişlerdir (172). Hiperekojen polipler en iyi proliferatif fazda görülebilmektedir. Fakat sekretuar veya atrofik endometriyumlarda ayırt edilemeyebilir. Rölatif olarak hipoekojen olan myomlar sekretuar endometriyumla sınırlandırıldığında daha iyi görüntülenebilirler, fakat akustik gölge oluşturdıklarından tüm endometriyumu örtebilirler. Kalın sineşiler ve kavite anomalileri en iyi periovulatuvar endometriyumda belirlenebilir.

2.10.4. Salin infüzyon sonohisterografi (SİS)

Sonohisterografi (SHG), histerosonografi veya saline infüzyon sonohisterografi (SİS) adı ile de bilinir. Saline infüzyon sonohisterografi (SİS), endometriyal kavitenin steril serum fizyolojikle distansiyonu sağlanarak ultrasonografi eşliğinde görüntülenmesidir. Amaç, normal ve anormal uterus oluşumlarını saptamak ve endometriyum hakkında detaylı bilgi edinmektir.

2.10.4.1. Tarihçe

İlk defa 1981 yılında Nannini R. ve ark tarafından, transabdominal USG ile salin infüzyonu sonrası uterin kavitenin değerlendirilmesi yapılmıştır (173). Richman ve ark. 1984'de hastalara rijit uterus kanülü ile dekstran 70 vererek transabdominal görüntüleme yaptıklarını açıklamışlardır (174). Randolph ve ark. 1986'da anestezi altında steril serum fizyolojik vererek yaptıkları benzer çalışmanın sonuçlarını yayınladılar. Araştırmacılar 54 uterus patolojisinin 53'ünü doğru şekilde tanımlayabilmiş ve uterus unikornis, septum, polipler ve intrakaviter/submüköz myom gibi patolojileri belirlemişlerdir. Buna göre intrauterin anomalilerin tanısında %98 sensitivite ve %100 spesifisite ile sağlandığı ve araştırmacılar posterior kul-de-sakta sıvı toplanmasının en azından bir tubanın açık olduğunu %100 sensitivite ve %91 spesifisite ile saptayabildiklerini belirtmişlerdir (175). Deichert ve ark. 1987'de uterus kavitesi içindeki sıvının etkilerini belirten Alman literatüründe öncü olan gözlemlerini, daha sonrada pozitif kontrastı kullanarak tubal geçirgenlikle ilgili çalışmaları bildirmişlerdir (176,177). Mitri ve ark. 1991'de Güney Afrika'da, servikse

8 Fr. Foley kateter koyarak yaptıkları SİS'nin konvansiyonel HSG'den daha fazla bilgi verdiğini belirtmişlerdir (178).

Belçika'da Van Roessel ve ark. 1987'de histeroskopi sırasında dekstran 70 vererek uterusu değerlendirip ultrason ile histeroskopiye karşılaştırmışlardır (179). Parsons ve Lense 1993 yılında, 39 kadında TVUSG ve 5F numaralı kateter kullanarak, polip, hiperplazi, sineşi, submüköz myom gibi intrakaviter lezyonları, histeroskopi ve histerektomi sonuçları ile karşılaştırmış ve %100 doğru sonuç aldıklarını belirtmişlerdir (180).

Son yıllarda anormal uterin kanama, tekrarlayan düşükler gibi uterin patolojilerde tanı koydurucu bir metot olarak uterin kavite değerlendirmesinde, TVUSG'nin yerine sonohisterografinin yapılmasını öneren birçok çalışma yayınlanmıştır (163,181-185). Laifer NS. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anormal uterin kanamalı 180 hastada %14 olguda sonohisterografide patoloji varken, TVUSG'da uterusun normal değerlendirildiği görülmüştür (186).

Goldenberg ve arkadaşları uterin kavite düzensizliği saptanan 40 hastanın sonohisterografi ve histeroskopik bulguları arasında tam bir uyum görüldüğünü bildirmektedir. Aynı yazarlar, sonohisterografinin, postmenopozal kanama ile gelen hastalarda, uterin kavitenin değerlendirilmesi açısından, ilk tanı metodu olarak kabul edilebileceğini savunmaktadırlar (175).

Meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan 138 kadında TVUSG'dan sonra sonohisterografi uygulanmasının uterin kavitedeki değişiklikleri %71.1 oranında tespit ettiği gösterilmiştir (187).

Sonohisterografi, aynı zamanda endometriyal patolojilerin tanısında maliyet bakımından diğer yöntemlere göre çok daha ekonomiktir (188-190). Sonohisterografi; anestezi gerektirmeden ofis koşullarında yapılabilen, önemli yan etkileri olmayan, ağrı için yalnızca spazmolitiklerin yeterli olduğu, radyasyona maruz bırakmayan, duyarlılığı, özgüllüğü ve tanı değeri diğer invazif yöntemler kadar yüksek olan güvenilir bir tanı yöntemidir. Ayrıca maliyet açısından diğer yöntemlere göre çok daha ucuz olması nedeniyle endometriyal patolojilerin tanısında tercih edilebilecek pratik ve ekonomik bir yöntemdir.

2.10.4.2. SİS endikasyonları

SİS de, histeroskopi gibi en sık anormal uterin kanama nedeniyle kullanılır. SİS, perioovulatuvar dönemde yapıldığında genellikle daha doğru sonuçlar verir. Örneğin, hormon üretimindeki sorunlara bağlı disfonksiyonel kanama, perioovulatuvar çok katlı endometriyumun ya da ovulasyon belirtilerinin görülmemesi ile onaylanabilir, poliplerin, myomların ve diğer tümörlerin lokalizasyonları saptanabilir. Endometriyum, asimetrik ve beklenmedik şekilde kalın veya yetersiz görüntülenebiliyorsa SİS anatomiye netleştirecektir. Hata olmasını önlemek için pıhtıların aspire edilmesi daha iyi sonuç verse de, SİS uterus kanamasına rağmen yorumlanabilir bir görüntü sağlar fakat aynı durum ofis histeroskopi için söz konusu değildir. Endometriyal kitlelerin tanısı için histolojik tanı gereklidir. SİS patolojinin global ya da fokal olduğu ve ofis biyopsisi ile tanı konabileceği konusunda fikir verir (191).

Pipelle tipi biyopsi aletleri endometriyal kavitenin %15'inden azını örnekleyebilmesine rağmen çok popülerdir. Global bir patolojiden şüphelenince bu alet uygundur. Eğer fokal veya asimetrik bir durum varsa histeroskopi ile yönlendirilmiş biyopsi hem tanı hem de tedavi açısından bu yöntem tercih edilebilir (192). Özellikle asemptomatik bir hastada MR, ultrasonografi, BT veya HSG ile açıklanamayan lezyonların varlığında SİS atravmatik olarak daha ileri bir girişimin planlanması konusunda güvenilir bilgi verir.

Endometriyal ablasyon da dahil olmak üzere, tüm histeroskopik girişimlerin postoperatif değerlendirilmesinde SİS kullanılabilmektedir. Yeni tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde de önemli bir metottur. Çıkartılamayan RİA'nın lokalizasyonu belirlenerek histeroskopi ya da dişli forseps ile çıkartılması planlanabilir.

2.10.4.3. SİS kontrendikasyonları

- Gebelik olasılığı
- Pelvik enfeksiyon düşündüren bulgular veya pelvik ağrı
- Servikal stenoz'dur

2.10.4.4. Gereçler

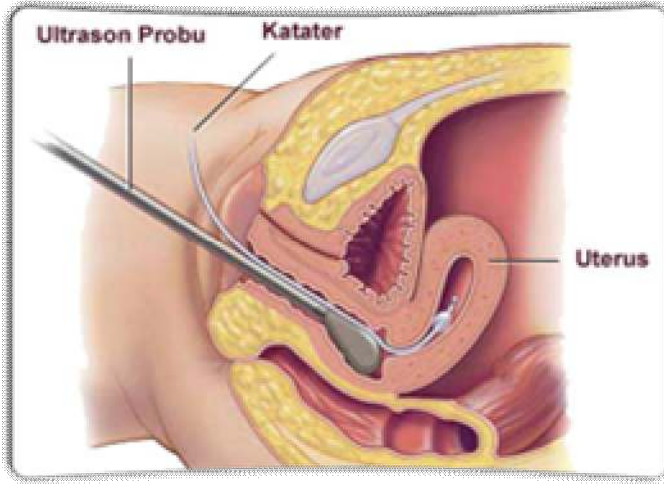
Ayaklıkları olan ve baş kısmı ayarlanabilir bir jinekolojik muayene masası, ultrasonografi cihazı, spekulum, serviksi temizlemek için antiseptikli tampon, ring forseps, kateter ve steril serum fizyolojik ve küçük uteruslar için 10 cc'lik büyük uteruslar için 40 cc'lik enjektör gereklidir.



Şekil 2.1. Salin infüzyon sonohisterografi gereçleri (16).

Kateterler ince ve en az 25 cm uzunluğunda olmalıdır. İki mm çapındaki örneğin intrauterin inseminasyon kateteri veya 5 fr'lik prematüre bebek besleme kateteri kullanılabilir. Düz kateter verilen sıvının serviksten akmasına izin verdiğinden, aşırı distansiyonu, tubal reflüyü ve krampları azalmaktadır. Serviksi geniş olan veya uterus kavitesi 8 cm'den uzun olan kadınlarda uterin distansiyonunun sağlanması için balon kateter gerekir. 3 ml'lik lateks balonu olan 5.3 fr'lik histerosalpingografi kateteri bu işlem için kullanılabilir.

2.10.4.5. Teknik: Histeroskopide olduğu gibi, endometriyum en iyi postmenstruel dönemde değerlendirilebilir. Hasta dorsal litotomi pozisyonunda muayene edilir. Vajina, kanama ve Klamidya enfeksiyonu düşündürecek sarı akıntı açısından değerlendirilir. Eğer akıntı ve pelvik ağrı pelvik enfeksiyonu düşündürürse, işlem ertelenmelidir. Vaginal ultrasonografi ile uterus, overler, tubaların morfolojisi ve kul-de-sak'da sıvı varlığı değerlendirilir.



Şekil 2.2. Salin infüzyon sonohisterografi teknik (16).

Serviks antiseptik solüsyon ile temizlenir. Kateter içine, havanın yapabileceği ekojenik enfarktı önlemek için önceden steril serum fizyolojik çekilebilir. Kateter fundusa kadar ilerletilir. Kateter balonlu ise balon hafifçe şişirilir. Kateter forseps ile yerinde tutulurken spekulum çıkarılır ve ardından ultrason probu uterus antevert ise serviksin önüne, retrovert ise serviksin arkasına gelecek şekilde yerleştirilir. Steril serum fizyolojik, 10-40 ml enjektöre çekilerek hazırlanır. Enjektör katetere takılır ve yavaşça infüzyona başlanır. Bu sırada endometriyal asimetri veya olağan dışı bir durumun anlaşılabilmesi için ultrason probu longitudinal ekseninde sağa sola hareket ettirilir. Daha sonra transvers ekseninde serviksten fundusa kadar değerlendirilir. Her iki korn belirlenir ve her iki tubanın interstisyel kısmı anormal bir oluşum açısından izlenir. Bu şekilde, tüm uterus üç boyutlu olarak düşünülerek lezyonların lokalizasyonu saptanır. Sıvının serviksten hızla geri gelmemesi için longitudinal inceleme sırasında internal os üzerine bası yapılabilir ya da balonlu kateter kullanılabilir. Çoğunlukla kavite içine 2-8 ml sıvı verilmesi yeterli olur. Eğer biyopsi düşünülüyorsa, distansiyon sıvısı olarak 10 ml %1'lik lidocaine kavite içine verilerek biyopsi için anestezi sağlanmış olur. Kalan sıvı işlem sonunda aspire edilerek kateter çıkarılır. Polip ya da endometriyal düzensizlikten biyopsi alınabileceği gibi, özellikle saplı polipin tümü çıkarılabilir. Bunun için 3 mm'den ince, aslan ağızlı, sert forseps kullanılabilir.

2.10.5. Histeroskopi

Histeroskopi servikal kanaldan uterin kaviteye ulaştırılan histeroskopi ile intrauterin tanısal ve tedavi edici işlemlerin yapılabildiği endoskopik bir girişimdir (193).

Uterusun incelenmesinde palpasyondan görüntülemeye kadar birçok yöntem kullanılmaktadır. Ultrasonografi, salin infüzyon sonohisterografi (SİS) ve magnetik rezonans (MR) gibi yeni metotlar uterus boyutlarını, endometriyal kalınlığı ve uterus yapısını değerlendirebilmekle birlikte yalnızca histeroskopi direkt gözlem ile biyopsi veya lezyonların direkt eksizyonuna olanak sağlar.

