

T.C.

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL SEMPTOMATİK VE ASEPTOMATİK OLGULARDA
TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN ENDOMETRİYAL
KALINLIK İLE HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Aygen ÇELİK**

**Uzmanlık Tezi
Dr. İpek ULU**

İSTANBUL – 2013

ÖNSÖZ

Yuvadan uçma zamanımın gelip çattığı şu günlerde gururla ve mutlulukla belirtmek isterim ki, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, nezaketini bir an bile kaybetmeyen, bilimsel ufkumuzun lokomotifi Sayın Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ'ye; beni Sarp'ıma kavuşturan, cerrahi sabrı, titizliği ve becerisine hayran olduğum, örnek aldığım Sayın Prof. Dr. H. Serpil BOZKURT'a; anne gibi şefkati ve sıcaklığıyla hep destek olan, üzüntüme sevincime ortak olan, cerrahi yeteneğine hep özendiğim, tezimin mimarı Sayın Yard. Doç. Dr. Aygen ÇELİK'e; çalışma hayatım boyunca azmin ve kararlılığın çözebileceği her düğümde esin perim olarak çağıracağım, çabasıyla, ilgisiyle, emin olduğum sevgisiyle hep yanımda hissettiren Sayın Doç. Dr. Berna HALİLOĞLU'na; daima bir ağabey şefkatini ve beni hep bir adım daha ileriye taşıma istek ve gayretini hissettiğim, mutsuz anımda sıcacık dostluğunu benden esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Erdin İLTER'e; eğitimime olan katkılarından dolayı Sayın Dr. Tonguç GÜNDÜZ'e; beni sıfırdan yetiştiren, bu sanatı aktaran tüm bu değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca klinik ortam ve yapının koşullarını kanıksayıp içimi ısıtan dostluklarıyla hiçbir özveriden kaçınmayan başta Sayın Songül Mortaş ve Sayın Esin ÇETİN olmak üzere tümsaygıdeğer hemşirelerimize ve tüm bölüm çalışanlarıma sonsuz teşekkür borçluyum.

Öte yandan, bebeğimin dünyaya “Merhaba!” demesiyle çakışan uzmanlık çalışmalarım sırasınca bana iki anneli olmanın mutluluğunu ve ayrıcalığını yaşatan Sayın Nermin ULU'ya; yokluğunun acısını hep hissedeceğimiz, ikinci babam Halis ULU'ya; benimle ve de meslektaşım, cankuşum, prensesim, canım kardeşim Dr. Hazal MURATOĞLU'yla nasıl da hep gurur duyan, kazanma hırslımın, başarı azmimin ateş küreyicisi, sevgisini kimseciklerle paylaşmaya kıyamadığım yüce insan, akıl hocam, canım annemmm Faden MURATOĞLU; adaleti, asaleti, cesaretiyle ilahım; her daim en büyük desteğim, sırtımı yasladığım kayam, pırlanta yüreğiyle canım babam, sizlere de binlerce teşekkür...

Çocukluk aşkım, hayat arkadaşım, gecelerin gündüzlere karışmasına aldırmandan, bıkmadan, usanmadan bana destek olan, sevgi dolu eşim Volga ULU, iyi ki varsın...

Annesiz geçen geceleri için sitemlerini ileriki yıllara saklayan ve bu nedenledir ki teşekkürlerin en kocamanını hak eden 1. Yaşında Sarp'ımın minik ellerinden özür, özür, öpüyorum.

Dr. İpek ULU

KISALTMALAR

TVUSG:Transvaginal ultrasonografi	MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HT: Hipertansiyon	FC: Fraksiyone küretaj
DM: Diyabetes Mellitus	BMI: Vücut kütle endeksi
HRT: Hormon Replasman Tedavisi	SPSS:Statistical Package for Social Sciences
ABD: Amerika Birleşik Devletleri	BT: Bilgisayarlı Tomografi
FSH:Folikül stimüle edici hormon	
LH: Luteinize edici hormon	
AMH:Antimülleryan hormon	
FDA: Food and Drug Administration	
KMD: Kemik Mineral Dansitesi	
DXA: Dual x-ışını abzorpsiyometre	
PTH: Paratiroid Hormon	
KVH:Kardiovasküler hastalık	
HL: Hiperlipidemi	
WHI: World Health Initiative	
RR: Rölatif risk	
IUS: Intrauterin sistem	
USG: Ultrasonografi	
AST: Aspartat aminotransferaz	
ALT: Alanin aminotransferaz	
HDL: High Dansity Lipoprotein	
LDL: Low Dansity Lipoprotein	
TSH: Tiroid Stimüle edici hormon	
D&C: Dilatasyon ve küretaj	
HNPCC:Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome	
Pap: Papanicolaou	
CBC: Complet blood count (tam kan sayımı)	
PRL: Prolaktin	
PTT:Parsiyel tromboplastin zamanı	
PT:Protrombin zamanı	
SIS:Saline infüzyon sonografi	

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	1-2
ABSTRACT.....	3-4
GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6-29
MATERYAL VE METOD.....	30-31
BULGULAR.....	32-47
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48-51
KAYNAKLAR.....	52-58

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde postmenopozal kadınların yaşam kalitesi ve bunun sonucu olarak yaşam sürelerinin artması nedeniyle daha çok postmenopozal dönemde görülen endometriyum ve over kanseri vakaları da artmaktadır. Endometriyum kanseri kadın genital yolunun en sık görülen malignansisidir ve kansere bağlı ölümlerin 8. en sık sebebidir. Postmenopozal kanamayla başvuran hastaların yaklaşık % 10' unda endometriyum kanseri saptanmaktadır, en erken belirtisi olması nedeniyle tüm postmenopozal kanamalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Transvaginal ultrasonografi (TVUSG) endometriyal kavite morfolojisini ve endometriyal kalınlığı değerlendirmede oldukça etkili, hızlı, güvenilir, genellikle ağrısız ve göreceli olarak non invaziv sayılabilecek bir yöntemdir (73).

Bu çalışma postmenopozal vaginal kanaması olan ve asemptomatik olup endometriyal kalınlık saptanan olgularda, transvaginal ultrasonografik bulguları ve histopatolojik bulguları karşılaştırarak TVUSG'nin endometriyal patolojilerin değerlendirilmesindeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerimize Temmuz 2010- Eylül 2012 tarihleri arasındaki 27 aylık dönemde vaginal kanama şikayeti ile başvuran 100 ve rutin kontrolleri için başvuran asemptomatik 29 postmenopozal kadının, bilgisayar, dosya kayıtları ve patoloji kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapıldı. Transvaginal ultrasonografi incelemesi Logiq pro 200 serisi, yüksek rezolüsyonlu 6,5 MHz transvaginal problu bir ultrason cihazıyla yapıldı. Endometriyal kalınlık ölçümlerinde cut-off değer 5 mm olarak alındı. Endometriyum kalınlığından bağımsız olarak tüm postmenopozal kanamalı hastalar ve asemptomatik hastalarda 5 mm'nin üstü değerler ve intrakaviter koleksiyonu olan vakalar patolojik olarak değerlendirildi. Hastalar endometriyal kalınlıklarına göre gruplara ayrıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında, endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 5 mm'in altında olanlara ve 5-14,99 mm arasında olanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 15 mm'in altında olanlara göre kanser 3,043 kat (%95 CI:1,168-7,930) daha yüksek oranda saptandı.

Çalışmamızda endometriyum kalınlığı 20mm ve üzeri olan hastaların %81,3'ünde kanama semptomu mevcut olup (16 hastanın 13'ünde kanama mevcut, 3'ünde kanama yok) kanaması olan ve endometriyum kalınlığı 20mm'in üzerindeki bu hastaların %53,8'inde kanser saptanmıştır. Bu oran kanamalı ve endometriyum kalınlığı 15mm ve üzeri olan hastalar için %34,6'dır.

Endometriyum kalınlığı 5mm'in altında olan hastaların %75'inde atrofik endometriyum saptanmış olup hiç kanser vakası saptanmamıştır. Kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre endometriyal kalınlık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda aynı kalınlık grupları içerisinde kanama ile kanser ilişkisi incelendiğinde ve endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzerinde olan grupta da kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı daha yüksek olmakla birlikte, çalışmamıza göre 5-14,99 mm olan grupta kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Bizim çalışmamızda Hipertansiyon (HT) olanlarda HT olmayanlara göre kanser daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Diyabetes Mellitus (DM) olanlarda DM olmayanlara göre kanser istatistiksel olarak 3 kat daha yüksek oranda tespit edildi ($p<0,05$) (OR:3,012 %95 Cİ:1,131-8,017).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sonuç olarak, postmenopozal dönemdeki endometriyal kalınlık artışı endometriyal patolojileri düşündürecek önemli bir bulgudur. Postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastalara da ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmalı ve endometriyum TVUSG ile değerlendirilmelidir. TVUSG postmenopozal dönemdeki endometriyal patolojilerin tanısında etkin ve kabul edilebilir non invaziv bir yöntemdir ve erken tanının prognoz üzerindeki olumlu etkisi bilindiği üzere, endometriyum kanseri açısından riskli kadınların tanımlanmasında ve takibinde çok önemlidir.

TVUSG' de endometriyal kalınlık artışı saptandıysa hasta asemptomatik de olsa endometriyal biopsi için yönlendirilmelidir. Özellikle postmenopozal kanaması olan hastalarda kalın endometriyum da eşlik eden bulgu ise olası endometriyal maligniteyi ekarte etmek için endometriyal biopsi mutlaka yapılmalıdır. Bizim çalışmamızın da TVUSG'nin asemptomatik ve semptomatik postmenopozal kadınlarda rutin kanser tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi konusunda ciddi bir destek olduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT

OBJECTIVE

As a result of the increase in quality of life and life expectancy, the incidence of endometrial and ovarian cancer has increased recently in postmenopausal period. Endometrial carcinoma is the most common genital cancer in women and eighth leading cause of death due to cancers. Endometrial cancer is diagnosed in approximately 10% of patients with postmenopausal bleeding. Because bleeding is the earliest symptom, all women presenting with postmenopausal bleeding should undergo further evaluation.

Transvaginal ultrasonography (TVUSG) can reliably assess endometrial thickness and uterine cavity morphology. It's a safe, rapid, highly effective, generally painless and relatively less invasive method.

The aim of this study was to investigate the reliability of TVUSG in endometrial pathologies by comparing the ultrasonographic and histopathologic findings in symptomatic and asymptomatic (bleeding-free, with sonographically thickened endometrium) postmenopausal women.

MATERIALS AND METHODS

In this study, we retrospectively reviewed the data of 129 postmenopausal women, referred to the Department of Obstetric and Gynecology at Maltepe University Faculty of Medicine between July 2010 and September 2012. 100 of them were symptomatic and 29 of them were not. TVUSG (Logiq pro 200, with the high-frequency vaginal transducer of 6,5 MHz) was performed in all women. The cut off level was accepted as 5mm. The patients were divided in groups according to the value of endometrial thickness. All women with postmenopausal bleeding, irrespective to their endometrial thickness, and asymptomatic women with thickened endometrium of 5mm and more than 5mm, were accepted as pathologic. Dilatation and curettage was performed in these patients.

RESULTS

In our study as we divided the patients according to their endometrial thickness in 3 groups, the rate of the cancer was found significantly higher in patients with the endometrial thickness of 15mm and more, than the other two groups with the endometrial thickness of less than 5mm and 5-14,99mm ($p < 0,05$). The rate of the cancer was found statistically 3,043 times (%95 CI:1,168-7,930) higher in patients with the endometrial thickness of 15mm and more, than in patients, less than 15mm.

In our study, the symptom of bleeding was present in 81,3% of patients with the endometrial thickness of 20mm and more. Cancer was diagnosed in 53,8% of these patients. Cancer was diagnosed in 34,6% of the symptomatic patients with the endometrial thickness of 15mm and more.