Günümüzde ofis histeroskopi ayaktan muayene ortamında yapılabilen, minimal rahatsızlığa yol açan, hastanede gözleme gerek duyulmayan, maliyeti düşük, anestezi ihtiyacı olmayan, teşhisin hemen konulabildiği, güvenli ve etkin bir yöntem olması nedeni ile önemli bir tanı aracı olarak görülmektedir. Hasta seçiminin temelini uygun endikasyonların belirlenmesi, tam bir hikaye, fizik-pelvik muayene, PAP smear, gerekli durumlarda servikal kültür ve gebelik testi oluşturmaktadır.

Histeroskopi planlarken, uygun tekniğin bilinmesi, uygulama dışı bırakılacak hasta kriterlerinin bilinmesi basit ve güvenli uygulama için çok önemlidir.

2.10.5.1. Tarihçe

İlk defa 1805 yılında Bozzini üretra, vagina, rektum gibi doğal boşlukları gözlemek için mumdan elde ettiği ışığı aynalar sayesinde ileten boş tüp sistemi ile endoskopik girişimlere başlamıştır. İlk başarılı endoskopik çalışma 1853'te Desormeaux tarafından yapılmıştır. Desormeaux geliştirmiş olduğu basit bir tüp ile ışık kaynağı olarak kullandığı mumu tüpün bir ucundan tutarak üretra ve mesaneyi incelemiş ve bu işlemin uterus içinde kullanılmasını önermiştir.

Rubin 1925'de, tubal geçişi değerlendirmek için karbondioksiti kullanmıştır (194). Dikkatler 1970'lerde, histeroskopinin ayaktan gelen hastaların tedavisinde kullanımı üzerine yoğunlaşmış ve 1980'lerde endometriyal kavite incelemesi düşük yoğunluktaki sıvılar ortam genişletici olarak kullanılarak, ürolojik deneyimlerden modifiye edilerek yapılmıştır. Ancak bu denemelerde endometriyal ablasyonu takiben aşırı sıvı yüklemesi ve dilusyonel hiponatremi gibi komplikasyonlar gözlenmiştir.

Histeroskopi önceleri uterin kavitenin distansiyonu, mukozal kanamaya yatkınlık, servikal kanal dilatasyonuna ihtiyaç olması, anestezi gerektirmesi nedeni ile

daha basit bir prosedür olan D&C'a göre ileri merkezlerde, seçilmiş hastalara uygulanmıştır (195). Günümüzde histeroskopi daha da basitleşmiştir. Özellikle optik alanındaki gelişmeler daha küçük kalibreli malzeme kullanımına (4-5 mm), böylelikle dilatasyona ve anesteziye gerek kalmadan uygulanmasını sağlamaktadır.

Diğer bir kolaylık ise, diagnostik çalışmalarda distansiyon ortamı olarak kullanımı kolay ve daha net görüntü sağlayan CO₂ gazının kullanılmasıdır. Endometriyal neoplazilerin ve onların prekürsörlerinin tanısında daha çok kullanılan (x1-20 büyütme) panoramik görüntüdür. Endoskopik cerrahinin başarılı olmasını sağlayan en önemli etkenlerin başında, uterin kavitenin çok iyi bir şekilde genişletilerek istenilen görüntü kalitesinin elde edilmesi esası yatmaktadır. Uterin kavitenin ideal genişlemesi oluşturulamaz ise kavite dar bir aralık olarak kalır ve panoramik görüntü sağlanamaz (196). Diğer organlar gibi endometriyum da normal olarak kanar, kan ve mukus görünümü engeller. Myometriyal duvar jinekolojik endoskopide izlenen yapıların en kalın olanıdır. Dolayısıyla kaviteyi genişletmek için gerekli olan intrauterin basınç myometriyumun kas tonusu ve kalınlığıyla orantılıdır. Genişletici ortamla yeterli ve tolere edilebilir bir basınçla görüntü elde edildiğinde, hem cerrahın çalışması kolaylaşmakta hem de histeroskopinin dış akım kanallarının doku parçaları ve kan pıhtıları tarafından tıkanması önlenmektedir (197).

Histeroskopi için seçilen ortam, kullanılan enstrumantasyona bağlıdır. Uterin duvar genişletildiği zaman hafiften şiddetliye kontraksiyona neden olma eğilimindedir. Örneğin; intrauterin basınç 40-50 mmHg'da tutulursa, uterin kontraksiyon minimaldir ve histeroskopik gözlem için genellikle yeterlidir. Uterin genişleme, duvarları ayırmaya yeterli intrauterin basıncın sağlanması ve bunun korunmasını gerektirir. Yeterli uterin genişleme 75 mmHg intrauterin basınç ile başılır ve nadiren 100 mmHg'dan daha fazla kullanıma gerek duyulmaktadır. İdeal basınç, uterin kaviteyi genişletmeli, ortama kanamayı önlemeli ve vasküler intravazasyonu azaltmalıdır. Bu özellikler "histeromat" olarak isimlendirilen kontrollü basınç ve absorpsiyon sağlayan sistemlerle sağlanmaktadır (193).

2.10.5.2. Teknik ve enstrümantasyon

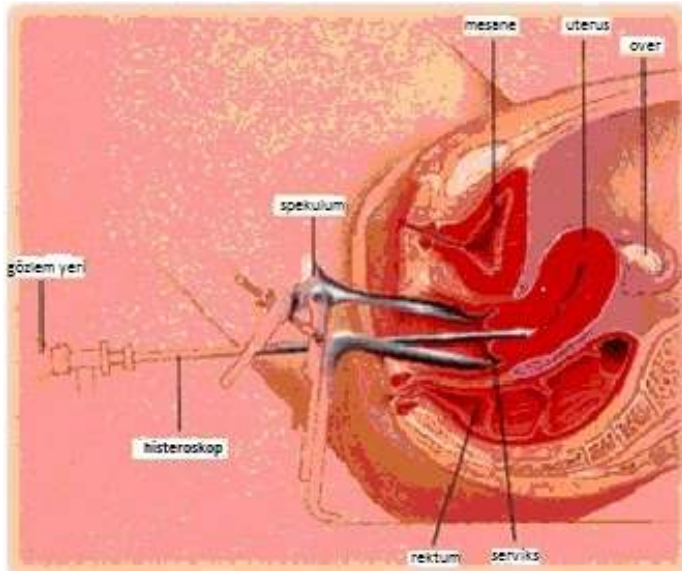
Histeroskopi, genelde üç parçadan oluşmaktadır; lens sistemi, metal kılıf ve objektif. Dış çapı 5 mm'den daha küçük olan ofis histeroskoplara genel olarak rijit ve fleksibl olmak üzere ikiye ayrılır. Ofis histeroskopun özelliklerine kullanılan endoskopun çapı, lens özelliği, kılıf çapı ve beraberinde kullanılacak olan distansiyon vasatının çeşitliliği belirlemektedir.

Günümüzde kullanılan "ofis histeroskopi" histeroskopun yanı sıra birkaç cihazın da dahil edildiği bir sistemden oluşmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi histeroskop; lens sistemi, objektif ve metal kılıftan oluşmakla birlikte, ayrıca ışık kaynağı ile ışığı histeroskopa taşıyan optik kablo, distansiyonu sağlamak üzere sıvı veya gaz (CO₂) pompası ile uterus içi basıncı sabit tutabilen manometrik düzenleyici, elde edilen görüntüyü ekrana yansıtan kamera sisteminden (bazen görüntüleri kaydeden video) oluşmaktadır.

2.10.5.3. Rijit histeroskoplara

Rijit histeroskoplara geniş açılı (30-180°) ve yüksek rezolüsyonlu endoskoplardır. Teleskop çapı 3-4 mm olup ve üzeri 4-6 mm'lik metal kılıf ile sarılıdır. Endoskop çapı 3 mm ve kılıf çapı 4 mm'den daha az olan sistemlerde servikal dilatasyon genellikle gerekmezken daha geniş histeroskoplarda bir miktar servikal dilatasyon ihtiyacı olabilir. Cihazların çaplarının küçük olmasının diğer bir avantajı da virgelerde histeroskopinin uygulanabilirliğidir. Bununla birlikte virgelerde ofis histeroskopi ile operatif girişimde yapılabilmektedir (198).

Dört milimetreden daha ince histeroskoplarda distansiyonda karbondioksit (CO₂) kullanıldığında gaz kaçağı nedenli işlem güçlüğü oluşması nedeniyle bu çaptaki histeroskoplarda distansiyon vasatı olarak sıvı ortamlar kullanılmaktadır ve uterus kavite içi basıncı sabit tutabilen çift kanallı sıvı pompaları olan sistemler geliştirilmiştir. Bunlarda teleskopu saran metal kılıf içerisinde endoskopun gireceği kanal haricinde sıvı giriş-çıkış kanalları ve makas, biyopsi forsepsi gibi cerrahi aletlerin geçtiği operasyon kanalları mevcuttur.

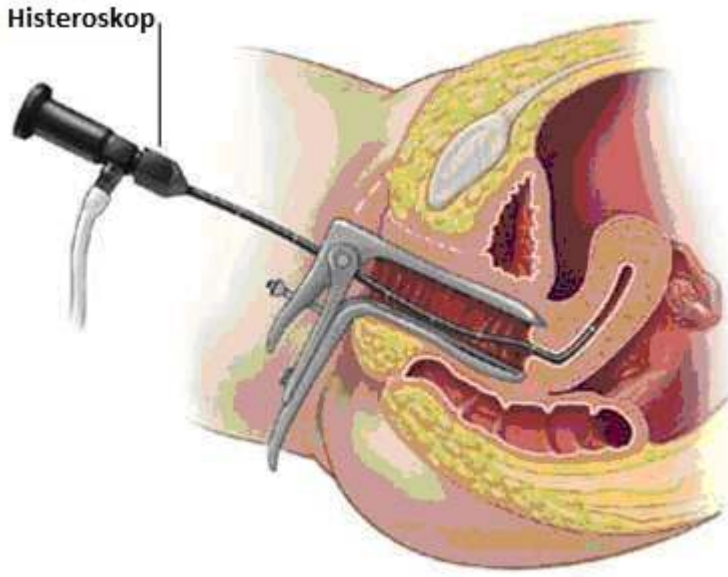


Şekil 2.3. Rijit histeroskop (16).

Sistemin bir parçası olarak bazılarının derecesi ayarlanabilen değişik ışık kaynakları kullanılmaktadır. Ofis histeroskopun ucunda 30° eğimi olan teleskoplar kullanılmaktadır. Bu açıdaki histeroskoplarda teleskop düz tutulduğunda uterin kavitenin aşağı 30°'lik kesimi görülmektedir. Bazı klinisyenler 180° direkt görüş sağlayan teleskoplar kullanmaktadır, ancak bu açıda geniş görüntü elde edilmesine rağmen tubal ostium sahalarının incelenmesi zor olmaktadır.

2.10.5.4. Fleksible histeroskoplar

Servikal dilatasyon yapılmadan serviksten geçebilen fleksibl histeroskoplar genellikle 3.3 mm çaplı olup uterusun yan kısımları, uterotubal bölge ve fallop tüplerinin intramural kısımlarının incelenmesine olanak sağlamaktadır. Uterin kavite içerisinde 120-160° manevra özelliğine sahiptir. Rijit ofis histeroskoplara göre servikse daha iyi uyum sağladığı için hastalarda ağrı yönünden daha konforludur. Manevra özelliği sayesinde intrakaviter lezyonların arkasını da inceleme ve direkt biyopsi olanağı sağlar. Görüntü kalitesinin rijit histeroskoplar kadar iyi olmaması ve maliyetinin daha fazla olması dezavantajlarıdır.



Şekil 2.4. Fleksible histeroskop (16).

2.10.5.5. Mikrohisteroskoplar

Çapı 3 mm veya daha küçük olan ve CO₂ veya düşük viskoziteli sıvıların kullanıldığı mikrohisteroskoplar, büyütme özellikleri ile mikroskopik görüntü elde etmektedirler. İnce histeroskoplar kullanıldığı için işlemin basit olmasına rağmen mikroskopik görüntülerin değerlendirilmesinin zor olması dezavantajıdır (199).

2.10.5.6. Distansiyon ortamları

Histeroskopi yapılabilmesi için uterin kavitenin distansiyonu gerekmektedir. Bunun için çeşitli distansiyon vasatları kullanılmaktadır.

Bunlar; CO₂, yüksek viskoziteli sıvılar (Dekstran 70), düşük viskoziteli sıvılardır (İzotonik, ringer laktat, %5 dekstroza, %1,5 glisin, %3 sorbitol, %5 mannitol).

2.10.5.6.1. Karbondioksit (CO₂)

Tanısal kullanımda görüntü kalitesinin iyi olmasına rağmen ortamda bulunan sıvı ve mukus görüntü kalitesini bozmaktadır. İşlem esnasında oluşacak kan ve debrislerin uzaklaştırılması güçlüğü nedeni ile operatif girişimli histeroskopide kullanımı uygun değildir. Yüksek basınçlı kullanımlarda gaz embolisi, fazla miktar kullanımda asidoz, aritmi oluşabilir.