Atrophic endometrium was detected in 75% of the patients with the endometrial thickness of less than 5mm and none of them were diagnosed as cancer. Endometrial thickness was found significantly higher in cancer patients than the others ($p < 0,05$).

In this study when we compared the groups with the same endometrial thickness, we found that the rate of the cancer was significantly higher in the symptomatic patients with the endometrial thickness of 5-14,99mm than the asymptomatic ones with the same thickness range.

Despite the rate of the cancer was found higher in the patients with Hypertension (HT) than in non hypertensive ones, it wasn't found statistically significant in our study ($p > 0,05$). The rate of the cancer was found statistically 3,012 times higher in patients with Diabetes Mellitus (DM) than in non diabetic ones ($p < 0,05$) (OR:3,012 %95 CI:1,131-8,017).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The increase of the endometrial thickness in postmenopausal women, is an important sign of the endometrial pathologies. The patients with postmenopausal bleeding should undergo detailed gynecological examination and TVUSG should be performed. TVUSG is an effective and non invaziv method for the diagnosis and follow up of the patients who are under the high risk of endometrial cancer.

As the endometrial thickness is found 5mm and more, endometrial biopsy is advised even if the patient is asymptomatic. Furthermore if the patient is symptomatic with a thick endometrium, to exclude the malignancy endometrial biopsy must be performed. We think that our study may be another strong support to the success of TVUSG as a screening method in both symptomatic and asymptomatic postmenopausal women.

Key Words: Postmenopausal bleeding, Transvaginal ultrasonography, Endometrial thickness, Endometrial cancer, Menopause

GİRİŞ

Günümüzde postmenopozal kadınların yaşam kalitesi ve bunun sonucu olarak yaşam sürelerinin artması nedeniyle daha çok postmenopozal dönemde görülen endometriyum ve over kanseri vakaları da artmaktadır, bu nedenle erken tanı; Hormon Replasman Tedavisi (HRT) alın veya alınmasın postmenopozal dönemdeki kadının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır.

Endometriyum kanseri kadın genital yolunun en sık görülen kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) tüm jinekolojik kanserlerin neredeyse yarısını oluşturur. Endometriyum kanseri kadınlarda tüm kanserler arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 4. en sık görülen kanserdir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 8. en sık sebebidir ve özellikle yaş arttıkça öldürücülüğü artar. Tüm kadınların %2 - 3'ü hayatları boyunca endometriyum kanserine yakalanacaktır (1). Türkiye istatistiklerine göre Türkiyede her yıl 4700 yeni endometriyum kanseri vakası görülmektedir.

Postmenopozal kanamayla başvuran hastaların yaklaşık % 10' unda endometriyal kanser saptanmaktadır; endometriyum kanserinin en erken belirtisi olması nedeniyle tüm postmenopozal kanamalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Bu değerlendirme için ilk basamak olarak kullanılan yöntem; ucuz, güvenilir ve non invaziv olduğundan transvaginal ultrasonografidir (TVUSG). Ancak neredeyse tarama metodu olarak da kabul edilen ve kullanılan (2) bu yöntemde endometriyumun hangi eşik değerinde tanı testine başvurulacağı hala jinekolojinin tartışmalı konuları arasındadır. Biz de kendi kliniğimizdeki olgulardan yola çıkarak bizim toplumumuzda eşik değer 5mm alındığında TVUSG'nin tarama yöntemi olarak rolünü tekrar gözden geçirmiş olduk.

GENEL BİLGİLER

MENOPOZ

Menopoz,ovarian aktivite kaybına bağlı olarak menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesidir ki bu, kadının hayatında ‘postmenopozal dönem’ olarak adlandırılan yeni bir dönemin başlangıç noktasıdır. Menopoz Yunanca sözcükler olan men (ay) ve pausis (kesilme) sözcüklerinden türemiştir (3).

Normal ovulatuvar siklulardan menslerin kesilmesine kadar olan ve menstrüel siklus düzensizliklerinin eşlik ettiği menopoz öncesi yıllara da perimenopozal geçiş yılları denir. Klimakterik ise yine Yunanca’dan gelen ve kadının perimenopozal geçiş yıllarından menopoza ve postmenopozal yıllarına uzanan dönemi ifade eden daha genel bir terimdir (3).

Kadınların beklenen yaşam sürelerindeki büyük artışa rağmen menopoz yaşı sabit kalmaktadır. ABD’de bir kadın menopozdan sonra günümüzde yaklaşık 30 yıl yaşamaktadır. Menopoz yaşının genetik olarak belirlendiği görülmektedir ve sosyoekonomik statü,menarş yaşı veya önceki ovulasyonların sayısından etkilenmemektedir. Overler için toksik olan faktörler daha erken yaşta menopoza sebebiyet verir. Sigara içen,kemoterapi ve pelvik ışınlamaya maruziyeti olan kadınlar daha erken yaşta, menopozu tecrübe ederler (4). Yine over cerrahisi geçirenler veya overleri bırakılmasına rağmen histerektomi geçirenler daha erken yaşta menopoza girebilirler (5).

Prematür ovaryen yetmezlik, kadınların yaklaşık %1’inde görülür ve 40 yaşından önce menopoz olarak tanımlanır. İdiyopatik olabileceği gibi toksik ajan maruziyeti,kromozomal anormallik veya otoimmün bir bozuklukla da ilişkili olabilir.

Menopoz, menstrüel siklusları düzenleyen hipotalamik ve pitüiter hormonlardaki değişikliklerle ilişkili olsa da menopoz santral bir olay değildir. Over bazında programlı hücre ölümü veya apopitoza sekonder ovaryen folikül azalması söz konusudur. Bu nedenle over pitüiter hormonlara, folikül stimüle edici hormon (FSH) , ve luteinize edici hormon’a (LH) karşı artık cevap veremez ve ovaryen östrojen ve progesteron üretimi durur. Ovaryen-hipotalamo- pitüiter aks menopoza geçiş döneminde sağlamdır ve bu nedenle de FSH seviyeleri overden gelen negatif feedback etkisi yokluğunda ve ovaryen yetmezlik sonucunda artar. Foliküler atrezi granuloza hücrelerinde östrojen ve inhibin üretiminin azalmasına yol açar. Bu da menopozun kardinal işaretlerinden biri olan FSH seviyesinde artmaya yol açar. Antimülleryan hormon (AMH) küçük ovaryen foliküller tarafından üretilir ve dolayısıyla seviyesi over rezervinin azalmasıyla birlikte düşer (6). Hala deneysel olsa da AMH ileride menopoza geçişin güvenir markerlarından biri olabilir. Stromal kompartmanların korunması nedeniyle menopoza geçişin sonrasında da overden androjen üretimi devam eder. Androjen konsantrasyonları reproduktif dönemdeki kadınlara göre menopozdaki kadınlarda daha düşüktür. Bu durum menopozdan ziyade yaşlanma ve overlerin ve adrenal bezlerin azalmış fonksiyonuna bağlıdır.

Menopozdaki kadınlar düşük seviyede de olsa dolaşan östrojene sahip olmayan devam ederler ki bu ovaryen ve adrenal androjenlerin periferik aromatzasyonuna bağıdır. Yağ dokusu aromatzasyonun majör olarak gerçekteştiği yerdir, dolayısıyla da obezite menopozun bir çok sekeline katkıda bulunur.

Menopozal geçiş dönemi artmış FSH seviyeleri, kaçırılmış mensler ve çeşitli uzunluklardaki sikluslarla ilişkili olup son menstrüel dönem ile biter. Menopoz ise retrospektif bir tanıdır ve son menstrüel dönemin 12 aylık bir amenore periyotu ile takip edilmesi olarak tanımlanır. Postmenopoz ise son menstrüel dönemi takip edendönem olarak ifade edilir (7).

Menopoz, oosit yoksunluğuna bağı kısırlıkla sonuçlanır. Overin progesteron üretiminin durmasının klinik olarak bir sonucu yokmuş gibi görölse de menopozdaki kadınlarda karşılanmamış östrojen replasman tedavisi ve sürekli endojen östrojen üretimi nedeniyle endometriyal proliferasyon, hiperplazi ve kanser riski artar.

Menopozun majör sonuçları östrojen eksikliği ile ilişkilidir. Menopozdaki kadının temel sağlık problemleri vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, osteoporoz, kardiovasküler hastalıklar, kanser, zihinsel çöküş ve seksüel problemlerdir. 1960'lerde hormon replasman tedavisi gündeme geldiğinden beri menopozal kadınların sorunlarının çözümleri için olanaklar artmıştır. Hormon çeşidi, doz ve veriliş yolu için seçenekler mevcuttur. Hormonlara ek olarak östrojen agonist-antagonistleri, santral etkili ajanlar, bifosfonatlar çözüm olarak kullanılabilecek ajanlardır.

Vazomotor Semptomlar

Vazomotor semptomlar perimenopozal kadınların %75'ini etkiler. Çoğu kadında semptomlar menopoz sonrası 1-2 yıl sürerken az bir kısmında da 10 yıl veya daha fazla sürebilir. Sıcak basmaları menopozdaki kadını doktora getiren temel sebeptir. Sıcak basmaları kadınların günlük aktivitelerini, işlerini ve uyku düzenini olumsuz etkiler. Çoğu kadın menopozal geçiş döneminde konsantrasyon zorluklarını ve duygusal labilitelerini bildirmiştir. Vazomotor semptomların tedavisi zihinsel ve duygu durum semptomlarını da düzeltmeyi içermelidir. Kadınlar yaşlandıkça tiroid hastalıkları da artmaktadır dolayısıyla vazomotor semptomlar atipikse veya tedaviye dirençli ise tiroid fonksiyon testleri de yapılmalıdır.

Sıcak basmalarının altında yatan fizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotalamusta başlayan muhtemel santral bir olay, artmış çekirdek vücut sıcaklığına, metabolik hıza ve cilt sıcaklığına yol açar ve bu reaksiyonlar bazı kadınlarda periferik vazodilatasyona ve terlemeye sebebiyet verir. Bu santral hadise noradrenerjik, serotoninerjik ve / veya dopaminerjik aktivasyonla tetiklenir. Sıcak basması sırasında bir LH yükselmesi oluşsa da bu esas sebep değildir çünkü vazomotor semptomlar pitüiter bezi alınmış kadınlarda da oluşur. Östrojen veya diğer alternatif terapilerin bu olayları nasıl modüle ettikleri tam olarak bilinmemektedir. Vazomotor semptomlar basitçe östrojen eksikliğinin değil, östrojen geri çekilmesinin bir sonucudur. Örnek olarak prematür ovaryen yetmezlikli bir kadın yüksek FSH ve düşük östrojen seviyelerine sahip olmasına rağmen östrojenlerle tedavi edildiği ve bu tedavi geri çekilmediği sürece sıcak basmaları yaşamayacaktır.

Yaşam değişikliği yaklaşımları da güvenli olarak vazomotor semptomları düşürür. Şişman ve sigara içen kadınlar normal kilolu ve içmeyen kadınlara göre çok daha ciddi vazomotor semptomlara sahip olurlar. Bu bulgular kadınları kilo vermeye ve sigarayı bırakmaya karşı cesaretlendirir (8).

Çoğu menopozdaki kadın sıcak basmalarından kurtulmak için tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine merak salmıştır. Fitoöstrojenler bitki kökenli östrojen reseptörleriyle ilişkiye girebilen östrojen agonist-antagonist gibi davranan maddelerdir. Bunların sıcak basmaları üzerinde semptomların şiddetini ve sıklığını düşürücü etkileri görülsede semptomları giderme yolları plasebo tedavi ile benzerdir. Sıklıkla önerilmesine rağmen aslında vitamin E (800İÜ/gün) plasebo-control randomize bir çalışmada da gösterildiği gibi sıcak basmalarını minimal olarak düşürür (9). Akapunkturun da çeşitli çalışmalarda vazomotor semptomları düşürdüğü saptanmıştır.