2.10.5.6.2. Dekstran 70 (Hiskon)

Yüksek viskoziteli sıvı olup %32 dekstran ve %5 dekstroz sıvı karışımından oluşmaktadır. Kanla karışmaması ve iletken olmaması avantajı iken oligüri ve böbrek yetmezliği riski nedeni ile yaşlı ve renal problemi olan hastalarda kullanılmaması dezavantajıdır. Aletlere yapışması nedeni ile işlem sonrası aletlerin hızla yıkanması gereklidir.

2.10.5.6.3. İzotonik ve ringer laktat

Elektrolit içeren düşük viskoziteli sıvılardır. Kanla karışmaları, elektrolit içermeleri nedeniyle iletken olmaları dezavantajlarıdır. Berrak olmaları, ucuz ve kolay bulunabilmeleri nedeniyle tanısal ve operatif amaçlı yaygın kullanım alanına sahiptir. Elektrolit içermeleri operatif girişimlerde koter kullanımını engellemelerine rağmen yeni geliştirilen bipolar kullanımına olanak sağlayan ofis histeroskopi sistemlerinde iletken sıvılar da kullanılabilir.

2.10.5.6.4. Glisin

Görüntü kalitesinin iyi olması ve kanla karışmaması nedeni ile operatif histeroskopi girişimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Glisin dekstran gibi optiğe yapışarak görüntüyü bozmamakta ve CO₂ gibi duman oluşumuna neden olmadığı için görüntü daha net olmaktadır. Kullanımı esnasında aşırı sıvı yüklenmesi, elektrolit hemodilüsyonu, hiperglisinemi ve hiperamonemi nedeni ile geçici körlük, serebral fonksiyon bozukluğu ve kas güçsüzlüğüne neden olabilme riski en önemli dezavantajıdır.

2.10.5.6.5. Sorbitol

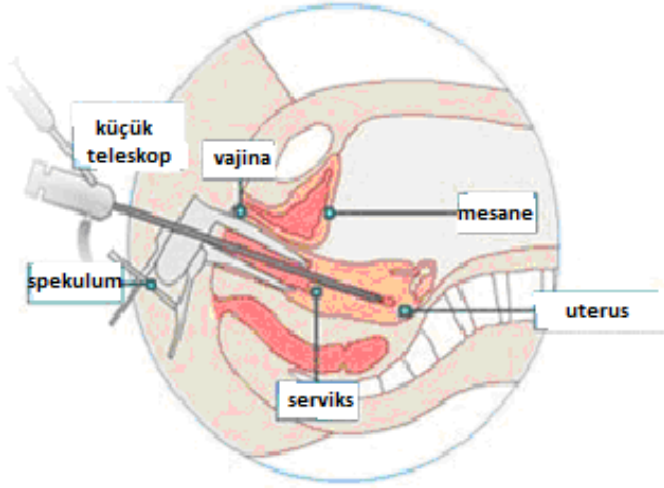
Operatif girişimlerde kullanılabilir ancak elektrotlar üzerinde kristalizasyona yol açabilir.

2.10.5.6.6. Mannitol

Sorbitole benzer kristalizasyon oluşabilir. Hipervolemi, hiponatremi ve hemodilüsyon aşırı kullanımlarda görülebilir (199).

2.10.5.7. Uygulama

Uygulama aletlerin ve sistemin hazırlanması, anestezi, servikal dilatasyon, histeroskopun kaviteye ulaştırılması, diagnostik ve gerekli ise operatif işlemlerin yapılması şeklinde özetlenebilir.



Şekil 2.5. Histeroskopi ile uterin kavitenin incelenmesi (16).

Histeroskopik aletler, gaz sterilizasyonu veya çalışma öncesi 30 dakika %2 gluteraldehit solüsyonunda sterilizasyon ile kullanılabilir. Sistemik analjezi ile beraber olarak veya tek başına uygulanabilen lokal anestezi (paraservikal blok, intraservikal enjeksiyon veya intrauterin lokal anestetik verilmesi) çoğu histeroskopik girişimde yeterlidir. Uzun süren operatif girişimlerde ve simültane laparoskopi ile uygulanan histeroskopik uygulamalarda genel anestezi gereklidir (200).

Histeroskopik incelemede siklusun erken proliferasyon fazı, uterin kavitenin en iyi görüntülendiği dönemdir. Sekresyon dönemindeki endometriyum, kalınlığı ve sekretuar yapısıyla görüşü engellemektedir. Özellikle operatif histeroskopik girişimler mutlaka siklusun erken proliferatif fazında veya gerektiğinde GnRH analogları ile endometriyal hazırlık yapıldıktan sonra uygulanmalıdır (200).

2.10.5.8. Histeroskopi endikasyonları

1. Anormal uterin kanamalar
2. Submüköz myomların veya endometriyal poliplerin tedavisi ve uygun olanların transservikal çıkarılması
3. Kayıp intrauterin araçların veya diğer yabancı cisimlerin çıkarılması

4. Histerosalpingografide uterin patoloji saptanan olguların değerlendirilmesi
5. İntrauterin adezyonların teşhisi ve tedavisi
6. Semptomatik uterin septumların tanısı ve tedavisi
7. Hormonal tedaviye cevapsız disfonksiyonel uterin kanamalı hastalarda lazer veya elektrocerrahi ile endometriyal ablasyon
8. Fallop tüplerinin kornual tıkanıklıkları için tubal kanülasyon
9. Tekrarlayan abortuslu olgularda endoservikal kanal ve uterin kavitenin incelenmesi
10. Histeroskopik tubal sterilizasyon
11. İnfertil ve IVF olgularının rutin uterus içi değerlendirilmesi (201).

2.10.5.9. Histeroskopi kontrendikasyonları

1. Gebelik: Histeroskop uterin kaviteye gireceğinden gebelik varlığında enfeksiyon gelişmesine veya gebeliğin kaybına yol açabilmektedir. Ancak histeroskopi kriterlerine tam uyulduğunda ve spesifik bir teknik ile seçilmiş hastalarda amnioskopik muayene için modifiye edilebilme şansı da bulunmaktadır.
2. Uterin veya servikal enfeksiyon varlığı: Alt genital sistemde var olan enfeksiyonların fallop tüpleri yoluyla abdominal kaviteye taşınması riski histeroskopi için bir kontrendikasyon oluşturmaktadır.
3. Yoğun uterin kanama: Aşırı uterin kanama veya menstrüasyon varlığında histeroskopi etkili bir şekilde yapılamaz.
4. Serviks kanseri: İşlem esnasında malign hücrelerin üst genital sisteme yayılma riski nedeniyle kontrendikedir.
5. Rölatif kontrendikasyonlar: Endometriyum kanseri, aşırı servikal stenoz (193).

2.10.5.10. Histeroskopi komplikasyonları

Komplikasyonların çoğu tecrübe eksikliği, kullanılan aletlere yabancıklık, yetersiz anatomik bilgi gibi nedenler ve cerrahi tekniğe bağlıdır. En büyük neden ise tecrübe eksikliğidir.

2.10.5.10.1. Anestezi komplikasyonları

Diğer cerrahi girişimlerde görülenlerle aynı paralelliktedir.

2.10.5.10.2. Distansiyon medyası komplikasyonları

Distansiyon medyası olarak kullanılan sıvılarının her birinin avantaj, dezavantaj ve riskleri vardır. Bu ters etkiler medyanın uterus kavitesi içindeki etkisinden ziyade damar içine geçişi (intravazasyon) sonucu olmaktadır. Bu olaylar endometriyal atrofi, adenokarsinoma, adenomyozis, tüberküloz, menstrüasyon ve tubal oklüzyon durumlarında daha sık görülmektedir (202). İntravazasyon miktarı, distansiyon için kullanılan basınç, işlemin süresi ve operatif histeroskopilerde operasyonun tipi ile ilgilidir. Distansiyon medyası olarak 3 ana medya kullanılmaktadır;

-CO₂: Venöz gaz embolisi çok korkulan fatal bir komplikasyondur. Uygun basınçlı ve akım kontrollü histeroflatörlerle işlem boyunca insuflasyon basıncı 100 mmHg altında tutularak bu risk azaltılmıştır.

-Yüksek molekül ağırlıklı dekstran 70: Komplikasyonları arasında nonkardiyojenik pulmoner ödem, alerjik reaksiyonlar ve koagülopatiler yer almaktadır. Majör komplikasyon anaflaktik şoktur.

-Düşük viskoziteli sıvılar: Sorbitol, glisin ve dekstroza hiponatremi ile beraber sıvı yüklenmesine yol açmaktadır. Bunlara ek olarak glisin merkezi sinir sistemi toksisitesine neden olabilmektedir. Sıvı yüklenmesi diüretiklerle tedavi edilebilir. Sıvı ortamla yapılan histeroskopide verilen ve alınan sıvı monitörize edilmeli, infüzyon 150 mmHg'yı geçmemelidir. Non-elektrolitli solüsyonlarla gerçekleşecek ağır intravazasyon, TUR (Trans Uretral Rezeksiyon) sendromu'na yol açabilirler. Bu sendromda hastada bradikardi ve hipertansiyonu takiben bulantı, kusma, baş ağrısı, görme bozuklukları, ajitasyon, konfüzyon ve letarji oluşmaktadır. Bu semptomlar hipervolemi, dilusyonel hiponatremi ve osmolaritenin düşmesine bağlı oluşmaktadır. Tedavi edilmezse serebral ödem, beyin sapı herniasyonu, koma, kardiovasküler kollaps ve ölümle sonuçlanabilir (203-205).

2.10.5.10.3. Travma

Daha çok operatif girişimlerde olmakla beraber, diagnostik histeroskopi sırasında da travmatik komplikasyonlar olmaktadır. Bunlardan daha sık görüleni serviko-istmik geçiş sırasında olanlarıdır. Serviksin zor dilate edildiği durumlarda

servikal mukoza laserasyonu gerçekleşebilir. Bu sebepten dolayı az travmatik tenakulumlar tercih edilmelidir. Servikal kanal ve alt uterin segment, dilatasyon sırasında lasere olabilir ve arka duvarda girinti yaratabilir ve yanlış kavite oluşumuna sebep olabilir. Bu komplikasyon işlem sırasında ve sonrasında kanamaya, yanlış histeroskopik tanıya neden olur. Daha önemli etkisi intravazasyonu artırmasıdır.

Uterus perforasyonu servikal dilatasyon veya histeroskopun kaviteye sokuluşu sırasında özellikle hiperantefleksi veya retrofleksi uteruslarda görölen önemli bir komplikasyondur. Histeroskopi sırasında bu komplikasyonun görölme sıklığı tam bilinmemektedir. Perforasyon özellikle kanamanın fazla olduğu ve panoramik görüntüyü bozduğu zaman, histeroskopun kuvvetle itilmesi durumunda görölebilir. Doğum sonrası ve neoplastik sebeplerle fragil olan myometriyumun perforasyon riski fazladır. Uterus skarlarının varlığı da perforasyonu kolaylaştırır (202). Bu durumda perforasyon daha çok fundusta olup önemli bir perforasyon türü değıldir. Operatif histeroskopiler sırasındaki perforasyonlar daha tehlikelidir. Çünkü bu işlemler sırasında kullanılan mekanik elektrik veya lazer enerji ile oluşan perforasyon daha travmatik olup bu çeşit perforasyonlarda iç organ zedelenme olasılığı fazladır. Bu yüzden operatif müdahalelerin laparoskopi eşliğinde yapılması uygun görölmektedir. Perforasyon oluştuğunda distansiyon medyasının, distansiyon yaratmadan çok rahat akışkanlıkla kaviteye gitmesi önemli bir belirtidir. Perforasyondan şüphelenildiğinde işlem durdurulmalı ve hasta gözlem altına alınmalıdır. Kanama genellikle minimaldir, skar perforasyonlarında ise gözlenmez. Laparoskopi tanı için uygulanabilir (202).

2.10.5.10.4. Enfeksiyon

Diagnostik histeroskopi sonrası pelvik enfeksiyon oldukça seyrek gözlenir. Bir çalışmada oran %0.2 olarak bildirilmiştir (206). Pelvik inflamatuvar hastalık ve vaginit varlığında bu prosedürden kaçınılır ise bu oranlar daha düşmektedir. Sıvı distansiyon genital yollarda enfeksiyonun yayılımı açısından daha fazla risk taşır (202). Enfeksiyonu engellemek için aletlerin sterilizasyonuna dikkat etmek ve profilaktik antibiyotik kullanımı önerilebilmektedir.

Histeroskopi pratikte yeterli deneyimi olan klinisyenlerin elinde genel olarak komplikasyonsuz bir işlemdir.

Tablo 2.7. Endometriyal patolojilerde histeroskopik görüntü.

Histeroskopik Görüntü	Histeroskopik Tanı
Endometriyumla örtülü düzgün yüzeyli pediküllü veya sesil yapılar	Endometriyal polip
Endometriyumla örtülü olmayan sedef gibi parlak genellikle sesil bazen üzeri damarlı yapılar	Submüköz myom
Yüzey düzgün veya polipoid olarak kalınlaşmış, histeroskop bastırıldığında endometriyal oluk oluşumu	Hiperplazi
Yüzeyde ileri derecede düzensizlik mevcut nekrotik alanlar glandüler ve vasküler disorganizasyon	Kanser
Düzgün yüzeyli ince soluk peteşial kanamalı	Atrofik endometriyum
Koyu kırmızı renkte nispeten düzgün yüzeyli veya nekrotik endometriyumdan bağımsız lezyonlar	Retansiyone plasental doku

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ekim 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında yapıldı. Kliniğe rutin kontrolleri için başvuran semptomatik ya da asemptomatik, en az 6 aydır tamoksifen kullanan, hastalığı öncesinde hormon replasman tedavisi almamış 30 meme kanserli kadın çalışmaya dahil edildi. Her katılımcıya sözlü ve yazılı olarak yapılacak işlemler ve çalışma hakkında bilgi verildi. İşlemlerin olası yan ve istenmeyen etkileri, gelişebilecek komplikasyonlar, birbirine olan üstünlükleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Katılımcıların imzalı aydınlatılmış onam formları alındı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Çeşitli yayınlarda tamoksifenin endometrial doku üzerindeki istenmeyen östrojenik etkisinin ilacın kullanılan dozu ve süresine bağlı olduğu bildirilmiştir (81,82). Bu amaçla tamoksifenin endometrial dokudaki etkisini daha iyi göstermek için en az 6 ay tamoksifen kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların anormal uterin kanamaları, daha önceki jinekolojik operasyonlar ve girişimleri kaydedildi. Tüm hastalara sistemik fizik muayene ve jinekolojik muayene yapıldı, pap-smear alındı. Hastalara öncelikle sonohisterografi yapıldı. Endikasyon saptanan hastaların tamamına genel anestezi altında diagnostik histeroskopi yapıldı. Endometrial kavitede yer kaplayan oluşum saptandığında eksize edildi ve H/S yapılan olgulara işlemten sonra D&C yapıldı. Tüm materyaller histolojik değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.1. Sonohisterografik Ölçümler

Sonohisterografik inceleme aynı uzman hekim tarafından GE Logic marka USG cihazı kullanılarak yapıldı. Olgu dorsolitotomi pozisyonundayken vajinaya spekulum yerleştirildi. Serviks görünür hale getirildikten sonra antiseptik solusyon ile (povidon iyot) silinerek temizlendi. Serviks gerektiğinde tenekulum ile sabitlenerek intrauterin inseminasyon kanülü servikal kanal aracılığıyla uterus kavitesine yerleştirildi. Spekulum çıkarıldı ve vajinaya transvajinal ultrason probu yerleştirildi. Sondanın ucuna takılan 20-50 cc'lik enjektör ile serum fizyolojik kavite içine yavaşça yeterli distansiyon sağlanana kadar verildi ve bulgular kaydedildi.

3.2. Histeroskopik İnceleme

Histeroskopik girişimler aynı hekim tarafından genel anestezi altında yapıldı. Servikal kanal 9 nolu hegar bujisine kadar dilate edilerek kavite gözlemlendi. Patoloji gözlenen olgularda operatif histeroskopi uygulandı. Patoloji saptanmayan olgulardan endometrial örnek alındı. İşlem STORZ marka rezekteskop ile yapıldı. Distansiyon için resectisol (%5'lik mannitol) kullanıldı. Patoloji gözlenen alanlardan multiple biyopsiler alındı ve görülen endometrial polipler çıkartıldı. Histeroskopik olarak aynı kavitede gözlenen farklı bulgular kaydedildi.

3.3. Çalışma Parametreleri

- Olguların demografik verileri (yaş, parite, menapoz yaşı, anormal uterin kanama varlığı, tamoksifen süresi)
- Sonohisterografik bulgular
- Histeroskopik bulgular
- Histopatolojik bulgular
- Yöntemler arasındaki ilişki

3.4. İstatistiksel İncelemeler

Veriler SPSS (version 11.0) (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, bağımlı iki grup ortalamalarının farkı “iki es arası fark testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalar 30 ile 60 yaşları (ort: 44,57) arasındaydı (Tablo 4.1.). Hastaların 2'si (%6,7) herhangi bir adjuvan tedavi almamış olup (tamoksifen dışında), 4'ü (%13,3) sadece kemoterapi, 24'ü (%80) hem kemoterapi hem radyoterapi almıştı. Yedi hastada (%23,3) tedavi süresince anormal uterin kanama görülmüştü. Bu hastaların ise 5'inde endometrial patoloji saptandı.

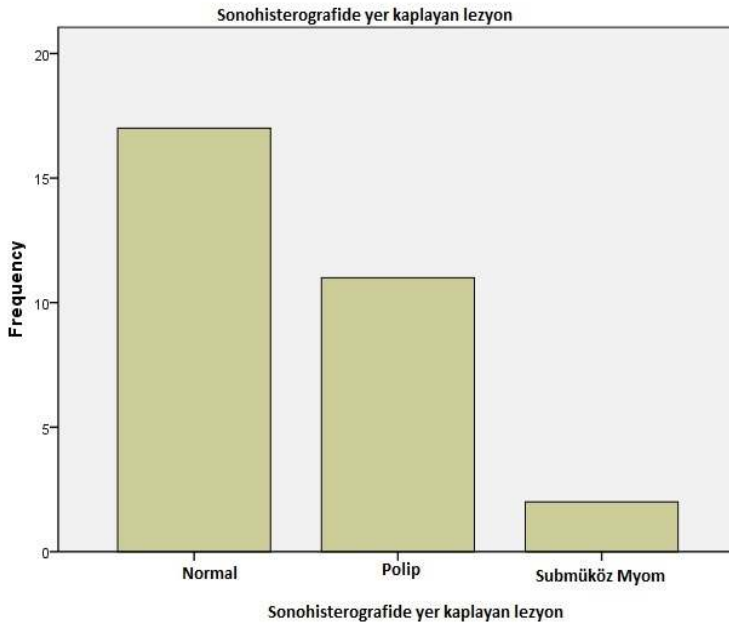
Hastaların 13'ünde (%43,3) endometrial düzensizlik mevcuttu. Bunların ise 10 tanesinde (%33,3) endometrial patoloji izlendi. Aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,628$). Yalnızca 2 hastada (%6,7) endometrial kavitede koleksiyon vardı ve bunlardan 1'inde endometrial patoloji saptandı.

Hastaların tamoksifen kullanım süresi minimum 6 ay, maksimum 60 aydı (ort:30.30 standart sapma:16.645). Endometrial kalınlıkları ise minimum 5 mm, maksimum 14 mm idi. Tamoksifen süresi ile endometrial kalınlık arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0.581$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların yaş, tamoksifen süresi ve endometrial kalınlık verileri.

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	30	30	60	44.57	6.595
Tamoksifen süresi	30	6	60	30.30	16.645
Endometrial kalınlık	30	5	14	8.00	1.800

Sonohisterografide 17 (%56,7) hastada endometrial kavite normal değerlendirilirken, 11 (%36,7) hastada endometrial polip, 2 (%6,7) hastada submüköz myom saptandı (Şekil 4.1.).



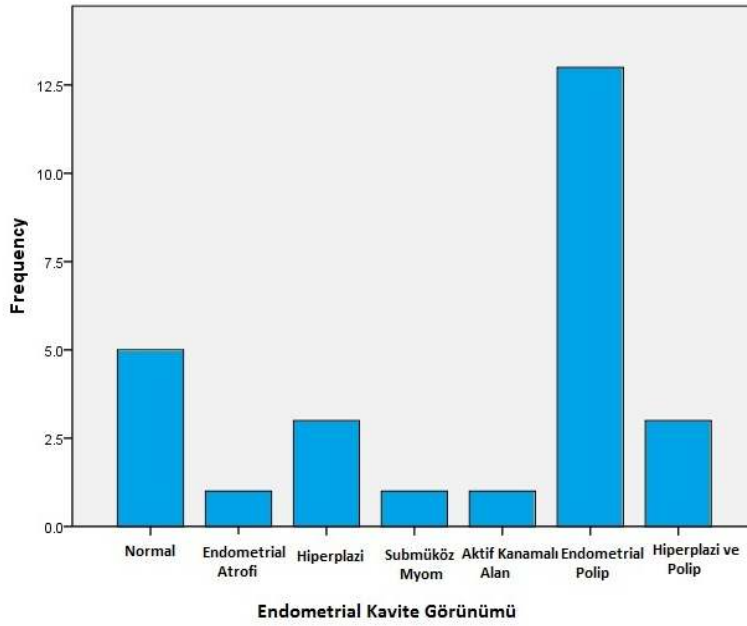
Şekil 4.1. Sonohisterografide yer kaplayan lezyonların dağılımı.

Sonohisterografinin endometriyal patolojilerin tanısındaki etkinliğine bakıldığında histopatolojik tanımlara göre endometriyal poliplerde sensitivite %56.3, spesifisite %85.7, pozitif prediktif değer %56.3, negatif prediktif değer %63.2, myomlarda sensitivite %50, spesifisite %96.4, PPD %50, NPD %96.4 olarak değerlendirilmiştir. SİS'in tanısal doğruluk değerleri Tablo 4.2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. SİS'in tanısal doğruluk testleri.

Patoloji	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %
Normal	77,8	52,4	41,2	84,6
Polip	56,3	85,7	56,3	63,2
Myom	50	96,4	50	96,4

Sonohisterografide polip saptanan hastalarla diğer patolojiler saptanan hastalar tamoksifen süresi ve endometrial kalınlık yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p:0.411$, $p:0.153$). Fakat yaşla aralarında anlamlı fark bulundu ($p:0.04$). Yaş arttıkça sonohisterografide polip saptanma oranının da arttığı görüldü.



Şekil 4.2. Histeroskopik bulguların dağılımı.

Çalışmaya katılan 30 hastanın 27'sine histeroskopi yapıldı. Diğer 3 hastaya endikasyon olmaması nedeniyle işlem yapılmadı. Histeroskopi yapılan toplam 27 olgunun 5'inde (%16.7) endometrial patoloji saptanmadı. Fakat bunların 1 tanesinin histopatolojik tanısı H/S sonucuyla uyumsuz olarak endometrial polip geldi. Patoloji saptanan 22 olgudan 1 tanesinde (%3.3) endometrial atrofi saptandı, histopatolojik tanısıyla uyumluydu. Üç olguda (%10) endometrial hiperplazi saptandı, bunların 2'sinin patolojisi endometrial polip, diğerinin ki normal olarak geldi. Bir olguda (%3.3) submüköz myom saptandı fakat histopatolojisi normal olarak geldi. Bir olguda (%3.3) aktif kanamalı alan saptandı, patolojisi normal geldi. Onüç olguda (%43.3) endometrial polip saptandı, bunların 1 tanesinin patolojisi myom ve polip iken 1 tanesinin patolojisi ise kompleks atipisiz endometrial hiperplazi olarak geldi. Diğerlerinin tanıları histopatolojik tanımlarla uyumluydu. Üç olguda (%10) endometrial hiperplazi ve polip saptandı, bunların ise 2'sinin patolojisi endometrial polip, diğerininki normal olarak geldi (Şekil 4.2.).

Histeroskopinin endometriyal patolojileri yakalamadaki etkinliğine bakıldığında, histopatolojik tanımlara göre endometriyal poliplerde sensitivite %81.3, spesifisite %78.6, PPD %81.3, NPD %78.6, myomlarda sensitivite %0, spesifisite

%96.4, PPD %0, NPD %93.1 olarak değerlendirilmiştir. Endometriyal hiperplazilerde ise sensitivite %0, spesifisite %79.3, PPD %0, NPD %95.8 olarak belirlenmiştir. Histeroskopinin tanısal doğruluk değerleri Tablo 4.3’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. Histeroskopinin tanısal doğruluk değerleri.