Sistemik östrojen tedavisi vazomotor semptomlar için etkili ve günümüzde bu endikasyon için FDA onaylı tek tedavidir. Standart dozlar genellikle etkili olsa da daha genç kadınlar ve yeni ooferektomili kadınlar daha yüksek dozlara ihtiyaç duymaktadır. Oral kontraseptiflerdeki östrojen ve progestinin suprafizyolojik dozları vazomotor semptomları etkili olarak tedavi eder ve siklus kontrolünü sağlar. Düşük doz östrojen tedavisi de çoğu kadınlarda sıcak basmalarını tedavi eder.

Hormonal tedavi seçenekleri

- Oral östrojenler: konjuge östrojenler, sentetik konjuge östrojenler, esterifiye östrojenler, 17beta östradiol, estrone
- Transdermal/topikal östrojenler: 17 beta östradiol bantları,17 beta östradiol transdermal jel, sprej, topikal emülsiyon
- Vajinal östrojenler: vajinal kremler,17 beta östradiol, konjuge östrojenler
- Vajinal halkalar: 17 beta östradiol, östradiol asetat
- Vajinal tabletler: östradiol hemihidrat
- Oral tb progestinler: medroksiprogesteron asetat, noretindron, noretindron asetat, megestrol asetat
- Oral kapsül progestinler: mikronize progesteron
- Intrauterin sistem: levonorgestrel IUS
- Vajinal progesteron jel: progesteron
- Östrojen-progesteron kombinasyon ürünler: oral devamlı siklik rejim: konjuge östrojenler + medroksiprogesteron asetat(ilk 14 gün östrojen 15-28 . günler progesteron)

Östrojen-progesteron kombinasyon ürünler: oral devamlı kombine rejim: konjuge östrojen+ medroksiprogesteron asetat, etinil östradiol+ noretindron asetat, 17 beta östradiol+ noretindron asetat, 17 beta östradiol + drospirenon

Östrojen-progesteron kombinasyon ürünler: oral aralıklı kombine rejim: 17 beta östradiol + norgestimat

Transdermal devamlı kombine rejimler: 17 beta östradiol+ noretindron asetat, 17 beta östradiol + levonorgestrel

Düşük doz östrojen tedavisi de etkili bir şekilde sıcak basmalarını tedavi eder. Düşük doz esterifiye ve konjuge östrojenler (0.3 mg günlük), oral östradiol (0.5 mg günlük) ve transdermal östradiol (0.025 ve 0.014 mg haftalık) sıklıkla etkilidir ve minimal yan etkilere ve endometriyal stimülasyona sahiptir (10).

Progestin tedavisi eğer kadın histerektomili değilse mutlaka verilmelidir. Bilinen riskler nedeniyle hormon replasman tedavisi en kısa süre için, en düşük etkin dozda kullanılmalıdır. Östrojen tedavisi dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmeli aniden kesilmemelidir.

Östrojenin kontraendike olduğu kadınlarda progestin terapi de diğer bir seçenektir. Medroksiprogesteron asetat (20mg/ gün) ve megestrol asetat (20mg/ gün) oldukça etkilidir (11). Santral noradrenerjik etkiyi azaltan ajanlar da örneğin klonidin gibi sıcak basmalarını azaltır. Ancak ortostatik hipotansiyon ve sersemlik gibi yan etkileri mevcuttur. Selektif serotonin veya serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri de FDA tarafından bu amaç için onayları olmasa da sıcak basmalarını engellemede etkilidirler.

Gabapentin (Neurontin) nöbetlerin tedavisi için onaylı bir gama bütirik asit analogudur. Çeşitli randomize çift kör çalışmalarda gösterildiği gibi sıcak basmalarının sıklığı ve şiddetini azaltmada plasebodan çok daha etkindir (12).

Ürogenital Atrofi

Ürogenital atrofi, kadının hayat kalitesini oldukça düşüren vaginal kuruluk, kaşıntı, dispareni, dizüri ve ani idrar yapma hissi gibi sonuçlar doğurur. Bu sorunlar menopozal kadınlarda tedaviye oldukça iyi yanıt verir(13). Sistemik östrojen tedavisi vaginal kuruluk, dispareni ve ilişkili semptomların tedavisinde oldukça etkilidir. Düşük doz östrojenin vazomotor semptomlar yoksa vaginal olarak uygulanması sistemik tedaviye kıyasla oldukça güvenlidir. Düşük doz östrojen içeren krem (premarin 0.5g) haftada bir veya ikikullanıldığında etkilidir (14). Östradiol içeren vaginal tablet (vagifem 10 mikrogram) haftada iki uygulama ile kreme oranla çok daha kolay bir kullanıma olanak verir. Östrojen içeren vaginal halka (estring 7.5 mikrogram/gün) da yine düşük doz östradiol salgılayan ve 3 ayda bir kullanılan formdur (15).

Çalışmalar, vaginal tablet ve halkaların 1 yıla yakın kullanımlarının endometriyum için güvenli olduğunu göstermiştir ancak düşük doz vaginal östrojen tedavisinin sonuçları için uzun dönem çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle vaginal östrojen tedavisi alan kadınlar vaginal kanamanın bildirilmesi konusunda ve düzenli bir değerlendirmenin yapılması hususunda uyarılmalıdır.

Uzun etkili haftada iki üç kez kullanılan vaginal nemlendiriciler de urogenital atrofi semptomlarının tedavisinde etkili alternatif yöntemlerdir. Yine non hormonal vaginal lubrikanlar da ilişki sırasında rahatlık sağlarlar.

Vaginal östrojen tedavisi, sık idrara gitme ve ani işeme hissi gibi üriner semptomların azalmasında ve postmenopozal kadınlardaki tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının

gelişme olasılığının düşürülmesinde etkili olarak görünmektedir (16). Östrojen tedavisinin üriner inkontinans üzerine olan etkisi net değildir.

Osteoporoz

Osteoporoz Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini olarak 30 milyon kadını, diğer bir ifadeyle yaşı 50'nin üzerinde olan kadınların yaklaşık olarak %55'ini etkilemektedir (17). Tedavi kararı alınırken kadının osteoporoz yönünden risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek riskli kadınlar için kemik mineral yoğunluğu taraması düşünülmelidir.

Osteoporozun modifiye edilemeyen risk faktörleri: yaş, beyaz ırk, asyalı olmak, erken menopoz, geçirilmiş kırıklar, ailede osteoporoz öyküsü, vücut iskelet yapısının minyon olması

Modifiye edilebilen risk faktörleri: yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, sigara kullanımı, düşük vücut ağırlığı, aşırı alkol kullanımı, sedanter yaşam.

Osteoporozu neden olan tıbbi sorunlar; hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığı, aşırı egzersiz veya yeme bozukluklarına sekonder reproduktif yıllarda anovulasyon, sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren hastalıklar.

Kemik mineral dansitesi (KMD) kırık riskini belirlemede, osteoporozu saptamada, tedaviden fayda görebilecek kadınları saptamada kullanılır. Dual x-ışını abzorpsiyometre (DXA) omurga ve kalçanın KMD değerlendirmesinde temel tekniktir.

KMD T skoru olarak ifade edilir ki bu T skoru; sağlıklı genç bir kadının ortalamasından standart sapmaların sayısıdır. -1'in üzeri normal, -1 ile -2.5 arası düşük kemik kütlesi (kemik mineral kaybı) ve -2.5'un altı ise osteoporoz ile uyumludur. KMD'nin DXA ile değerlendirilmesi 65 yaş ve üzeri tüm kadınlarda risk faktörlerinden bağımsız olarak, daha küçük postmenopozal kadınlarda bir veya daha fazla risk faktörü eşliğinde (beyaz olmak ve postmenopozal olmak hariç) önerilir (18).

Osteoporozun tedavi ve önlenmesinde yoksun olan kadınlarda diyetle kalsiyum ve D vitamini eklenmesi oldukça önemli bir basamaktır. Günlük 1000-1500mg kalsiyum, 400-800IU D vitamini alımı önerilir. Sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz diğer faydalarının yanında osteoporoz riskini de belirgin azaltmaktadır. FRAX, kırılma riski online değerlendirme aracıdır ve bir kadının 10 yıllık osteoporotik kırık olasılığını bildirir (19).

Kemik kaybını azaltan anti-rezortif ajanlar, yeni kemik oluşumunu uyaran anabolik ilaçlar tedavi seçenekleridir.

Hormon replasman tedavisi osteoporozu etkili bir şekilde önler ve tedavi eder. Östrojen tedavisinin menopozdan hemen sonra başladığı ve uzun dönem kullanıldığı gözlem çalışmalarında osteoporozu bağlı kırıkları %50 azalttığı saptanmıştır (20). Kalsiyum ve D vitamini ile kombinlendiğinde çok düşük doz östrojen tedavisinin bile (konjuge östrojen 0.3mg/gün; transdermal östradiol 0.014mg/gün) KMD'de plaseboya kıyasla anlamlı artış sağlamaktadır (21).

Bifosfonatlar; alendronat (fosamax, haftalık 35 veya 70mg oral), risedronat (actonel, haftalık 35mg veya aylık 150mg oral), ibandronat (bonviva aylık 150mg oral veya 3 ayda bir 3mg i.v.), zoledronik asit (zometa, yıllık 5mg i.v.) özellikle kemik rezorpsiyonunu engeller ve hem önlemede hem de tedavide etkilidir (22).

Östrojen agonist-antagonisti raloksifen(evista, 60mg/gün oral) düşük kemik yoğunluklu ve osteoporotik kadınlarda vertebral kırıkları önler ancak non-vertebral kırık riskini azaltmaz (23). Raloksifen meme ve endometriyumu uyarmadan kemik ve yağ doku üzerinde östrojen tipi etki yapar. Kalsitonin nazal sprey (miacalcin, 200IU /gün intranazal) oturmuş osteoporozun tedavisi için onaylı bir diğer tedavidir. Diğer tedavilerin aksine paratiroid hormon (human rekombinant PTH; teripatide, forteo, 20 mikrogram/gün subkutan) yeni kemik oluşumunu uyarır ki bu da vertebral ve non-vertebral kırıkları anlamlı olarak azaltır (24).

Son dönemde kabul gören bir diğer tedavi modalitesi de denosumab (parolia 60mg) ; bir çeşit monoklonal antikordur ki, nükleer faktör –kB ligandının reseptör aktivatörüne bağlanır. 36 ay süre ile yılda 2 kez subkutan uygulandığında vertebra ve kalça kırığı riskini azaltır (25).

Kardiovasküler hastalık

Kardiovasküler hastalık (KVH) kadınların başta gelen ölüm sebebi olup mortalitenin %45'ine neden olur. Modifiye edilemeyen risk faktörleri; aile öyküsü ve yaştır. Modifiye edilebilenler ise; sedanter yaşam, obezite, sigara kullanımınıdır. KVH'ya yatkınlık kazandıran hastalıklar: Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Hiperlipidemi (HL)'dir.

Epidemiyolojik çalışmaların da gösterdiği gibi, Hormon Replasman Tedavisi (HRT) kullanan kadınlarda koroner kalp hastalıkları %50 azalır. (26) Bu azalma HRT'nin damar duvarı ve lipid seviyelerine olan yararlı etkilerine sekonderdir (27).