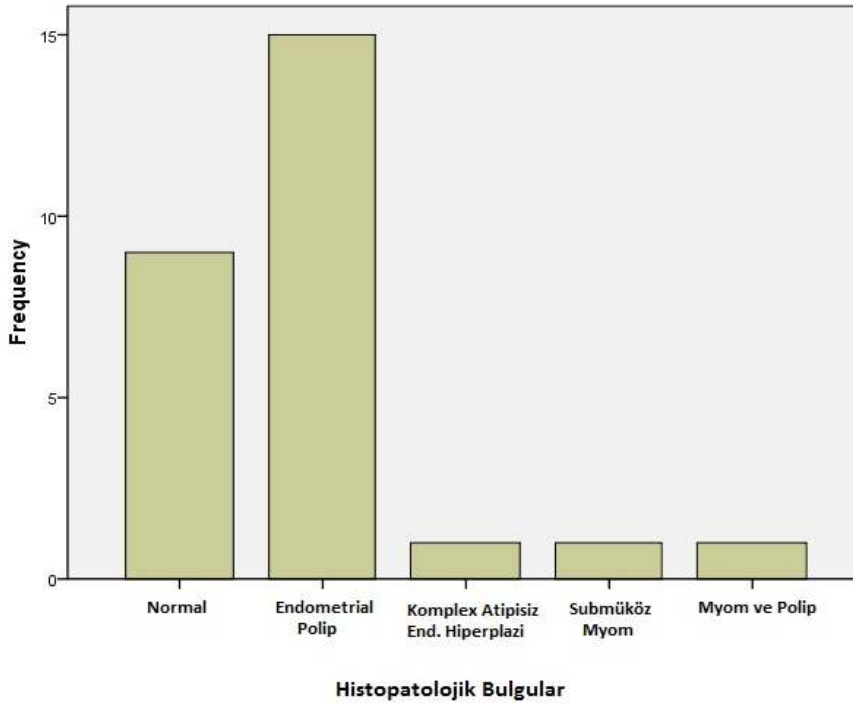
Patoloji	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %
Normal	44.4	95.2	80	80
Polip	81.3	78.6	81.3	78.6
Myom	0	96.4	0	93.1
Hiperplazi	0	79.3	0	95.8

Sonohisterografi ve histeroskopide polip saptama oranı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu (p:0.0001). Sonohisterografide 11 hastada polip saptanırken histeroskopide 16 hastada polip saptandı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. SİS ve H/S’de polip karşılaştırması.

			H/S’ de Polip		Toplam
			Polip	Diğer	
SİS’te Polip	Polip	Sayı	11	0	11
		%	36.7	.0	36.7
	Diğer	Sayı	5	14	19
		%	16.7	46.7	63.3
Toplam		Sayı	16	14	30
		%	53.3	46.7	100.0

Gold standart kabul ettiğimiz histopatolojik tanılarda 9 olguda (%33.3) normal endometrium, 15 olguda (%55.6) endometrial polip, 1 olguda (%3.7) kompleks atipisiz endometrial hiperplazi, 1 olguda (%3.7) submüköz myom, 1 olguda (%3.7) myom ve endometrial polip saptandı (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Histopatolojik bulguların dağılımı.

Histopatolojisinde polip ve diğer endometrial patolojiler saptanan hastalar tamoksifen süresi, endometrial kalınlık ve yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p:0.09$, $p:0.959$, $p:0.625$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Histopatolojik tanılarla yaş, tamoksifen süresi ve endometrial kalınlık ilişkisi.

Histopatolojik tanı grubu		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
Polip	Yaş	15	30	60	44.27	8.233
	Tamoksifen süresi	15	7	60	36.07	15.411
	Endometrial kalınlık	15	7	14	8.47	1.885
	N	15				
Diğer	Yaş	12	35	55	45.08	5.230
	Tamoksifen süresi	12	7	48	25.42	15.276
	Endometrial kalınlık	12	7	11	8.17	1.115
	N	12				

Histeroskopide 16 olguda, histopatolojik tanılarda da 16 olguda polip saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmuştur (p:0.001) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. H/S ve histopatolojik tanılarda polip karşılaştırması.

			H/S' de Polip		Toplam
			Polip	Diğer	
Histopatolojik tanılarda polip	Polip	Sayı	13	3	16
		%	43.3	10.0	53.3
	Diğer	Sayı	3	11	14
		%	10.0	36.7	46.7
Toplam		Sayı	16	14	30
		%	53.3	46.7	100.0

Sonohisterografide saptanan polip sayısı 11'dir. Histopatolojik tanılardaki polip sayısı ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmuştur (p:0.017) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. SİS ve histopatolojik tanılarda polip karşılaştırması.

			SİS'te Polip		Toplam
			Polip	Diğer	
Histopatolojik tanılarda polip	Polip	Sayı	9	7	16
		%	30.0	23.3	53.3
	Diğer	Sayı	2	12	14
		%	6.7	40.0	46.7
Toplam		Sayı	11	19	30
		%	36.7	63.3	100.0

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, klinik pratikte tanısal testlerin sayısı giderek artmaktadır. Bir hastalığın tedavisi, hastanın bireysel özellikleri, öyküsü, klinik muayenesinin testlerle birleştirilmesi ile doğru olarak yönlendirilebilir. Klinik pratikte, tanısal testler mantıksal bir algoritm içerisinde uygulanır. Doğru tanı konulduğunda, etkin bir tedavi mümkün olabilir. Ancak düşük verimliliğe sahip testlerin uygulanması hem maliyet artışlarına yol açmakta, hem de bazı invazif testlerde olduğu gibi hastanın zarar görmesine neden olabilmektedir.

Tanısal testlerin doğru yorumlanması halen tartışılan konulardır. Klinisyenlerin uygulanan testlerin doğruluğunu yorumlamakta ve klinik pratiğe geçirmekte zorluk çektiği bilinmektedir.

Tanısal testler büyük bir çoğunlukla %100 kesin tanı koydurmamakta ancak bir tanı olasılığının ekarte edilebilmesi için yeterli bilgiyi sağlayarak, kesin tanı koydurması olası testlerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Endometriyal patoloji geliştirme riski taşıyan, tamoksifenle tedavi edilen meme kanserli hasta popülasyonunu daha iyi tanımlama amacı ile birçok araştırmacı tarafından çeşitli tarama yöntemleri farklı endometriyal patolojilerle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (207). Bunlar endometriyal biyopsi eşlik etsin ya da etmesin transvajinal ultrasonografi (TVUSG) (208), histerosonogram ile birlikte yapılan TVUSG, TVUSG ve D&C, Ofis Histeroskopi olarak sıralanabilir. Bazı çalışmacılar ultrason bulgularını, menopoz durumu ve tedavinin süresiyle ilişkilendirmeye çalışırken, bazıları bu değişkenleri anormal kanama varlığıyla ilişkilendirmeye çalışmıştır (209,210). Östrojenin meme kanseri üzerindeki promotor etkisi yıllardan bu yana yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Endokrin tedaviler, hem terapötik hem de adjuvan tedavi amacıyla meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Tamoksifen, meme kanserinin endokrin tedavisinde 1971'den beri kullanılan ilk selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen östrojen reseptörleri için östrojen ile yarışırken östrojenin olmadığı ortamda östrojen agonisti gibi davranır ve kullanımı esnasında hastayı istenmeyen östrojenik etkilere maruz bırakır (82).

IARC (International Agency for Research on Cancer) 1996 yılında yayınladığı bildirge ile tamoksifeni karsinogenik olarak duyurmuştur (85). Ancak tamoksifenin

meme kanserli olgularda yaşam süresini ciddi biçimde uzatması onu hala kullanılır kılmaktadır. Endometrium üzerine istenmeyen östrojenik etkisi 2. jenerasyon SERM’lerde görülmez. Tamoksifenin meme dokusu üzerine antiöstrojenik etkisi ilaç kullanıldığı sürece görülür. O nedenle standart adjuvan tedavide tamoksifen uzun süre kullanılır. Tamoksifenin zayıf östrojenik etkileri ile ilgili potansiyel komplikasyonların ortaya çıkması, ilacın uzun süreli kullanımı ile bağlantılı bulunmuştur.

Hann ve arkadaşları beş yıldır tamoksifen kullanan olgularda endometrial patoloji sıklığının %58 olduğunu bildirmiştir (97).

Franchi ve arkadaşları 27 ay ve üzerinde tamoksifen kullanan olgularda, endometrial patoloji sıklığının arttığını bildirmiştir (98).

Tamoksifen meme kanserli hastalarda endometrium üzerine östrojenik etki ile neoplazi gelişmesinde promotor rol üstlenmektedir (93).

Literatürde meme kanserli hastalarda iki yıldan fazla tamoksifen kullanımında endometrium kanser riski artmış bulunmasına rağmen, iki yıldan az kullanımda artmış risk tespit edilmemiştir (33,46,55).

Literatürde tamoksifen tedavisinden önce ölçülen ortalama endometrial kalınlığa göre tedaviden 3 yıl sonra ölçülen endometrial kalınlıkta belirgin artış tespit edilirken (60) tedavi kesildikten sonraki 6 ay sonra ölçülen ortalama endometrial kalınlıkta belirgin azalma tespit edilmiştir (60,91).

Bazı araştırmacılar postmenapozal meme kanserli hastalardaki tamoksifen tedavi süresinin uzamasının TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlıkta belirgin bir artışa sebep olmadığını göstermişlerdir (92). Ancak diğerleri endometrial kalınlıkla tamoksifen tedavi süresinin uzunluğu arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (58,93).

Bizim çalışmamızda ise tamoksifen süresinin artmasıyla endometrial kalınlık arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p:0,581).

1996’da NSABP–14 verileri gözden geçirilirken ve yapılan ikinci randomizasyon sırasında Fisher ve arkadaşları (87) beş yıllık tamoksifen kullanımının en az 10 yıllık kullanım kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Bu bildiriye takiben tamoksifen kullanımının beşinci yılda durdurulması önerilmiştir. Bugün varılan ortak görüş; ilk beş yıl için tamoksifenin meme kanseri rekürrensini olduğu kadar, kontrlateral meme kanseri oluşumu riskini azaltmadaki yararının, erken tanındığında

tedavi edilebilen düşük evreli, düşük dereceli endometrium kanseri geliştirme riskine ağır bastığı yönündedir (57,94,95).

Hann ve arkadaşları tamoksifen kullanım süresi uzadıkça TVUSG’de endometrial kalınlığın arttığını ileri sürmüşlerdir (97). Cohen ve arkadaşları tamoksifen kullanan grupta endometrial kalınlığı ($16,3 \pm 7,2$ olarak) almayan gruptan ($11,8 \pm 6,3$) anlamlı olarak kalın bulmuşlardır (98).

Berteli ve arkadaşları da tamoksifen kullanımında endometrial kalınlıktaki artışa dikkat çeken araştırmacılar olmuşlardır (97). Bizim çalışmamızda endometrial kalınlık ortalaması 8.0 ± 1.8 mm değeri ile en kalın olarak 36 ay tamoksifen kullanan hastada tespit edilmiştir. Ancak endometrial kalınlıklar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0.581$).

Asemptomatik, tamoksifen kullanan meme kanserli kadınların ultrasonografik olarak endometriyumlarının değerlendirilmesinde farklı sınır değerler kullanılmıştır. Postmenopozal tamoksifen kullanmayan olgulardaki 5 mm sınır değeri, kullanan olgularda gereksiz girişim sayısının artmasına neden olmaktadır. Franchi endometrial biopsi yapmak için önkoşul olan bu sınır değeri 9 mm olarak almıştır, Lahti 5 mm, Kedar ise 8 mm olarak belirlemiştir (71,72,98).

Altı milimetrenin altında endometrial kalınlığa sahip hastalarda endometrial hiperplazi tespit edildiği bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise kompleks atipisiz endometrial hiperplazi tespit edilen 1 olgunun endometrial kalınlığı 8 mm idi. Diğer yandan tamoksifen kullanıldığını unutmamak gereklidir.

TVUSG, endometriyal patolojilerden kuşku kullanıldığında en sık uygulanan tanısal araç olma özelliğini korumaktadır. Ancak TVUSG’un 2 cm’den küçük lezyonların belirlenmesinde yetersiz kaldığı öne sürülmektedir (84). Büyük uterusu olan hastalarda, TVUSG ile elde edilen görüntünün yetersizliği nedeniyle hastanın kliniği için yönlendirici bilgi alınamamaktadır. Diğer radyolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında, görüntü kalitesi TVUSG’da fazlasıyla uygulayıcının deneyimi ve yeteneği ile ilişkilidir. Histeroskopi ile karşılaştırıldığında myometriyal ve ovaryan patolojilerin belirlenmesine yardımcı olur, fakat intrakaviter lezyonların ayırt edilmesi TVUSG ile oldukça güçtür. Buna bağlı olarak tanısal duyarlılığı düşüktür (86).

Genel olarak TVUSG için endometriyal patolojileri belirlemede sensitivite %46-100 arasında bildirilmektedir. Pozitif olabilirlik oranı %1.05-51.56 ve negatif olabilirlik oranı %0.07-07.9 arasındadır. Submüköz myomlar TVUSG ile %21-100

sensitivite ile belirlenebilmekte, spesifisite ise %33-100 arasında değişmektedir. Endometriyal hiperplazi ve kanser için sensitivite %33-100 arasında ve spesifisite %79-99 arasındadır (88).

Endometriyal patolojiler TVUSG ile kesin olarak ekarte edilemez. TVUSG'un diagnostik başarısının düşüklüğü birçok çalışmada da dile getirilmiştir (89,100).