WHI'nın (Kadın Sağlığı Girişimleri) kombine hormon tedavisiyle plaseboyu kıyasladığı çalışmada hormon tedavisinin sağlıklı kadınlarda kalp hastalıklarını önlemediği bunun yerine daha yaşlı kadınlarda kardiovasküler olayların riskini arttırdığı gösterilmiştir (28).Ortalama 5 yıllık takip sonunda koroner kalp hastalığı riski 1.3, meme kanseri riski 1.3, stroke riski 1.4, pulmoner emboli riski 2.1 kat artmış, kalça kırığı riski 0.7, kolorektal kanser riski 0.6 kat azalmıştır. Mutlak risk 10.000 kadın-yıl için hormon tedavisi ile fazla değildir. 7 tane daha kardiovasküler olay, 8 tane daha meme kanseri, 8 tane daha stroke, 8 tane daha pulmoner emboli demektir. Yine ayrıca 6 tane daha az kolorektal kanseri ve 5 tane daha az kalça kırığı demektir.

Yaklaşık 11000 histerektomize kadın WHI'nın çalışmasına alındı ve tek başına östrojen tedavisi ile plasebo kıyaslandı. 7 yıllık takipte tek başına östrojen kullananlarda koroner kalp hastalıkları, meme kanseri ve kolorektal kanser de artmış risk saptanmadı. Yine 10.000 kadın-yıl için 12 adet daha fazla stroke, 6 adet daha derin ven trombozu, 6 tane daha az kalça kırığı gelişimisz konusudur.

Meme Kanseri

Meme kanseri kadında en sık görülen kanser olması ve kanser nedeniyle ölümlerin ikinci en sık sebebi olması nedeniyle postmenopozal kadın için son derece önemli bir konudur (29). İnvaziv meme kanseri için ABD’de bir kadının yaşam boyu riski %12’dir. Bu nedenle bu riski düşüren veya yükselten her türlü tedavinin kadın hayatı üzerinde ciddi bir etkisi vardır. Meme kanseri risk faktörleri: yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz, epitelyal atipi veya kanser dahil geçirilmiş meme hastalığı öyküsünü kapsar. Bilateral ooforektomili ve 30 yaşından önce term gebelik sahibi olmuş kadınlarda risk azalmıştır. Risk faktörlerinin çoğu, uzamış östrojen maruziyetinin meme kanseri riskini arttırdığı ile ilişkilidir.

Gözlemsel çalışmalar da uzun süreli, genellikle 5 yılın üzerinde hormon tedavisi artmış meme kanseri riskine neden olur. (rölatif risk (RR) : 1.3) (30). Çok sayıda çalışmada da meme kanseri riski sadece östrojen kullananlarda östrojen ve progestin kullananlara göre daha düşüktür (31). WHI’nın randomize kontrollü çalışmasına göre 5 yıllık hormon tedavisi kullanımıyla invaziv meme kanseri riski anlamlı olarak artar (28). Yine aynı çalışmaya göre histerektomize kadınlarda 7 yıllık tek başına östrojen kullanımıyla meme kanseri riski artmaz (32).

Östrojen agonist-antagonist tamoksifen (Nolvadex 20mg/gün oral) östrojen reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılır. Hem tamoksifen hem de raloksifen meme kanseri riskini yüksek riskli kadınlarda % 50 oranında azaltır ve bu endikasyon için onaylıdır (33). Bununla birlikte venöz tromboemboli riski tamoksifen ve raloksifen kullanımı ile hormon replasman tedavisine benzer olarak yaklaşık 3 kat artar. Tamoksifen endometriyum üzerine agonist etki yaparak endometriyal polip, hiperplazi ve kanser riskini artırırken raloksifen ile endometriyum üzerine herhangi bir uyarım olmaz. 50 yaş üzeri kadınlarda yıllık mamografi taraması yapmak meme kanseri mortalitesini düşürür. Kadınların ayda bir kendi kendilerini muayene etmeleri önerilir.

Alzheimer Hastalığı

Demansın en sık görülen formudur. ABD’de yakalanmış kişi sayısı 5 milyondan fazladır ve yıllık harcanan tutar 183 milyar dolardır. Çok sayıda küçük çaplı çalışma hormon tedavisinin riski azalttığını önesürse de, hafif-orta şiddette Alzheimer hastalığı olan bir grup kadınla yapılan çalışmada 1 yıllık östrojen tedavisinin hastalığın progresyonunu yavaşlatmadığı veya bilinci iyileştirmediği gösterilmiştir.

Hormon Tedavisi Kullanımı

Hormon replasman tedavisi etkili en düşük dozda ve amacına ulaşan en kısa süre için kullanılmalıdır (34-35). Sürekli hormon tedavisine olan ihtiyaç en azından her yıl yeniden değerlendirilmelidir. Karşılanmamış östrojen kullanımı artmış endometriyal hiperplazi ve kanser riski ile ilişkilidir. O nedenle uterusu olan kadınlarda östrojen- progestin kombinasyon tedavisi önerilir. Tedavi östrojenin günlük progestinin ise son 14 gün şeklinde kullanıldığı yol dışında östrojen günlük, progestin ise daha düşük dozda olmak kaydı ile yine günlük

uygulanabileceği şekilde de olabilir. Sürekli kombine tedavinin kullanıldığı kadınların çoğunda 1 yıl içinde amenore gelişir.

Progestin içeren IUS'ler ((intrauterin) rahim içi sistem) kontrasepsiyon amaçlı onay almış olsalar da östrojen tehdidi altındaki postmenopozal kadınlarda da onaylı olmasa da endometriyal koruma sağlar (36).

Estradiolün patch, sprey, jel gibi transdermal kullanımı bazı kadınlar tarafından tercih edilir. Karaciğerden ilk geçiş etkisi önlenerek, özellikle tiroid replasman tedavisi altında olanlarda ve düşük libidolu kadınlarda, oral östrojenlerin, yağlar ve pıhtılaşma föktörleri üzerine olan yararlı etkileri ortaya çıkar (37). Oral veriliş yolunun aksine transdermal yol ile östradiol venöz tromboembolik olayların ve safra kesesi hastalıklarının riskini arttırmaz. Tabi ki venöz tromboembolik olaylar ve aktif karaciğer ve safra kesesi hastalıkları için zaten yüksek riskli olan kadınlarda kontraendikedir.

Hormon replasman tedavisi için kontraendike olan durumlar: bilinen veya şüpheli meme veya endometriyum kanseri, tanı koyulmamış anormal genital kanama, kardiovasküler hastalıklar (koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, tromboembolik bozukluklar), aktif karaciğer ve safra kesesi hastalıklarıdır. Rölatif kontraendikasyonlar ise yukarıda sayılan durumlar için yüksek riskli olmaktır. Tedaviye başlamadan önce hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır.

Seksüel disfonksiyon

Cinsel yaşamda problemler ABD'deki kadınların %40'ında bildirilmiştir (38). Etiyoloji genellikle multifaktöryel olup depresyon, anksiyete, stres, yorgunluk, kötü öykü, ilaçlar, endometriozis, atrofik vaginit gibi durumları içerir. Menopozal geçiş döneminin cinsel yaşama etkisini araştıran 3000 perimenopozal kadının 6 yıl izlendiği prospektif bir çalışmaya göre cinsel ilişki sırasında ağrı artmakta, cinsel istek azalmakta ama cinsel uyarılım veya tatmin değişmemektedir (39).

Östrojen tedavisi vaginal kuruluk ve disparoni tedavisi için oldukça etkilidir. 285 cinsel aktif postmenopozal kadında kombine oral ve vaginal östrojen tedavisi ile plasebonun kıyaslandığı randomize çift kör bir çalışma göstermiştir ki östrojen tedavisi plaseboya kıyasla disparoniyi belirgin azaltıp, kadınlarda cinsel istek ve tatmin açısından anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (40).

POSTMENOPOZAL KADININDEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde postmenopozal kadınların yaşam kalitesi ve bunun sonucu olarak yaşam sürelerinin artması nedeniyle postmenopozal kadınlara yapılacak sağlık harcamaları da giderek artacaktır.

Daha uzun yaşam süreleri nedeniyle daha çok postmenopozal dönemde görülen endometriyum ve over kanseri vakaları da artmaktadır, bu nedenle erken tanı ve HRT alınması veya alması postmenopozal dönemdeki kadının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır.

Hastanın anamnezi dikkatlice alınıp tüm risk faktörleri ortaya çıkarılmalı, mevcut hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Ardından sistemik ve jinekolojik muayene yapılmalıdır ve smear alınmalıdır.

Postmenopozal kadının meme muayenesinin de yapılması oldukça önemlidir. Yıllık mamografi ve meme ultrasonografisinin (USG) yapılması yine yıllık olarak gaitada gizli kan bakılması ve gerektiğinde kolonoskopinin yapılması gerekmektedir. Postmenopozal kadının osteoporoz yönünden de değerlendirilmesi ve yıllık kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi koruyucu hekimlik açısından oldukça önem arz eder.

Postmenopozal kadının rutin kontrollerinde ayrıca kan sayımı, tam idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), lipid profili (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) bakılmalıdır. Tiroid hastalıkları açısından TSH istenmelidir.

POSTMENOPOZAL DÖNEMDE TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİNİN ÖNEMİ

Ultrasonografi (USG) yüksek frekanslı ses dalgalarının, anatomik yapılardan yansmasıyla görüntü oluşumudur. Ultrasonografi basit, ağrısız ve radyasyon aktivitesi olmayan noninvaziv bir yöntemdir. Ultrases dalgalarının (ultrasound= ses ötesi dalgaları) frekansı 16.000 HZ'den (16kHz) daha fazladır dolayısıyla duyulamaz. Ultrasonografinin geçmişi 1880'li yıllara dayanır. Bu yıllarda Fransız Curie kardeşler belli kristallerin, elektrik akımının etkisi ile boyutlarını değiştirerek ses dalgaları gönderip mekanik basınç yarattıklarını bulmuşlar. 'piezo-elektrik' olarak adlandırılan bu fenomen ultrasonografinin temelini yaratmıştır (41).

USG tıpta ilk olarak Dussik tarafından 1942'de intrakranial yapıların görüntülenmesi için kullanılmış ancak başarılı olunamamıştır. Ian Donald ve arkadaşları USG'yi ilk kez jinekoloji ve obstetrikte 1958'de kullanmışlardır. USG'de görüntü kalitesini ses frekansı etkiler. Ses frekansı arttıkça görüntü netleşir. Başlarda kullanılan A mod'da (Amplitüd- tekniğinde) yansıyan ses dalgaları osiloskopta, yansıyan ses dalgalarına paralel olarak yatay düzleme dik yükseklikler şeklinde görüntülenir. Daha sonradan bulunan B mod'da ise yansıyan ses dalgaları yatay düzeyde parlak noktalar olarak görüntü verir. Hareketleri görüntülemek için kullanılan M- Mod'da ise B- Mod'da yatay düzlemde parlak noktalar olarak görülen noktalar sürekli aşağıdan yukarıya hareket ettirilir. Bu teknik kalpteki dinamik değişiklikleri değerlendirmeye yarar. Günümüzdeki USG'nin temel özellikleri B- Mod'a dayanır. B- Mod'da anatomik yapılar iki boyutlu kesitler şeklinde görüntülenir. En büyük gelişme 'Real Time'(gerçek zaman) görüntüleme tekniğinin bulunması ile gerçekleşmiştir. Resim sayısı saniyede 15-50 arasında değişmektedir. Böylece hızlı hareket eden yapılar net bir şekilde görüntülenebilir. Bu sayede fetus hareketli iken de değerlendirilebilir (41). Doppler tekniğinde ise hareket eden yüzeylerden yansıyan ses dalgalarının frekansı değiştirilerek bir hoparlör ile duyulabilir hale getirilmiştir. B- Mod ile birleştirilen Doppler tekniği kimi dokulardaki kan akımlarını ölçmek için kullanılır. Proba yaklaşan ve uzaklaşan akımları renkli olarak değerlendiren 'renkli doppler' yöntemi ise obstetrik ve jinekolojide özellikle over patolojilerinin erken tanısında kullanılmaktadır. Bu teknikte kan akımlarının oluşturduğu dalga formunun değerlendirilmesi için 3 temel kavram vardır (41).