Pek çok çalışmada, intrakaviter lezyonların belirlenmesinde SİS, TVUSG'a oranla daha yüksek bir tanısal doğruluk oranı vermektedir. TVUSG'un intrakaviter lezyonların tanısında sensitivitesi ve spesifisitesi Williams ve ark.'nca sırayla %67 ve %93 olarak bildirilirken, De Vries ve ark, aynı oranların TVUSG ile %60 ve %93 olduğu vurgulanmış ve TVUSG bulgularına göre histeroskopi uygulanacak olguların %72'sinde SİS ile tanısal histeroskopiye eş değer doğrulukta tanı konulabileceğini bildirmişlerdir (84,142). Bunun yanı sıra aynı yazarlar, SİS'nin endometriyum yanı sıra myometriyumla ilgili bilgi verebileceğini de vurgulanmışlardır. Widrich ve ark, De Vries'e benzer biçimde SİS'nin tanısal doğruluğunun histeroskopiden anlamlı biçimde farklı olmadığını vurgulamışlardır (211). SİS için intrauterin patolojileri belirleme sensitivitesi %85-100 arasında bildirilirken, spesifisite %81-100 arasında kabul edilmektedir. Pozitif olabilirlik oranları %1,96-80,0 arasındayken, negatif olabilirlik oranı yaklaşık olarak %12'dir (88). Salin infüzyon sonohisterografinin fokal lezyonların tanısında sensitivitesi %84 ile %94.1 arasında rapor edilmiştir (212-216).

Endometriyal lezyonların her biri için ayrı hesap yaptığı çalışmasında, Soares ve ark, endometriyal polipler için SİS'nin tanısal doğruluğunu %100 olarak saptamışlardır (217). Uterus malformasyonları için SİS'nin sensitivitesini %77.8, spesifitesini %100, intrauterin adezyonlar için %75 ve %93.4 ve endometriyal hiperplazi için %100 olarak bildirmişlerdir. Benzer sonuçlara, Fukuda ve arkadaşları da ulaşmışlardır (217,218). Ancak Van Roessel ve ark. özellikle istmik lokalizasyonlu küçük poliplerde SİS'nin yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (219). Cohen ve ark. da aynı sonuca ulaşmışlardır (220).

Bingöl ve ark. SİS'in endometrial hiperplazilerdeki sensitivitesini %87, spesifitesini %100, PPD'sini %100, endometrial poliplerdeki sensitivitesini %100, NPD'sini %100, submüköz myomlardaki sensitivitesini %99, PPD'sini %96 olarak saptamışlardır (163).

Yıldızhan ve ark. SİS'in sensitivite ve spesifitesini sırasıyla endometrial poliplerde %91.3, %93.1, submüköz myomlarda %91.6 ve %98.7, Erdem ve ark. ise

SİS'in sensitivite ve spesifitesini sırasıyla endometrial patolojilerde %97.7, %82.4, endometrial poliplerde %100, %91.8, submüköz myomlarda %95 ve %100 olarak bulmuşlardır (14,15).

Bizim serimizde ise, SİS'nin intrakaviter lezyonların belirlenmesindeki sensitivitesi %77.8, spesifisitesi %52.4, pozitif prediktif değerleri %41.2, negatif prediktif değerleri %84.6 olarak saptanmıştır. Endometriyal poliplerin belirlenmesinde sensitivitesi %56.3, spesifisitesi %85.7, PPD %56.3, NPD %63.2. Submüköz myomların belirlenmesinde, sensitivitesi %50, spesifisitesi %96.4, PPD %50, NPD %96.4 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar da literatürle uyumludur.

Histeroskopi güncel literatürde endometriyal patolojilerin belirlenmesinde yüksek oranda sensitif bir yöntem olarak belirlenmiştir. Özellikle semptomatik olan olgularda endometrial kavite içinde fokal lezyon ihtimalinin %46-74 olduğu göz önüne alındığında tamoksifene maruz kalmış homojen olmayan endometriumlarda histeroskopi dilatasyon&küretajdan çok daha başarılı olarak gözükmemektedir. Ancak diagnostik histeroskopinin endometrial hiperplaziyi tespit etmede yeterli başarıyı gösteremediğini bildiren yayınlar vardır (93,94). Gimpelson ve arkadaşları tamoksifen kullanan olgularda histeroskopik bulgular ile endometrial küretaj sonuçlarını karşılaştırdıklarında, vakaların %81'inde aynı sonucu elde ederken %16 vakada histeroskopiden ilave bilgiler edinmişlerdir (96).

Timmerman ve arkadaşları 3 yıl tamoksifen kullanan hastalar üzerinde çalışmış ve endometrial polip tanısında TVUSG'nin PPD'ini %83, ofis histeroskopinin PPD'ini %91 olarak tespit etmişlerdir (90).

Garutti ve arkadaşları 419 postmenopozal olguda yaptıkları çalışmalarında endometriyal patolojilerin belirlenmesinde histeroskopinin sensitivitesini %96.5 spesifisitesini %93.6 pozitif prediktif değerini %92.9 olarak bildirmişlerdir (221). Aynı yazarlar, histeroskopinin doğrusallığını sınırlayan bazı durumların olduğunu da vurgulamışlardır. Örneğin, proliferatif durumların (hiperplazi ve kanser) ayırt edilmesinde histeroskopi yetersiz kalabilmektedir.

Garutti ve arkadaşları hiperplazi belirlenmesinde histeroskopinin sensitivitesini %67.6 ve kanser için %78.9 olarak bulduklarını bildirmişlerdir (221). Ancak histeroskopi endometriyal atrofinin belirlenmesinde mükemmel yakın sonuçlar verebilmektedir.

Şendağ ve ark. H/S'nin endometrial patolojileri tespit etmedeki PPD'sini %94, NPD'sini %100 olarak bulmuşlardır (99).

Bingöl ve ark. H/S'nin endometrial patolojilerdeki sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'lerini sırasıyla %98, %83, %96 ve %91 olarak bildirmişlerdir (163).

Gao ve ark. ise H/S'nin endometrial patolojileri tespit etmedeki sensitivitesini %100, spesifitesini %98.1, PPD'sini %100, NPD'sini %97.8 olarak bildirmişlerdir (59).

Elfayomy ve ark. H/S'nin bening endometrial lezyonlardaki sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerlerini sırasıyla %94.7, %97.8, %97.3, %95.7, endometrial hiperplazideki değerlerini ise sırasıyla %56.5, %91.6, %72.2 ve %84.6 olarak saptamışlardır (83).

Genel olarak histeroskopinin endometriyal bir patolojiyi belirleyebilme sensitivitesi %90-97 ve spesifisitesi %62-93 arasında bildirilmektedir (218). Pozitif olabilirlik oranı %2.55-14.56 arasında negatif olabilirlik oranı ise %0,07'dir. Submüköz myomların belirlenmesinde sensitivitesi %53-100 arasında ve spesifisitesi %97-100 arasında kabul edilmektedir. Endometriyal hiperplazilerin belirlenmesindeki sensitivitesi ve spesifisitesi %97-100 arasındadır (221).

Bizim serimizde histeroskopinin endometriyal patolojileri değerlendirilmesindeki etkinliğine bakıldığında; sensitivite %44.4, spesifisite %95.2, PPD %80, NPD %80 olarak belirlenmiştir. Endometriyal poliplerde sensitivite %81.3, spesifisite %78.6, PPD %81.3, NPD %78.6, myomlarda sensitivite %0, spesifisite %96.4, PPD %0, NPD %93.1 olarak değerlendirilmiştir. Endometriyal hiperplazilerde ise sensitivite %0, spesifisite %79.3, PPD %0, NPD %95.8 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçların birçoğu literatürle uyumludur. Literatür verileri ile benzer şekilde histeroskopinin tüm hasta gruplarında endometrial patolojileri doğru gösterme başarısı oldukça yüksek bulunmuştur.

Bu yöntemler arasında TVUSG hastaya en az rahatsızlık veren yöntem olarak öne çıkmaktadır. TVUSG'a bağlı yan etki ve komplikasyon bildirilmemiştir. SİS'nin teorik olarak korkulan, tümör yayılımı gibi komplikasyonların olmadığı kabul edilmektedir. Bin olgudan fazla içeren 11 çalışmanın sonuçlarında hiçbir tümör yayılımı bildirilmemiştir. Histeroskopi sonrası tubal enfeksiyon ender olmakla birlikte bildirilmektedir. Bunun yanı sıra histeroskopinin komplikasyon oranları %3 civarında bildirilmektedir (88). Ancak postoperatif komplikasyonlarla birlikte bu oranın %24'e

ulaşabileceği de bildirilmiştir. Histeroskopinin en sık komplikasyonu uterus perforasyonudur (1000 olguda 14). Bunu izleyerek en sık komplikasyon kanama (1000 olguda 2,5) ve distansiyon medyası komplikasyonları (1000 olguda 2) oluşturmaktadır. Serimizde herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır.

TVUSG, SİS ve histeroskopi için maliyet hesaplarına yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Histeroskopinin SİS ve TVUSG’a oranla daha pahalı olacağı açıktır. TVUSG yaklaşık olarak $8\pm1,7$ dk, SİS $15\pm2,7$ dk sürmektedir. Histeroskopi için genellikle $11\pm1,7$ dk yeterli olmaktadır (88).

SİS’nin uterin kavite patolojilerindeki yüksek tanı değerleri, myometriyum ve adnekslerin aynı anda değerlendirilebilmesine olanak sağlaması, genel anestezi gerektirmemesi nedeniyle önemli bir tanı yöntemidir. Ancak SİS daha yüksek tanı değeri, duşuk komplikasyon oranları, direkt biyopsi olanağı ve eş zamanlı tedavi yapılabilmesi nedeniyle histeroskopi ile desteklenmelidir. Tüm bu bulgulara dayanarak, histeroskopinin endometriyal patolojilerin tanısı ve tedavisinde “altın standart ” olma özelliğini uzun sureler koruyacağı kanısını taşıtmaktayız.

6. SONUÇLAR

Literatür verilerinin tersine tamoksifen kullanım süresiyle endometrial kalınlık arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Endometrial biyopsi yapmak için ön koşul olarak endometrial kalınlığın 7 mm kabul edilmesi gereksiz girişim sayısını azaltmaktadır tezi hakkında çalışmamızda 7mm sınır değer kabul edilerek daha alt değerlere biyopsiye yönelik girişim yapılmadığı için yorum yapılamamıştır.

Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial polip tespitinde histeroskopinin tanı değeri çok yüksektir. SİS'in tanı değeri histeroskopiye yakındır (SİS'in endometrial polip için PPD'i %56.3, histeroskopinin PPD'i %81.3'tür).

Neoplazik lezyonlarda promotor rol oynayabileceği bilinen tamoksifeni kullanan hastalarda pipel ve fraksiyone küretaj gibi yöntemlerle alınan biopsiler yerine görerek biopsi alınmasını sağlayan histeroskopinin kullanılması daha uygun görünmektedir. Çalışmamızda endikasyonu olmayan hastalara histeroskopi yapılamaması ve olgu sayılarının yetersizliği çalışmayı sınırlayan faktörlerdir.

Tüm bu konularda daha sağlıklı bir sonuca ulaşılabilmesi için daha geniş olgu sayısına sahip çift kör randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan olgularda sonohisterografi, histeroskopi ve endometrial biopsinin tanı değerini araştırmak ve tamoksifen kullanım süresi ile endometrial değişiklikler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ekim 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında kliniğe rutin kontrolleri için başvuran semptomatik ya da asemptomatik, en az 6 aydır tamoksifen kullanan, hastalığı öncesinde hormon replasman tedavisi almamış 30 meme kanserli kadın dahil edilmiştir.

Tüm hastalara sistemik fizik muayene ve jinekolojik muayene yapıldı, pap-smear alındı. Hastalara öncelikle sonohisterografi yapıldı. Endikasyon saptanan hastaların tamamına genel anestezi altında diagnostik histeroskopi yapıldı. Endometrial kavitede patoloji görülme bile histeroskopik bulguların doğruluğunu değerlendirmek amacıyla hepsinden endometrium örnekleme yapıldı. Alınan doku örneği patoloji laboratuvarına gönderildi.

Çalışmamızdaki veriler SPSS (version 11.0) (SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, bağımlı iki grup ortalamalarının farkı “iki es arası fark testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi.

Çalışmamızdaki bulgular değerlendirildiğinde tamoksifen süresi ile endometrial kalınlık arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0.581).

Endometrial patolojiler SİS ile %43.3, histeroskopi ile %81.4 oranında tespit edildi. SİS ve histeroskopi arasında endometrial polip tespit etme oranları açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.0001). SİS'in endometrial polip için PPD'i %56.3, histeroskopinin PPD'i %81.3 olarak bulundu.

Histeroskopi ve histopatolojik tanı arasında endometrial polip tespit etme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0.001). Semptomatik ya da ultrasonografik görünümü şüpheli olan vakaları histeroskopi ile değerlendirmek, gerektiğinde görerek biopsi almak uygun görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Sonohisterografi, histeroskopi, Meme kanseri, Tamoksifen, Polip.