Damardan belli bir hızla geçen kan sistolde maksimal seviyede (A) ve diastolde ise damar direncine göre değişen (direnç yüksekse amplitüd düşük, direnç az ise amplitüd yüksek) düzeyde artar (B). Buna göre: Pulsatilite indeksi= $P\dot{I} = (A-B) / \text{ortalama}$, Rezistans indeksi (Pourcelot indeksi)= $R\dot{I} = (A-B) / A$ ve sistolik/ diastolik oranı = $A/B = S/D$ değerlendirmede kullanılır.

Benign ve malign tümörlerin damar yapısı farklıdır. Tümör nedeniyle oluşan vasküler değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar ve tümör damarlarındaki akım yüksektir. Rezistans indeksi ve Pulsatilite indeksi ise düşük olur. Yapılan çalışmalara göre tümörde saptanan kan akımının $R\dot{I}$ 'nin 0.4 ve $P\dot{I}$ 'nin 1'den küçük olması durumunda malignite riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak metabolik aktif benign tümörlerde ve hızlı büyüyen benign tümörlerde, inflamatuvar kitlelerde ve ovülasyona yakın dönemlerde $R\dot{I}$ ve $P\dot{I}$ 'nin düşük çıkabileceği akılda tutulmalıdır (41).

Abdominal proba yapılan usg için mesanenin dolu olması gerekirken transvaginal ultrasonografide (TVUSG) böyle bir şart yoktur. Kullanılan problemlerin frekansı yüksektir (5-10MHz). Vaginal sonografide prob incelenecek organın yakınına yerleştirildiği için görüntü çok daha iyi ve incelenen pelvik organların anatomi ve patolojilerinde rezolüsyon artmıştır durumdadır. Bu durum şişman kadınlarda ve retrofleks uterusu olanlarda önemlidir.

Transvaginal ultrasonografinin dezavantajı azdır. Transduser hareketleri kısıtlı olabilir. Büyük adneksiyal kitlelerin transvajinal olarak değerlendirilmeleri zor olabilir ve transabdominal ultrason gerekebilir. TVUSG için üç tür manevra yapılabilir: Sagittal görüntüleme için prob vajinaya dayanarak, üst vagina içinde hareketlerle, probu transvers yerleştirerek değişik aksiyal ve koronal düzeylerde ve probun uygulama derinliğini değiştirerek, fundustan servikse en uygun görüntüleme şekli elde edilir.

TVUSG, uterus ve overlerin detaylı görüntülenmesini sağlar ancak pelvik muayene bulgularıyla ultrason bulgularının birleştirilmesi doğru olmalıdır. Problemler sıklıkla curved linear array şeklinde düzenlenmiştir.

TVUSG'ye başlamadan önce hastaya yöntemi anlatmak, oluşabilecek endişeleri gidermek gerekir ve hastanın mahremiyetine saygı gösterilmeli, üzeri örtülmeli ayrıca her zaman bir yardımcı bulundurulmalıdır. Hasta litotomi pozisyonuna alınır.

Transduser bir prob kılıfı veya kondomla giydirilmeden önce yaklaşık 5 ml jel konmalı ve tekrar jel sürülerek vajina içine uygulanmalıdır. Transduser longitudinal veya sagittal düzlemde uygulandığında, uterusun uzun eksenini orta hattın hafif açılmasıyla tespit edilebilir. Daha sonra da transduser overleri tespit etmek için sagittal düzlemde sağa veya sola açılır.

TVUSG kullanımını jinekolojide tam anlamıyla bir çığır açmıştır. Palpe edemediğimizi görmemizden başka palpe edemediğimizi de görmemizi sağlamaktadır. Bu durum hastanın tedavi yönetimini kişiselleştirmeye olanak vermiş hatta yeni yönetim stratejilerinin gelişimini de sağlamıştır. Buna, bazı ektopik gebeliklere ve adneksiyal kitlelere ekspektan tedavi uygulanması örnek gösterilebilir. Bununla birlikte kadında semptom vermeyen bazı bulguların insidental olarak saptanmasına neden olmuştur (42). İnsidental bulgular arasında en sık olanlar; adneksiyal kitleler, endometriyal polipler ve postmenopozal kadınlarda saptanan anormal kalınlıktaki endometriyumdur (43). Bazen insidental bulgular zararlı bile olabilir. En basitinden gereksiz bir endişeye yol açabilir. Buna ek olarak gereksiz takipler ve ilişkili riskler nedeniyle gerekli olmayan cerrahi girişimlere de sebep olabilir (44).

Jinekolojik USG endikasyonları

- Erken gebelikte kanama veya ağrı,
- Pelvik kitle palpe edilmesi veya şüphesi,
- Uterin kavitede rahim içi araç varlığının tesbiti,
- Tıbbi tahliye yapılmadan önce gestasyonel yaşın belirlenmesi,
- Postmenopozal kanama,

- Menopoz öncesi kadınlarda kanama bozukluklarında organik sebep şüphesi (submüköz myom, endometriyal polip gibi...),
- Pelviste tekrarlayan jinekolojik kanser şüphesi,
- Uterin malformasyon şüphesi

Postmenopozal dönemde endometriumun ince ve atrofik olması sebebiyle overlerin de görüntülenmesi zordur. Bimanuel pelvik muayenede ele gelen kitle saptanmazsa overler ultrason ile görüntülenemezse de overlere ait ciddi bir patoloji olmadığı düşünülebilir. Overler görüntülenemediğinde Doppler ile overe ait kan akımı incelenebilir (45). Douglasta az miktarda serbest sıvının bir önemi olmayabilir ancak fazla miktarda serbest sıvı olduğunda bu sıvı, bir ovarian patolojiye veya jinekolojik olmayan bir hastalığa bağlı olabilir. Overler ve uterus normalse diğer asit yapan nedenler araştırılmalıdır.

Kurjak ve Kupesic, postmenopozal dönemde uterin arter RI' nin arttığını saptamıştır. Postmenopozal ilk 5 yılda overe ait RI yaklaşık 0,94, daha ileri dönemde diastolik akım kaybına bağlı olarak RI 1.0 ölçülmektedir (46).

Postmenopozal kadında ovaryen hormonlarda azalma sonucu, endometriyum atrofik olur ve kalınlık $2,3\pm 1,8$ mm olarak ölçülür (45). Postmenopozal kadında endometriyum TVUSG'de myometriuma bitişiktir ve usg bulguları endometriyumun erken foliküler fazı gibidir (47). Granberg ve arkadaşları histolojik sonuca göre atrofik endometriyuma sahip postmenopozal hastaların % 10 'unda endometriyumu görüntülemeyi başaramamıştır (48). Postmenopozal dönemde, endometriyumun etrafındaki zayıf ekojeniteki myometrial zon olan subendometriyal halo çoğunlukla yoktur (49).

Postmenopozal kadında endometriyum kalınlığı ölçümü

TVUSG'de uterus longitudinal kesitte görüntülenir ve endometriyum en kalın yerinden ölçülür (double layer). Eğer kavite içinde sıvı koleksiyonu mevcutsa, kolleksiyona ait kalınlık total kalınlıktan çıkartılır (47). Postmenopozal endometriyal kalınlık 2-4 mm arasında olup, sadece östrojen tedavisi alan kadınlarda, hormon replasman tedavisi almayan kadınlara göre endometriyal kalınlık daha fazla saptanmıştır (50).

Postmenopozal kadınlarda overler östrojen yerine androjen üretirler ve androjenler adrenal bezden üretilenlerle birlikte periferik yağ dokusunda östrojene çevirilir. Östrojen üretimi endometriyal kalınlığı artırabilir, hiperplaziye ve hatta neoplazma neden olabilir. Asemptomatik postmenopozal kadında, 5 mm üstündeki endometriyal kalınlık yakalandığında endometriyal hiperplazi ve kanser riski nedeniyle biyopsi alınmalıdır.

POSTMENOPOZAL KANAMA NEDENLERİ

Postmenopozal kanama son adet tarihi üzerinden 12 ay veya daha fazla zaman sonra gelişen kanamadır ve jinekolojik nedenli doktora başvuruların %5'ini oluşturur (51). Dahası jinekolojik operasyonların %25'i anormal uterin kanamayı içerir (51). Postmenopozal kanama az miktarda veya gelip geçici de olsa ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Sebepler genital olmayan, genital, uterus dışı veya uterusu ait olabilir (52).

Postmenopozal vaginal kanama nedenleri (53)

- Sistemik nedenler
- Östrojen, östrojen + progesteron replasmanı
- Koagülasyon bozuklukları (Trombositopeni, lösemi..)
- Hipotiroidi
- Karaciğer hastalıkları

Uterus kaynaklı nedenler

- Endometriyal atrofi
- Östrojen replasman tedavisi
- Endometriyal polipler
- Endometriyal hiperplazi
- Endometriyal kanser

Serviks kaynaklı nedenler

- Servikal kanser
- Servikal erozyon
- Servisit
- Kondilom
- Servikal polip

Vaginal nedenler

- Adenosis
- Atrofik değişimler
- Vaginal karsinom
- Yabancı cisim (condom, pessier, tampon)
- Vaginal enfeksiyonlar
- Laserasyonlar (koital, travma)

Vulvar veya ekstragenital nedenler

Vulvar atrofi, neoplazi, varis, travma, kondilom

En sık kanama sebepleri: Endometriyal atrofi, endometriyal polipler, östrojen replasman tedavisi, hiperplaziler ve kanserlerdir.

Postmenopozal kanama nedenleri - Sıklık(%) (54)

- Eksojen östrojenler –% 30
- Atrofik endometrit/ vaginit– % 30
- Endometriyal kanser – % 15
- Endometriyal veya servikal polipler – % 10
- Endometriyal hiperplazi – % 5
- Çeşitli sebepler (örneğin servikal kanser, uterin sarkomlar, travma) – % 10

POSTMENOPOZAL KANAMALARDA UTERUSKAYNAKLI NEDENLER VE UTERUS KAYNAKLI KANAMALARIN YÜZDELERİ

- Endometriyal atrofi: %60-80 ,
- Östrojen replasman tedavisi: % 15-25
- Endometriyal polipler: %2-12
- Endometriyal hiperplazi: %5-10
- Endometriyal kanser: % 10

1) Endometriyal atrofi:

Endometriyal atrofi; postmenopozal kanamanın en sık nedenlerinden biridir, kanamaların %30'undan, uterusu ait kanamaların ise %60 - 80'inden sorumludur.Reproduktif dönemde endometriyumun yüzeyi tek kat kolumnar hücreler ile örtülüdür. Endometriyum iki tabaka şeklinde görülür. Bazalis ve fonksiyonalis tabakaları. Ovaryen hormonların etkisi altında dinamik değişimlerde olan fonksiyonalis tabakasının menopozla beraber aktivitesini yitirmesi ile bazalis tabakası açıkta kalır.

Postmenopozal dönemde endometriyum tek kat küboidal hücreler içeren ince bir kapsül şeklindedir veburaya açılan spiral arterioller dış etkilere karşı daha korunmasızdır. Buna bağlı olarak menopozal dönemde atrofik değişimlerden dolayı kanamalar olabilmektedir (55). Endometriyal biopsi sonucu çoğunlukla yetersiz doku şeklindedir ve biopsi sonrası genellikle kanama devam etmez. Histeroskopide endometriyum düz ve soluk renkte görülür. Atrofik endometrit ve vaginitli hastalarda kanama dışında disparoni ve yanma hissi eşlik edebilir. Tedavide oral veya topikal östrojen uygulaması yapılır. Östrojenli kremler 3 hafta boyunca her gece lokal olarak uygulanır ve 1 hafta ara verilir, şikayetler kaybolana dek bir kaç ay tedavi sürdürülebilir (56).