8. ABSTRACT

Comparison of Sonohysterography, Hysteroscopy and Hystopathological Findings of Endometrium in Breast Cancer Patients Taking Tamoxifen

The aim of this study is to research the diagnostic value of sonohysterography, hysteroscopy and endometrial biopsy in women with breast cancer taking tamoxifen and to examine the relationship between using time of tamoxifen and endometrial changes.

A prospective clinical trial was conducted between 2009 October-2011 February at Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Antalya, Turkey.

A total of 30 symptomatic or asymptomatic patients who had breast cancer and taking tamoxifen at least for 6 months and who didn't take any hormone replacement therapy evaluated for this study.

Physical and gynecological examination and pap-smear test were performed to all patients. Respectively sonohysterography and diagnostic hysteroscopy were performed to the patients. But diagnostic hysteroscopy was performed only the patients who had indication for this.

To evaluate the accuracy of hysteroscopic findings, endometrial biopsy was taken from all patients who had gone to diagnostic hysteroscopy. The material send to the pathology laboratory.

Statistical analysis was accomplished with use of SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 programme. Primarily the descriptive data (mean, standart deviation, frequency) were calculated. Afterwards Student t test, the difference between two test, Mann-whitney U test, Wilcoxon Signed Ranks test and Kruskall Wallis test were used to determine and compare the quantitative data. Categorical data were determined with Chi-square test.

There was no significant difference among the time of using tamoxifen and endometrial thickness ($p:0.581$).

43.3% of endometrial pathologies were determined with SIS and 81.4% of endometrial pathologies were determined with hysteroscopy.

There was significant difference between SIS and hysteroscopy about identifying endometrial polyps (p:0.0001).

The PPD of SIS for endometrial polyps was 56.3%, the PPD of hysteroscopy was 81.3%.

There was significant difference between hysteroscopy and hystopathological diagnose about identifying endometrial polyps (p:0.001). Patients having symptoms and suspicious ultrasonography findings must be evaluated with hysteroscopy and must be taken biopsy.

Key words: Sonohysterography, Hysteroscopy, Breast Cancer, Tamoxifen, Polip.

9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10.
2. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 11: 197-209.
3. Ward HWC. Antiestrogen therapy for breast cancer- A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973; 1: 13-4.
4. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C. Anti atherogenic effect of adjuvant antiestrogens: A randomised trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node - positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 429 -33.
5. Love RR, Mazess RB, Barden HS. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Int Med* 1994; 154: 2585-8.
6. Decensi A, Fontana V, Bruno S. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 434-40.
7. Barakat RR, Gilewski TA, Saigo PE. The effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: An interim analysis of a prospective study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 779.
8. Timmerman D, Deprest J, Vergote I. Tamoxifen induced endometrial polyp. *N Engl J Med* 1997; 336: 1389-90.
9. Fisher B, Constantino JP, Redmond C. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients; Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14, *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37.
10. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-52.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
12. Donegan WL. Introduction to history of breast cancer. In Donegan WL and Spratt JS (ed): *Textbook of Surgery Philadelphia*, Saunders 1995; 1-5.
13. Iglehart JD. The breast. In Sabiston DC (ed): *Textbook of Surgery: Philadelphia*, Saunders 1995; 510-50.
14. Yıldızhan B, Yıldızhan R, Özkesici B, Suer N. Transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography for the detection of intra-uterine lesions

- in pre- and post-menopausal women with abnormal uterine bleeding J Int Med Res 2008; 36(6): 1205-13.
15. Erdem M, Bilgin U, Bozkurt N, Erdem A. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography in evaluating the endometrial cavity in pre- and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. Menopause 2007; 14(5): 846-52.
 16. Karaküçük S, Ayanoğlu Y. Anormal uterus kanamalarının tanısında transvajinal ultrasonografi, salin infüzyon sonohisterografi ve histeroskopinin yeri. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastası ve Doğum AD, Uzmanlık Tezi, 2008.
 17. Seidman H, Mushinski M, Gelb S. Probability of eventually developing and dying of breast cancer in United States. CA Cancer J Clin 1985; 35: 36- 56.
 18. Claus F, Rich N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. Am J Hum Genet 1991; 48: 232-42.
 19. Weber B, Garber J. Familial breast cancer. In Harris J, Lippman M, Morrow M. Heltnan S (ed): Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996; 168.
 20. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1. Science 1994; 266: 66-71.
 21. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J. Localisation of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2, to chromosome 13 q 12-13. Science 1994; 265: 2088.
 22. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer . A guide for clinicians. Jama 1995; 273: 577-85.
 23. Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. Cancer 1994; 73: 643-51.
 24. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: A review J Natl Cancer Inst 1973; 50: 21-42.
 25. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972; 48: 605-13.
 26. MacMahon B, Cole P, Lin T. Age at first birth and breast cancer risk. Bull WHO 1970; 43: 209-21.
 27. Trichopoulos D, Hsieh C, MacMahon B. Age at first birth and breast cancer risk. Int J Cancer 1983; 31: 701-4.
 28. Romieu L, Berlin J, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: Reviews and meta-analysis. Cancer 1990; 66: 2253.

29. Steinberg K, Thacker S, Smith S. A meta- analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
30. Silleros-Arena M, Delgado-Rodrigues M, Rodriguez-Canteras R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286.
31. Willett W, Stampfer M, Colditz G. Dietary fat and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 22-8.
32. Langnecker M, Berlin J, Orza M. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to breast cancer risk. *JAMA* 1988; 260: 652-6.
33. Dupont W, Page D. Risk factors of breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.
34. Evans JS, Wennberg JE, Mc Neil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 810-5.
35. Breg JW, Hutter RWP. Breast cancer. *Cancer* 1995; 75 (suppl 1): 257.
36. Rock JA, Thompson JD. Te Linde's Operative Gynecology (8th ed). Philadelphia, Lippincott- Williams & Wilkins 1996; 1258-62.
37. Mc Guire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node -negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1756.
38. Steele GD, Winchester DP, Menck HR, Murphy GP. National cancer data base. *Ann Rev Patient Care* 1992.
39. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP): Prognostic discriminants for 8- year survival for node- negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2121-8.
40. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
41. Ailen E, Doisy EA. An ovarian hormone: Preliminary report on its localisation, extraction and partial purification and action in test animals. *JAMA* 1923; 81: 819-21.
42. Jensen EV, Block GE, Smith S. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. In Hail TC (ed) *Prediction of response in cancer therapy*. Monogr Natl Cancer Ins 1971; 34: 55-70.
43. Lemer LI, Holthaus FJ, Thompson CR. A nonsteroidal estrogen antagonist 1- p- 2 diethylaminoethoxyphenyl -1-phenyl 2-p- methoxyphenyethanol. *Endocrinol* 1958; 63: 215-318.

44. Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new antiestrogenic agent in late breast cancer: A preliminary appraisal of ICI 46474 *Br J Cancer* 1971; 25: 270-5.
45. Lippman ME, Bolan G. Oestrogen responsive human breast cancer in long – term tissue culture. *Nature* 1975; 256: 592-3.
46. Osborne CK, Boldt DH, Clark GH. Effects of tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer* 1983; 43: 3583-5.
47. Sutherland RL, Reddel RR, Green MD. Effects of oestrogens on cell proliferation and cell cycle kinetics: A hypothesis on the cell cycle effects of antiestrogens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 307-18.
48. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In Salzman SE, Jones SE (eds): *Adjuvant therapy of cancer*, pp. 19 -24. New York, Grune and Stratton, 1979.
49. Jordan VC. Laboratory studies to develop general principles for the adjuvant treatment of breast cancer with antiestrogens: Problem and potential for future clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3 (Suppl): 73-86.
50. Jordan VC. Use of the DMBA -induced rat mammary carcinoma system for the evaluation of tamoxifen as a potential adjuvant therapy: *Reviews On Endoc Rel Cancer* 1978; (10 suppl): 49- 55.
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. A systemic overview of all available randomised trials in early breast cancer of adjuvant endocrine and cytotoxictherapy *Treatment of Early Breast Cancer, Volume 1: Worldwide evidence 1985-1990*, p, 207. Oxford, Oxford University Press, 1990.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomised trials among 28.896 women. *N Engl J Med* 1988; 319: 1681-92.
53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trialsinvolving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339 (8784): 1-15; 339 (8785): 71-85.
54. Jordan VC. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *PRR Inc NewYork* 1999; 257-264.
55. Rosen PP, Greshen S, Kinne DW: Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma : Analysis of 767 T1NoMo / T2NoMo patients with long- term followup *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.

56. Grady D, Rubin SM, Pettiti DB. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1016-37.
57. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp UF: Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann In Med* 1988; 108: 358-63.
58. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow -up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9.
59. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(15): 2335-9.
60. Jordan VC, Labadibi MK, Langan-Fahey S. Supression of mouse mammary tumorigenesis by long- term tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 492-6.
61. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL. Prevention of breast cancer with tamoxifen : Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
62. Veronesi U, Maisonneuve P. Costa A. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 362: 93-7.
63. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41. (PMID 16754727).
64. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiesrogens. *Cancer Treat Rap* 1985; 69: 237- 8.
65. Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 241-57.
66. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990, Document 932789. Bethesda, NM: NCI, 1993.
67. Hoffman K, Nekhlyudov L, Deligdisch L. Endometrial carcinoma in elderly women. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 198-201.
68. Assikis VJ, Neven P, Jordan VC. A realistle clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1464-76.
69. Sasco AJ. Tamoxifen and menopausal status: Risks and benefits. *Lancet* 1996; 347: 761.

70. Magriples U, Naftolin F, Schwartz P. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-90.
71. Lahti E, Blanco G, Kaupilla A, Apaja-Sarkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T: Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 660 -4.
72. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318-21.
73. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 447-51.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee opinion: Tamoxifen and Endometrial Cancer 1995; 169.
75. Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: Comparison of tamoxifen users and nonusers. *Cancer J Sci Am* 1996; 2: 35-8.
76. Fisher B, Dignam J, Bryant J. The worth of five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.
77. Peto R. Five years of tamoxifen -or more? *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1791-3.
78. Goldhirsch, Wood, Senn. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441-5.
79. Carmichael PL, Ugwumadu AHN, Neven P. Lack of genotoxicity of tamoxifen in human endometrium. *Cancer Res* 1996; 56: 1475-9.
80. De Gregorio MW, Maenpaa JU, Wiebe VJ. Tamoxifen for the prevention of breast cancer, in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A (ed): *Important Advances of Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott 1995; , 175-86.
81. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351: 155-6.
82. Mourits JE, De Vries GE, Willemse HB, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee GJ: Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: A review. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 855-66.
83. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet*. [Epub ahead of print]. 2011.
84. De Vries L, Paul F, Dijkhuizen HLJ. Comparison of transvaginal sonography, Saline infusion Sonography and Hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 217-23.

85. IARC on tamoxifen (news).- Environ Health Perspect 1996; 104: 688.
86. Shalev J, MEizner I, Bar-Hava I. Predictive value of transvaginal sonography performed before ratina diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. Fertil Steril 2000; 73: 412-7.
87. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1999; 93(6): 1004-8.
88. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arrol B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleedeng in premenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 493-504.
89. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makavitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol 2000; 18: 3464-70.
90. Timmennan D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomised trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for the assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 62-70.
91. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A, Salem Z, Saghir N, Bikhazi K, et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: A prospective study. Gynecol Oncol 1999; 75: 15-9.
92. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Transvaginal Sonography of Uterine and Endometrial Disorders in Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice Fifth edition. Reisher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. (eds). Copyright by Appleton & Lange 1996; 851-68.
93. Ceci O, Bettocchi S, Mareello F, Rafaella DV, Pellegrino AR, Laricchia L, Vimercati A. Hysteroscopic evaluation of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. Journal of AAGL 2000; 7(2): 185-9.
94. Marconi D, Exacoustos C, Cangi B, Perroni A, Zupi E, Valli E, Romanini C. Transvaginal sonographic and hysteroscopic findings in postmenopausal women receiving tamoxifen. Journal of AAGL 1997; 4(3): 331-9.
95. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panaromik histeroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 489-92.
96. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Detection of endometrial polips, Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(1): 60-4.

97. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L. Tamoksifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asemptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 47(1): 41-6.
98. Cohen I, Azaria R, Bernheim J. Risk factors of endometrial polyps resected from postmenopozal patients with breast carcinoma treated with tamoxifen. *Cancer* 2001; 92(5): 1151-5.
99. Şendag F, Şahin C, Zeybek B, Terek MC, Öztekin K, Bilgin O. Retrospective analysis of hysteroscopic findings in breast cancer patients having adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(4): 415-7.
100. Garuti G, Grossi F, Cellani F, Centinaio G, Colonelli M, Leurti M. Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 245-53.
101. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2003-2004 B.Osteen RT, Karnell LH, Steele GD Jr, Winchester DP, Menk HR, Murphy GP, (eds).National Cancer Data Base Annual Review of Patient Care 1993, Atlanta: America Cancer Society 10-9, 1993.
102. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healty premenopausal and postmenopausal women, *J Clin Oncol* 1996; 14: 78.
103. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al, Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study, *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371.
104. Bentley CR, Davies G, Aclimandos WA, Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication, *Br Med J* 1992; 304: 495.
105. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, Klouvas G, Psilas C, Rempapis J, Petroutsos G, Clear evidence that long-term low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. *Cancer* 1992; 69: 2961.
106. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286.
107. Berek JS. Novak Jinekoloji. In: Lurain JR, ed. Uterus kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri 2004 Ankara; Bölüm IV: 1144-5.
108. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. In: Özgönen T, ed. Korpus Uterinin Premalign-Malign Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2004 Ankara ; Bölüm 80 :890-2.

109. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
110. Gusberg S. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: *Female Genital Cancer*. New York, Churchill-Livingstone 1988; 351.
111. Holst J, Koskela O, Von Schoult B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynaecol* 1983; 72: 274-7.
112. Lidor A, Isrnajovich B, Confino E. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 41-3.
113. Procope BJ. Aetiology of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50; 311-3.
114. Jutras ML, Cowan BD. Abnormal bleeding in the climacteric. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17(2): 409-25.
115. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 771-3.
116. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium, 4th ed. New York, Springer-Verlag 1987; 130.
117. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2): 180-3.
118. Pettersson B, Adami H-O, Lindren A. Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 653-9.
119. Townsend DE, Fields G, McCausland A. Diagnostic and operative hysteroscopy in the management of persistent postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 419-21.
120. Randolph JR, Ying YK, Maier DB. Comparison of real-time ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy / hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986; 46: 828-32.
121. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL. Confirmation of the preoperative diagnosis for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 283.
122. Christiansen JK. The facts about fibroids. *Postgrad Med* 1993; 94: 129-37.

123. Kisinçi H, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 963-76.
124. Fleischer AC, Dudley BS, Entman SS. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: Sonographic assessment. *Radiology* 1987; 162: 307-10.
125. Joossens JV, Kesteloot H. Epidemiology of cancer mortality. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 123-35.
126. Jeffery JD, Taylor R, Robertson DI, Stuart GC. Endometrial carcinoma occurring in patients under the age of 45 years. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 366-70.
127. Mencaglia L, Vale RF, Perino A. Endometrial carcinoma and its precursors: Early detection and treatment. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 31: 107-16.
128. Cancer Statistics for the western Region of Sweden 1981-1990. Göteborg Oncologist Centrum 1993; 32.
129. Ayiomamitis A. The epidemiology of cancer of the uterine corpus in Canada 1950-1985. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27: 205-11.
130. Parazzini F, LaVecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 1.
131. Gull B, Karlson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-8.
132. American Cancer Society on testing for early endometrial cancer detection update 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 54-9.
133. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 27-43.
134. Mattingly R. Malignant tumors of the uterus. In: Te Linde's Operative Gynecology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott 1977: 779.
135. Creasman W, Weed J. Carcinoma of endometrium (FIGO stage 1&2): Clinical features and management. (In:) *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*. New York: Churchill Livingstone 1981; 567.
136. Grimes D, Dilation and Curettage: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 1-6.
137. Word B, Gravlee C, Wideman G. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol* 1958; 12: 642-8.

138. Stovall T, Solomon S, Ling F. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 405-9.
139. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P and Ylöstalo P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 413-6.
140. Mac Kenzie I, Bibby J. Critical assesment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet* 1978; 566-8.
141. Emanuel MH, Verdel MJ, Wamsteker K, Frits B. A prospective comparison of transvaginal US and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding: clinical implications. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 547-52.
142. Williams CD, Mashburn PB. A Prospective study of transvaginal hydrosonography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 179: 292-4.
143. Vuopala S. Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometriyal carcinoma. *Acta Gynecol Obstet Scand* 1977; 70(suppl): 22-5.
144. Milojkovic M, Sijanovic S. Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecl Obstet* 2004; 269: 259-62.
145. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM. Endometriyal brush biopsy. An accurate outpatient method of detecting endometriyal malignancy. *J Reprod Med* 2003; 48: 41-5.
146. Klemi PJ, Alanen KA, Salmi T. Detection of malignancy in endometrium by brush sampling 1042 symptomatic patients. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 222-5.
147. Vuopala S, Kauppila A, Mikkonen M, Stenback F. Screening of asymptomatic Postmenopausal women for gynecological malignancies, with special reference to endometrial sampling methods. *Arch Gynecol* 1982; 231: 119-27.
148. Osmer R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990; 335: 1569-71.
149. Granberg S, Wikland M, Kalsson B. Endometriyal thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometriyal abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47-52.
150. Fleischer A, Kalemeris G, Machin J. Sonographic depiction of normal and abnormal endometium with histopathologic correlation. *Utrasound Med* 1986; 5: 445-52.

151. Lehtovirta P, Cacciatore B, Wahlström T. Ultrasonic assesment of endometrial cancer invasion. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 519-24.
152. Obata A, Akamatsu N, Sekiba K. Ultrasound estimation of myometrial invasion of endometrial cancer by intrauterine radial scanning. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 397-404.
153. Rosenberg P, Hakansson O. Intrauterine ultrasonography and endometrial cancer. *Lancet* 1989; 2: 842-3.
154. Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48: 421-4.
155. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Kundt G, Friese K. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. *Eur J Cancer* 2001; 37: 64-71.
156. Sakamoto, C. Sonographic criteria of phasic changes in human endometriyal tissue. *Int J Gynecol Obstet* 1984; 23: 7.
157. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-94.
158. Goldstein S, Nachtigall M, Snyder J. Endometriyal assesment by vaginal ultrasonography before endometriyal sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119-23.
159. Sheth S, Hamper U, Kurman R. Thickened endometriyum in the postmenopausal women: Sonographic-pathologic corrlation. *Radiology* 1993; 187: 135-9.
160. Granberg S, Friberg LG, Norström A. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1988; 7 (10): 283.
161. Auslender R, Bornstein J, Dirnfeld M. Vaginal ultrasonography in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 426-8.
162. Bakos O, Smith P, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometriyal pathology in postmenopausal women. Uppsala: 1994.
163. Bingöl B, Günenç Z, Gedikbaşı A, Güner H, Taşdemir S, Tıraş B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(1): 54-8.
164. Varner R, Sparks J, Cameron C. Transvaginal sonography of the endometriyum in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 191; 78: 195-9.

165. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E. Vaginosonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1992; 19: 189-92.
166. Abu-Hmeidan F, Bilek K, Baiser D. Das sonographische Bild des Endometriumkarzinoms. *Ultraschall Med* 1992; 13: 178-82.
167. Dörum A, Kristensen B, Langebrekke A. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. *Acta Gynecol Obstet Scand* 1993; 72: 116-9.
168. Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in post-menopausal bleeding. A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1006-10.
169. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 265-70.
170. Randelzhofer B, Prompeler HJ, Sauerbrei W, Madjar H, Emons G. Value of sonomorphological criteria of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a multivariate analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 62-8.
171. Carlson JA Jr, Arger P, Thompson S. Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 119.
172. Fedele L, Bianchi S, Dorta M. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 745-8.
173. Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarselli GF. Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil* 1981; 12: 165-71.
174. Richman TS, Viscomi GN, deCherney A. Fallopian tubal patency assessed by ultrasound following fluid injection. *Radiology* 1984; 152: 507-10.
175. Randolph JR, Ying YK, Maier DB. Comparison of realtime ultrasonography, hysterosalpingography and laparoscopy/hysteroscopy in the evaluation of uterine abnormalities and tubal patency. *Fertil Steril* 1986; 46: 828-32.
176. Deichert U, Van de Sandt M, Lauth G. Die transvaginale Hysterocontrastsonographie (HKSG). Ein neues diagnostisches Verfahren zur Differenzierung intrauteriner und myometrialer Befunde. (Transvaginal contrast hysterosonography. A new diagnostic procedure for differentiating intrauterine and myometrial findings.) *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 835-44.

177. Deichert U, Schlieff R, Van de Sandt M. Transvaginal Hystero-contrastsonographie (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnosis. *Hum Reprod* 1989; 4: 418-24.
178. Mitri FF, Andronikau AD, Perpinyal S, Hofmayer GJ, Son-Nendecker EWW. A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 1031-6.
179. Van Roessel J, Wamsteker K, Exalto N. Sonographic investigation of the uterus during artificial uterine cavity distention. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 439-50.
180. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 87-95.
181. Fong K, Causer P, Atri M, Lytwyn A, Kung R. Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. *Radiographics* 2003; 23: 137-55.
182. Lev-Toaff AS, Pinheiro LW, Bega G, Kurtz AB, Goldberg BB. Threedimensional multiplanar sonohysterography: comparison with conventional two dimensional sonohysterography and X-ray hysterosalpingography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 295-306.
183. De Vries LD, Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Moret E, Heintz AP. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and hysteroscopy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 217-23.
184. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(2): 180-3.
185. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73(2): 406-11.
186. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(1): 129-33.
187. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220(3): 765-73.

188. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1): 60-4.
189. Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MY, Carr JJ. Sonohysterography: the next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *Radiographics* 1999; 19: 117-30.
190. Carlos RC, Bree RL, Abrahamse PH, Fendrick M. Cost-Effectiveness of Saline-assisted Hysterosonography and Office Hysteroscopy in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding: A Decision Analysis 1. *Acad Radiol* 2001; 8: 835-44.
191. Scott R. The elusive endometrial polyp. *Obstet Gynecol* 1983; 1: 212-8.
192. Word B. Pitfalls of uterine curettage. *South Med J* 1984; 47: 38-47.
193. Papuççu R. Diagnostik ve operatif Histeroskopi 1. baskı Atlas Kitapçılık, Ankara 2002.
194. Rubin IC. Uterotubal insufflation: St Louis CV Mosby 1947.
195. Donegan WL, Wharton JT. Carcinoma of the endometrium; a survey of practice, *Am Coll Surg Bull* 1984; 68: 5.
196. Pantaleoni D. On endoscopic examination of the cavity of the word: *Med Pres Circ* 1869; 8: 26-7.
197. Porto R. La pneumo-hysteroscopie. *Acta Endoscopica* 1973; 86: 3-4.
198. Pabuççu R, Göktolga Ü, Ceyhan ST, Ercan CM. Virgin olguda histeroskopik submuköz myomektomi. 2004; 46: 329-32.
199. Hikmet H, Basar T, Mete T, Bülent Ç. Ofis Histeroskopi Derleme. *TJOD* 2007; 4(2): 127-33.
200. Pabuççu R. Tanısal ve operatif histeroskopi. Kisnişçi H (Ed): *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Atlas Yayınevi, Ankara 1999.
201. Baggish MS. Operative hysteroscopy. In Rock J, Thomson J, (eds) *Te Linde's operative gynecology*, ed 8, Lippincott- Raven 1997; 415.
202. Hamou Jacques E. Indications and contraindications and risks. *Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy: Text and Atlas*, Appleton&Lange 1991; 43-54.
203. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 14-9.
204. Craig AW, Kaylen MS, William NB. Complications associated with the absorption of hysteroscopic fluid media. *Fertil Steril* 1993; 60: 745- 56.

205. Corson SA, Hubert GD, Schriock ED. Hyperglycemia and hyponatremia during operative hysteroscopy with 5% dextrose in water distension. *Fertil Steril* 1989; 51: 341-3.
206. Salat-Baroux J, Hamou JE, Maillard G. Complications from microhysteroscopy. In Siegler AM, Lindemann J. *Hysteroscopy: Principles and practice*. Philadelphia, JB Lippincott 1984; 112-7.
207. IARC on tamoxifen (news).- *Environ Health Perspect* 1996; 104: 688.
208. Fomander T, Cedermak B, Matson R, Skoog L, Theve T, Askerger J, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 21: 117-20.
209. Romieu L, Berlin J, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: Reviews and meta -analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253.
210. Evans JS, Wennberg JE, Mc Neil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 810-5.
211. Widrich T, Bradley LD, Allison R, Mitchinson MPH, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with Office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1327-34.
212. Bağış T, Kılıçdağ EB, Tarım E, Çetintaş S. Endometrial patolojilerin saptanmasında salin sonohisterografinin yeri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2003; 13: 36-40.
213. Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, de Bievre P, Taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 121-5.
214. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonography and hysteroscopy for intervention of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 157-62.
215. Karatepe F, Abalı R, Bozkurt S, Arıkan I, Şahin AE. Anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinde sonohisterografinin yeri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2004; 18: 44-9.
216. Pasrija S, Trivedi SS, Narula MK. Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 27-33.
217. Soares SR, Reai MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000; 73: 406-11.

218. Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35: 236-9.
219. Van Roessel J, Wamsteker K, Exalto N. Sonographic Investigation of the uterus during artificial uterine cavity distension. *J Clin Ultrasound* 1987; 15: 439-50.
220. Cohen JR, Luxman D, Sagi J. Sonohysterography for distinguishing endometrial thickening from endometrial polyps in postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 227-30.
221. Garutti G, Sambruni I, Cellani F. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 25-33.