2) Östrojen replasman tedavisi:

Menopoz döneminde vaginal kuruluk, sıcak basmaları, osteoporoz, artmış kardiovasküler problemlerin riski gibi birçok sıkıntı kadınları beklemektedir. Endojen östrojen eksikliğinin yarattığı bu sorunlar östrojen replasmanı ile tedavi edilebilirliğine rağmen postmenopozal kadınların %20'den azı östrojen replasman tedavisi kullanmaktadır (57). Östrojen replasman tedavisinin faydaları risklerinden daha ağır basmaktadır. Östrojen replasman tedavisi sırasında vaginal kanama sık görülür. Günlük östrojen ve siklik progesteron kullanımı kadınlarda siklik kanamalar yapar. O nedenle de günlük östrojen ve progesteron kullanımı önerilir. Bu şekilde sıklıkla amenore gelişir. Yine de kontinü tedavi alan kadınların %40'ında ilk 6 ay kırılma kanamaları olabilir. Geçmişte kullanılan sadece östrojen tedavisine bağıliendometriyum kanseri riskinin 4-7 kat arttığını gösteren çalışmalar vardır. Günümüzde beraberinde progesteron kullanımı bu sorunu birçok hasta için çözmüştür. Ancak progesteron kullanan kadınlarda da endometriyal kanserleşebileceği akılda tutulmalı ve düzensiz vaginal kanaması olan bütün kadınlar mutlaka değerlendirilmelidir.

3) Endometriyal ve servikal polipler:

Servikal polipler ektoserviksten orijin alan fokal hiperplazilerdir. Malign yönde değişimler %1'inden azında gerçekleşir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber kronik servisit ile ilişkili olabilir. Premenopozal yaşlarda daha sık olmakla birlikte postmenopozal dönemde de görülebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak postkoital kanama, ara kanama veya postmenopozal kanamalara neden olabilir. Endoservikal polipler ektoservikal olanlardan daha sıktır. Tedavisi sıklıkla döndürerek kökünden çıkarmadır. (evülsiyon) Bu yolla tüm polip çıkarılmadığında dilatasyon ve küretaj (D&C) gerekebilir (56).

Endometriyal polipler östrojen sensitif ve sıkça karşılaşılan intrakaviter patolojilerden olup çoğunlukla perimenopozal dönemde görülürler. Menopoz sonrası insidansı düşer. Gross olarak sferik veya silindirik olup sesil veya pediküle olabilirler. Polipler tek veya multiple olabilirler ve 1-2 mm'den tüm kaviteyi doldurabilecek kadar farklı boyutlarda olabilirler. Postmortem çalışmalara göre yaklaşık olarak tüm uteruslar içerisinde %10 oranında polipler saptanmıştır (58). Özellikle polibin tabanından olmak üzere karsinom ve sarkom gibi malignitelere dönüşebilirler. Yarattıkları postmenopozal kanama hafiftir ancak bazen polipte infarkt gelişirse kanamanın yanında kramp tarzında ağrılara da neden olabilirler. Tanı histeroskopi ile koyulur, usg sadece büyük olanları yakalar. Tedavisi histeroskopi sırasında rezektoskop ile çıkarılmasıdır. Mutlaka histopatolojik incelemeye gönderilmelidir (56).

4) Endometriyal hiperplaziler:

Endometriyal hiperplaziler abartılı fizyolojik değişikliklerden, karsinoma in situ'ya kadar değişen spektrumda endometriyal glandlar ve stromanın morfolojik ve biyolojik değişiklikleridir. Klinik olarak anlamlı hiperplazilerin altında karşılanmamış östrojen uyarısı yatar. Endometriyal hiperplaziler klinik olarak önemlidirler çünkü anormal kanamaya yol açabilir, östrojen üreten ovaryen tümörlerle ilişkili olabilir, hormon replasman tedavisi nedeniyle olabilir, endometriyum kanseriyle eş zamanlı olabilir veya ona neden olabilirler.

Uluslararası Jinekoloji Patologları Topluluğu'nun uzun çalışmalar sonucu yaptığı klasifikasyona göre 4 gruba ayrılırlar. Basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili, kompleks atipili şeklinde olup kansere dönüşme riski sırasıyla % 1, % 3, % 8, % 29'dur (59). Bu veriler Kurman ve arkadaşlarının retrospektif olarak endometriyal küretaj sonuçlarını inceledikleri ve tedavi vermeden 13,4 yıl izledikleri 170 hastanın sonuçlarına göre bulunmuştur (60). Endometriyal hiperplazilerin kansere dönüşme riski sitolojik atipinin varlığına ve derecesine bağlıdır.

Hiperplazilerin %18'i aynı kalır %74'ü ise geriler. Hiperplazinin premalign potansiyeli yaş, altta yatan ovaryen hastalıktan, obeziteden, eksojen hormon maruziyetinden etkilenir. Endometriyal biopsi sonuçları atipili hiperplazi saptanan hastaların %25 - 43 kadarının histerektomi sonuçları endometriyal karsinom çıkmaktadır (61).

Fertilite koruyucu progestin tedavisiyle atipili hiperplazi hatta endometriyal kanser için yüksek regresyon oranları bazı yayınlarda geniş olarak dokumente edilmiştir (62). Yine de hastalara konservatif tedavi yöntemleri önerilirken dikkatli olunmalıdır . Periyodik endometriyal biopsi veya TVUSG atipili hiperplazili hastalar için progestin tedavisinden sonra önerilir çünkü bu vakaların %25'inde tanısı koyulmamış kanser varlığı, %29'unda kansere dönüşme oranı ve yüksek oranda rekürrens riski mevcuttur. Atipili kompleks hiperplazili ve fertilite arzusu olmayan hastalarda histerektomi önerilir.

5) Endometriyal kanserler:

ENDOMETRİYUM KANSERİ

Endometriyum kanseri kadın genital yolunun en sık görülen kanseridir. ABD'deki tüm jinekolojik kanserlerin neredeyse yarısını oluşturur. Endometriyum kanseri kadınlarda tüm kanserler arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 4. en sık görülen kanserdir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 8. en sık sebebidir. Tüm kadınların %2 - 3'ü hayatları boyunca endometriyum kanserine yakalanacaktır (1).

Endometriyum kanseri özellikle postmenopozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça ölümcül olan bir hastalıktır. Östrojenin rolünün kesin olduğu bilinmekte ve karşılanmamış östrojen maruziyeti yaratan her durumun endometriyum kanseri riskini arttırdığı bir gerçektir.

Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

2 tip endometriyum kanseri vardır.

Tip 1, vakaların %75 ila 85'ini oluşturan, perimenopozal endojen veya eksojen karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü bulunan kadınlarda görülen tiptir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometriyum şeklinde başlar ve karsinoma döner. Daha iyi diferansiyedir ve diğer tipe göre daha iyi prognozludur.

Tip 2, endometriyumun östrojenik uyarıya maruz kalmadığı kadınlarda görülür ve genellikle atrofik endometriyumdan gelişir. Östrojen- bağımlı tipe göre daha kötü diferansiye ve kötü prognozludur. Bu östrojen- bağımsız tip daha yaşlı ve zayıf kadınlarda görülür.

Risk faktörleri; nulliparite, geç menopoz, obezite, DM, karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen tedavisi, atipili endometriyal hiperplazi, Lynch 2 sendromudur (63).

Nulliparite riski 2 - 3kat; geç menopoz riski 2,4 kat; obezite derecesine göre 3-10 kat; DM 2,8 kat; karşılanmamış östrojen tedavisi riski 4-8 kat; meme kanseri tedavisi için kullanılan tamoksifen tedavisi riski 2-3 kat; atipili endometriyal hiperplazi riski 8-29 kat; Lynch 2 sendromu da riski 20 kat arttırır (63).

Lynch 2 sendromu (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome) (HNPCC) 'mismatch repair' genleri olan MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen ve kansere yatkınlık gösteren bir sendromdur. Bu kadınların yaşam boyu endometriyum ve kolon kanseri geliştirme riskleri %40-60'dır (64). HT ve hipotiroidinin de endometriyum kanseri ile ilişkili olduğu bilinse de tam olarak kanıtlanamamıştır.

Endometriyum kanseri taraması

Rutin Papanicolaou (Pap) testi endometriyum kanseri için riskli olan popülasyonda bile yetersiz, yeterince sensitif olmayan ve nonspesifik bir testtir. Progesteron challenge test endometriyumun östrojene maruziyeti hakkında bilgi verse de anormal patolojiyi ortaya çıkarmış olmaz. TVUSG ve endometriyal biopsi yöntemleri ise tarama testi olarak uygulamak için çok pahalıdır.

Çok sayıda risk faktörü biliniyor olsa da günümüz teknolojisi ile yüksek riskli kişilerin taranması ile endometriyum kanseri vakalarının sadece yarısı saptanabilmektedir. Yine de çoğu endometriyum kanserli hasta hastalığın uterusu sınırlı olduğu erken dönemlerde perimenopozal veya postmenopozal kanama ile başvururlar ve uygun ve doğru tanı testi ile erken teşhis ve zamanında tedavi yapılabilir ki bu da yüksek kür oranı sağlar.

Klinik semptomlar

Endometriyum kanseri ortalama 60 yaş civarında görülür ve vakaların %75'inden fazlası 50 yaşın üzerindedir. Kadınların %90'ı vaginal kanama ile başvurur. Kimi kadınlarda pelvik baskı ve uterusun büyümesine ve extrauterin yayılıma bağlı rahatsızlıkla başvururlar. Vakaların %5'inden azı asemptomatiktir. Postmenopozal kanama ne kadar az miktarda veya kısa süreli olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Uterus kaynaklı, kanser dışındaki, postmenopozal kanama nedenleri daha önceden değinildiği gibidir.

Tanı

Ofis endometriyal aspirasyon biyopsisi postmenopozal uterin kanamalı veya şüpheli endometriyal patolojili hastada değerlendirme yapmak için ilk basamaktır (65). Endometriyal biyopsinin tanısal doğruluğunun dilatasyon ve küretajdaki bulgularla veya histerektomi sonucuyla karşılaştırılarak sağlanması yapıldığında %90-98'lere ulaştığı görülür (66). Dar plastik kanüller ucuz ve vakaların %95'inde tanı koymak için yeterli dokuyu elde etmede başarılıdır. Perforasyon riski 1000 vakada 1- 2'dir. Pap test yeterince güvenilir değildir çünkü vakaların %30- 50'sinde anormal sonuç verir (67).

Histeroskopi ve D&C hasta toleransının yeterli olmadığı veya servikal stenozun olduğu vakalarda uygun yöntemlerdir. TVUSG, endometriyal biopsi ile birlikte anormal uterin kanamayı değerlendirmede ve ileri araştırmanın yapılması gereken hastaları seçmede başarılıdır. TVUSG ile bulunan; 4mm üzerindeki endometriyal kalınlık, polipoid endometriyal kitle, sıvı koleksiyonu ileri araştırma gerektirir. Çoğu çalışmada 5mm ve altındaki kalınlıklarda sonuçların atrofi ile uyumlu olduğu bulunsa da semptomatik hastalarda endometriyal biyopsi alınması gerekliliğini ortadan kaldırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endometriyal Kanserlerinin Histolojik Sınıflandırması

Endometrioid adenokarsinom: Endometriyal kanserlerin % 80'ini oluşturur. İyi diferansiye tiplerini atipili hiperplaziden ayırmak zordur.(varyant, villoglandüler veya papiller, sekretuar, skuamöz diferansiasyonlu)

Müsinöz karsinom: Endometriyal kanserlerin % 5'ini oluşturur. Tümörün yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden oluşur.

Papiller seröz karsinom: Endometriyal kanserlerin %3 ila 4'ü overin ve fallop tüpünün seröz karsinomuna benzer ve bunlara uterin papiller seröz karsinomlar denir. Kötü prognozlu lezyonlardır.

Şeffaf hücreli (clear cell) karsinom: %5'inden azını oluşturur. Daha yaşlı kadınlarda görülür ve oldukça kötü prognozludur.

Skumöz karsinom: Çok nadirdir. Kötü prognozludur.

Undiferansiye karsinom

Mikst karsinom(68)

POSTMENOPOZAL KANAMALI HASTAYA YAKLAŞIM

Postmenopozal kanamayla başvuran hastaların yaklaşık % 10' unda endometriyal kanser saptanmaktadır; endometriyum kanserinin en erken belirtisi olması nedeniyle tüm postmenopozal kanamalar dikkatle değerlendirilmelidir.

Anamnez

Ayrıntılı anamnezde hastanın yaşı, menarş yaşı, kaç yıldır menopozda olduğu, paritesi, kullandığı ilaçlar, sistemik hastalıklar ve aile hikayesi iyice sorgulanmalıdır. Hastanın yaşı arttıkça postmenopozal kanamada endometriyum kanseri yakalama olasılığı belirgin olarak artmaktadır.

Cinsel ilişki sonrasında oluşan kanamalar, daha çok vulva, vagina ve serviks patolojilerinidüşündürür. Postmenopozal dönemdeki kanamaların azımsanmayacak bir kısmı da vaginal atrofiye dolayısıyla dailiski sonrası bazen ciddi vaginal laserasyonlara bağlı da gelişebilir. Genital atrofi nedeniyle flora bozulduğundan dolayı vaginal ve servikal enfeksiyonlara yatkınlık artmakta ve bu kanama yapmaktadır.

Postmenopozal kadında üriner sistem ve gastrointestinal sistem patolojileri de göz ardı edilmemelidir. Menopozdaki hipoöstrojenemi nedeniyle üretradaatrofik değişimler olabilmekte, üretral prolapsus ve enfeksiyonlara yatkınlık artmakta ve işeme sırasında veya sonrasında kanamaya sebep olabilmektedir. Yine bu yaş popülasyonundamesane tümörleri de akılda tutulmalıdır (69).

Kolon kanseri, hemoroid, anal fissür gibi hastalıklar da kanama yapabileceğinden dolayı kabızlık, melena, hematokezya, kilo kaybı, istahsızlık da araştırılmalıdır.

Diyabetes mellitus endometriyum kanseri riskini 2,8 kat arttırmaktadır. Bu nedenle DM varlığı sorgulanmalıdır.

Obstetrik öykü de önemlidir ve çalışmalara göre doğum yapmış kadınlara göre nulliplarlarda 2-3 kat artmış endometriyum kanseri riski mevcuttur (63). Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar da bilinmelidir. Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan kadınlarda endometriyum kanseri riski 2-3 kat artmaktadır. Yine östrojen replasman tedavisininprogestinsiz kullanımı kanser riskini 4-8 kat arttırmaktadır (63).

Fizik Muayene

Vaginal kanamalı hastalarda öncelikle nabız ve tansiyon ölçülerek hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmadığına bakılmalıdır. Hasta genel görünümü, solukluk, peteşi veya purpuraların varlığı açısından da incelenmeli, anemi ve hematolojik sorunlar açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca akantozis nigrikans anovulasyon ve insülin direnci olan kadınlarda sıklıkla saptanır. Palmar eritem, spider angioma, sarılık gibi karaciğer hastalığına ait bulgular da fizik muayene sırasında araştırılmalıdır (70).

Pelvik Muayene

Pelvik muayene ile özellikle virigo olmayan hastalarda servikal polip, gebelik, myom, ovaryen tümörler veya cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısı koyulabilir. Spekulum veya valflerin yardımı ile vagina ve serviks inspeksiyonu yapılır. Her hastadan mutlaka servikal smear alınmalıdır. Vagina; enfeksiyon, yabancı cisim, laserasyon, atrofi açısından değerlendirilir. Serviks; polip, myom, erozyon, enfeksiyon ve malignite açısından değerlendirilir. Gerek görülürse biyopsiler alınabilir. Bimanuel muayene ile uterusun boyutu ve adneksler durumunu değerlendirilir. Nadiren uterusun ani büyümesi vepostmenopozal kanama uterus leiomyosarkomu ile birliktelik gösterir.

Laboratuvar Değerlendirme

Öncelikle gebelik testi (serumda: β HCG), anemi ve trombositopeninin saptanması için tam kan sayımı (CBC), tiroid fonksiyonları açısından da serumda tiroid stimüle edici hormon (TSH), bakılmalıdır (71). Galaktoresi ve oligomenoresi olan kadınlarda prolaktin (PRL) seviyesi bakılmalıdır.

Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı bilinen hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalıdır. Menstrüasyonun başından beri menoraji, ailede koagulopatisi olan hastalarda parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), protrombin zamanı (PT) ve hatta faktör VIII ve von Willebrand faktör bakılmalıdır (72).

Endometriyumun Değerlendirilmesi

Görüntüleme Yöntemleri: Transvaginal ultrasonografi (TVUSG), Saline infüzyon sonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Sitolojik İnceleme: Servikovajinal Papanicolaou smear

Endoskopik Değerlendirme: Histeroskopi

Histolojik İnceleme: Fraksiyone küretaj veya dilatasyon & küretaj, endometriyal biyopsi (Novak Küret, Karmen Kanül, Vabra aspiratörü, Pipelle)

TVUSG

TVUSG endometriyal kavite morfolojisini ve endometriyal kalınlığı değerlendirmede oldukça etkili, hızlı, güvenilir, genellikle ağrısız ve göreceli olarak noninvaziv sayılabilecek bir yöntemdir. Diğer pelvik organların ve potansiyel anormalliklerinin de değerlendirilmesini sağlar (73). Bu görüntüleme yöntemi endometriyal polipleri ve submukozal fibroidleri kaçırabilse de endometriyal kanser (%96) ve endometriyal anormallikleri (%92) saptamada yüksek oranda sensitiftir (51). D&C ile kıyaslandığında %4 oranında daha az doğru sonuç verir. Bununla birlikte endometriyal kanser için düşük riskli kadınlarda ve medikal tedaviye yanıtızsız anormal uterin kanamalarda başlangıç test olarak en cost- efektif olmaktadır (51).

Postmenopozal kanamanın en sık nedeni olan atrofi, ince (<4 mm) ve düzenli bir endometriyum oluşturur. 5 mm'nin üzerinde postmenopozal kanama nedenlerinden biri olan polipler endometriyumun bölgesinde fokal bir kalınlaşma oluştururlar. Hiperplaziler tipik olarak endometriyumu yaygın olarak kalınlaştırırlar.

Endometriyal hiperplazi ve kanserin dışlanması anormal uterin kanamalı kadınlarda kilit noktadır. Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlık premenopozal kadınlarınkine oranla daha incedir. Menopoz sırasında endometriyum temel olarak ince bir bazal tabakadan oluşur. İki bazal tabakanın oluşturduğu endometriyal eko kompleksi ölçülmelidir. Genellikle endometriyal kalınlaşma ile beraber heterojen hiperekojenik görüntü endometriyum kanseri için yüksek riske işaret eder. Büyümüş uterus, kavite içinde sıvı koleksiyonu varlığı, artmış kan akımı, endometriyum ve miyometriyum sınırının düzensiz oluşu yine kanser için risk teşkil eder (51).

Endometriyal kalınlık için cut-off değerinin hormon replasman tedavisi kullanımından bağımsız olarak 5mm alınması uygundur. Endometriyum kalınlığı 4mm ve altında olan postmenopozal kanamalı kadınlardan örnek alınmasından kaçınılmalıdır çünkü bu kadınlarda kanser riski oldukça düşüktür (%0.1-1.0). Ancak bu kadınlar mutlaka takip edilmelidir. Büyük bir çok merkezli çalışma olan ve 4 Nordik ülkesinde 8 ayrı klinikte 1168 postmenopozal kanamalı kadının katıldığı çalışmaya göre endometriyum kalınlığı 5mm'nin altında olan hiçbir hastada kanser saptanmamıştır ve bu hastalarda küretaj yapılmasından kaçınılmalıdır sonucuna varılmıştır (73). Endometriyumu 5mm ve üzeri olan postmenopozal kanamalı kadınların %80'i uterin kavitede fokal olarak büyüyen bir patolojiye sahip olurlar. Bu lezyonlar histeroskopik olarak çıkarılmalıdır çünkü D&C lezyonların bir kısmını atlayabilir (51).

TVUSG'nin sınırlı kaldığı noktalar vardır. Bazı araştırmacılar kanser için pozitif prediktif değerini özellikle hormon replasman tedavisi alan veya tamoksifen kullanan kadınlarda, tekrarlayan postmenopozal kanamalı kadınlarda ve uzun zaman önce menopoza girmiş kadınlarda, düşük bulmuşlardır (51).

Saline infüzyon sonografisi (SIS) (Sonohisterografi)

Vaginal ultrasonografinin geliştirilmiş diğer bir şekli de saline infüzyon sonografidir. Vaginal proba birlikte saline solüsyonu da bir kateter yardımı ile uterus içine enjekte edilir. Sıvının varlığı yapısal anormalliklerin daha kolay görülmesini sağlar. SIS'in sensitivitesi ve spesifitesi endometriyal kanser için diagnostik histeroskopinin yüksek sensitivitesi ve spesifitesine yakındır. SIS intrakaviter lezyonların teşhisinde TVUSG'den, endometriyal hiperplazinin teşhisinde histeroskopiden daha başarılıdır ve son dönem çalışmalarda SIS'in endometriyal kavitenin değerlendirilmesinde diagnostik histeroskopinin yerini alabileceği sonucu saptanmıştır (51).

SIS'i histeroskopi ve endometriyal biopsi ile kıyaslayan 2278 uygulamayı içeren 24 diagnostik çalışmanın meta-analizinde SIS'in sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %95 ve %88 saptanmıştır. Pozitif ve negatif prediktif değerleri de sırasıyla %91 ve %92 bulunmuştur. Bununla birlikte SIS histeroskopiden 2-9 kat daha ucuz bulunmuştur. Minimal invaziv olması, TVUSG'den daha pahalı olması handikaplarıdır. Ayrıca servikal stenoz, şüpheli pelvik enfeksiyon ve açıklanamayan pelvik hassasiyet gibi durumlar klinik kullanımını sınırlar (73).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Jinekolojik patolojilerde pelvis ve batının görüntülenmesini, ayrıca malignitelerin evrelendirilmesini sağlar. TVUSG ve MRG'ye ilaveten tanınan anlamda fazla bir bilgi vermese detoks ve karaciğer metastazlarını, obstrüktif üropatilerde böbreklerin değerlendirilmesini sağlayan iyi bir yöntemdir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pelvik patolojilerin radyolojik değerlendirmesinde, lezyonun saptanması ve karakterizasyonunun ortaya konmasında, malignitelerde evreleme, takip ve özellikle de ilişkili lenfadenopatilerin saptanmasında kullanılmaktadır. Yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı da üstün olan yanlarıdır.

Pap smear

Postmenopozal kanama şikayetinden bağımsız, jinekolojik muayeneye başvuran tüm hastalardan alınması gerekir. Pap smear ile serviksin enfeksiyonları, preinvaziv ve invaziv hastalıkları taranabilmektedir. Pap smearde postmenopozal dönemde endometriyal hücrelerin bulunmaması gereklidir. Atipik olmasa da smearde saptanan endometriyal hücreler endometriyal hiperplazi, endometrit, endometriyal polip ve endometriyal karsinom açısından uyarmalıdır (74). Endometriyum kanseri için sensitivitesi sadece %30-50 olduğundan güvenilir bir tanı yöntemi değildir (75).

Histeroskopi

Histeroskopi uterin kavitenin gerçek vizüalizasyonu için serviksten kaviteye doğru ince bir teleskopun geçişiyle yapılan özel bir yöntemdir. İlk histeroskopik işlem 1876 yılında Pantaleoni tarafından tariflenmiş ancak zayıf optik sistemler nedeniyle rutin jinekolojik

kullanıma girememiştir. Son 20 yılda ilerleyen teknolojiyle beraber optik ve fiberoptik sistemlerin, operatif aletlerin gelişmesi histeroskopinin jinekolojik kullanımını sağlamıştır (76).

Histeroskopi ile intrauterine adhezyonların tedavisi ilk kez 1973'te yapılmış, endoskopik olarak elektrokoter kullanarak rezeksiyon yöntemi ürolojiden jinekolojiye adapte edilip uterustaki leiomyomların çıkarılmasında kullanılmıştır (77). Sonra da endoskoptan makas geçirilerek uterus septumları kesilmiştir (78). Histeroskopik olarak endometriyum harabiyeti Nd:YAG laser vaporizasyonu, elektrokoter rezeksiyonu ve elektrokoter kougulasyonu ile başarılmıştır (79).

Günümüzde histeroskopi tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Direkt gözlem altında myomların, poliplerin görülüp çıkarılmasını ve şüpheli alanlardan biopsilerin alınmasını sağlar. Postmenopozal kanamalı kadınların değerlendirilmesinde oldukça güvenilir bir yöntemdir ve çalışmalarda sensitivitesi %90, spesifitesi %94, pozitif prediktif değeri %92 ve negatif prediktif değeri %96 saptanmıştır (73).

Yakın dönemde yapılan bir meta-analize göre de tümüyle başarı oranı %96.9'dur. Bununla birlikte Timmermans ve arkadaşlarının 39 postmenopozal kanamalı kadınla yaptığı görüşmelerin sonucunda, endometriyal kanseri daha yüksek bir kesinlik ile ekarte ettiği için çoğu kadının ilk basamak test olarak TVUSG uygulaması yerine histeroskopiye girmeyi tercih ettiği saptanmıştır. Yine de uterin kavite normal bile görünse endometriyumdan örnek alınmalıdır çünkü histeroskopinin %3 kadar yanlış negatif oranı söz konusudur. Diğer bir handikapı da invaziv, pahalı ve eğer mevcut ise malign hücrelerin peritoneal kaviteye sıçramasını kolaylaştırmasıdır (73).

Dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D&C veya FC)

Günümüze kadar yapılmış birçok çalışmada diğer endometriyal örnekleme yöntemleri arasında D&C standart kabul edilse de en kesin tanı endometriyal örnekleme sonrası histerektomi yapılan olgularda, piyesin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konur. D&C' yi ilk kez 1843'de Recaimer uygulamıştır (80). Günümüzde de çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

D&C, daha etkin örnek alınabilmesi için anestezi altında uygulanmalıdır. Öncelikle endoservikal kanalın komplet küretajı yapılmalı ve kanalın dilatasyonu sağlandıktan sonra endometriyal kavitenin çepeçevre küretajı yapılmalıdır. Bu işlem esnasında en korkulacak ve sık rastlanan komplikasyon perforasyondur ve bunu takiben malign hücrelerin veya bakterilerin intraperitoneal yayılımıdır. Servikal stenozun radyoterapiye bağlı olduğu durumlarda, sklerozan atrofide, ileri derecede yaşlı, daha önce pek çok defa manüplasyon yapılmış hastalarda, USG eşliğinde uygulanarak yanlış kaviteye girilmesine engel olunup olası bir perforasyon engellenebilir (81). Preoperatif D&C yapılan olguların histerektomi spesimenlerinin postoperatif incelenmesiyle olguların % 60'ında kavitenin yarısından azının kürete bilinmektedir. Bu durumlarda fokal başlayan endometriyum kanseri vehiperplazi gibi lezyonların atlanma olasılığının yüksek olduğu bir gerçektir (82).

Endometriyal Biyopsi

Endometriyal patolojiyi histolojik olarak değerlendirmek için anestezi olmadan da ofis şartlarında bile yapılabilecek daha yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bir aspirasyon küretine negatif basınçlı bir alet takılarak yapılan işlemdir. Endometriyal biopsinin, endometriyum kanseri ve endometriyal hiperplazi için sensitivitesi sırasıyla %81 ve %67 şeklinde düşüktür. Bununla birlikte endometriyal polip gibi fokal lezyonları %18'e varan oranlarda kaçırabilmektedir. Yetersiz örneklem alma oranı %16'lara, yanlış negatiflik oranı %15'lere varmaktadır (73). Bundan dolayı komplet fraksiyonküretaj yapılmalıdır.

Pipelle: Hastalar tarafından iyi tolere edilebilen ve yeterli örnek alan daha yumuşak ve daha esnek endometriyal aspirasyon küretidir. Genellikle dilatasyona ihtiyaç olmadan örnekleme alınabilmektedir.

Bilinen endometriyum kanseri olan 40 hastaya pipelle ile endometriyal biyopsi alınması işleminin uygulandığı prospektif bir çalışmada biyopsi sonuçları histerektomi spesimenleri ile kıyaslandı. Endometriyal biopsinin sensitivitesi %97,5 saptanırken histolojik grade de vakaların %74,4'ünde aynı saptandı. Daha öncesinde de D&C yapılmış 12 hastanın D&C sonuçlarıyla pipelle ile alınan endometriyal biyopsi sonuçları %83,3 oranında korele idi. 1966 yılı ile 1999 yılları arasında 7914 postmenopozal kanamalı kadının incelendiği 39 çalışmanın metaanalizine göre pipelle ile endometriyal biopsinin endometriyum kanserini saptama oranı %99,6 gibi yüksek bir oran olarak bulunmuştur (73).

Novak Küreti: Enjektörde hafif negatif basınç altında tercihen dört kadrandan alınan örneklerle endometriyal kavite örneklenmektedir. Yeterince doku örneği alındığı takdirde ve başarılı bir şekilde değerlendirildiğinde endometriyal kanser teşhisinde başarı sağlanır.

Literatürde Karmen kanül ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; yeterli materyal elde edilme oranının % 83-93 olduğu, ucuz ve güvenilir bir metod olduğu, polipleri suboptimal, diğer patolojileri saptamada etkin ve daha tolere edilebilir bir yöntem olduğu, ancak Karmen kanül ile kornual bölgelerin yeterince örneklenemediği bildirilmiştir (83).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, T.C. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerimize Temmuz 2010- Eylül 2012 tarihleri arasındaki 27 aylık dönemde vaginal kanama şikayeti ile başvuran 100 ve rutin kontrolleri için başvuran asemptomatik 29 postmenopozal kadının, bilgisayar, dosya kayıtları ve patoloji kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmamıza 46-83 yaş arası, en az 1 yıldır menopozda olan ve tesadüfen endometriyal kalınlığı saptanan asemptomatik 29 ve kanama semptomu olan 100 hastayı dahil ettik. Peri veya premenopozal, endometriyum kanseri veya hiperplazi öyküsü bulunan, hormon replasman tedavisi almış veya almakta olan, tamoksifen kullanım öyküsü olan ya da halen kullanan hastaları çalışmamıza almadık.

Öncelikle semptomatik veya asemptomatik tüm hastaların anamnezleri alınıp yaşları, boy, kilo, gebelik ve doğum sayıları, diyabet, hipertansiyon olup olmadığı ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Sigara, alkol, HRT kullanımı ve tamoksifen kullanımı da sorgulandı. Hastaların ayrıntılı fizik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. Vücut kütle endeksi'leri (body mass index (BMI)) hesaplandı, tansiyonları ölçüldü.

Transvaginal ultrasonografi incelemesi GE Logiq 200 Pro serisi, yüksek rezolüsyonlu 6,5 MHz transvaginal problu ultrason cihazıyla yapıldı. Transvaginal ultrasonografi hasta idrarını yaptıktan sonra mesanesi boşken dorsal litotomi pozisyonunda yapıldı. Probunucuna jel sürülerek latex kondom yerleştirildi. Tahrişe bağlı rahatsızlığı engellemek amacıyla kondom üzerine de jel sürüldü. Prob vaginaya yerleştirilerek serviks, servikal kanal, endometriyal kavitenin konturları, overler koronal ve sagittal kesitler alınarak değerlendirildi. Normal endometriyum ve uterusun ortasında sınırları belirgin olarak myometriyumdan ayrılmış, homojen ve hiperekoik çizgi olarak kabul edildi. Endometriyal kalınlık longitudinal planda dondurulmuş ultrason görüntüsünde bir taraf endometriyumun dış sınırından diğerinin dış sınırına ve en kalın yer ölçülüp saptandı.

Endometriyal kalınlık ölçümlerinde eşik değer 5 mm olarak alındı. Endometriyum kalınlığından bağımsız olarak tüm postmenopozal kanamalı hastalar ve asemptomatik hastalarda 5 mm'nin üstü değerler ve intrakaviter koleksiyonu olan vakalar patolojik olarak değerlendirildi.

Hastalar endometriyal kalınlıklarına göre gruplara ayrıldı. Kanama ile başvuranlarda endometriyum kalınlığı 5mm'in altında olan 12 ;5-10mm arası (5 dahil,10mm değil) 43;10mm-15mm arası(10mm dahil,15mm değil) 19;15mm-20mm arası (15mm dahil 20mm dahil değil) 13 hasta; ve 20mm ve üzeri 13 hasta saptandı. Asemptomatik olanlarda 5mm-10mm arası 14 hasta; 10mm-15mm arası 8 hasta;15mm-20mm arası 4 hasta; 20mm ve üzeri 3 hasta saptandı.

Histopatolojik değerlendirme amacıyla fraksiyone küretaj yapıldı. Örnekler %10'luk formaldehit solusyonuna alınarak patolojiye gönderildi. Patoloji laboratuvarında kasetleme işleminden sonra otomatik doku takip cihazında (Shanden exelsior ES) 13 saat süre ile takip

işlemi yapıldı. Bu işlemde dokulara sırasıyla (2 kez 30'ar dakika formaldehit, 6 kez 60'ar dakika alkol, 3 kez 60 dakika xylen, bir kez 60 dakika ve iki kez 80 dakika parafin) uygulandı. Takip işleminden sonra parafine gömülen dokulardan 2 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Hematoksilen & Eosin ile boyama yapıldı. Kesitler mikroskop altında tek patolog tarafından incelendi ve patoloji sonuçları atrofik endometriyum, düzensiz endometriyal proliferasyon ,polip,basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi,kompleks atipili hiperplazi ve kanserler şeklinde rapor edildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu ve GraphPad InStat demo versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum gibi) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher exact test, ortalamalar için iki grubun karşılaştırıldığı analizlerde Student T test ile Mann Whitney U test, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Dunn's test, korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$).

BULGULAR

Çalışmaya postmenopozal vaginal kanama ile başvuran 100 hasta ve başka bir sebepten kliniğimize başvurup postmenopozal endometriyal kalınlaşması saptanan 29 hasta olmak üzere toplam 129 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı 46 ile 83 arasında değişmekte olup ortalaması $56,66 \pm 8,68$ idi. BMI ortalaması $30,28 \pm 6,51$ (20,00-55,40), sistolik TA ortalaması $123,80 \pm 18,12$ mm/Hg (90,00-200,00), diastolik TA ortalaması $78,72 \pm 11,24$ mm/Hg (60,00-110,00) ve endometriyal kalınlık ortalaması $11,12 \pm 6,02$ (2,30-29,00) olarak tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1 – Ortalama değerler

	ort	ss	min	max
yaş	56,66	8,68	46,00	83,00
BMI	30,28	6,51	20,00	55,40
sistolik TA	123,80	18,12	90,00	200,00
diastolik TA	78,72	11,24	60,00	110,00
endometriyal kalınlık	11,12	6,02	2,30	29,00

Endometriyum kalınlığı hastaların %9,3'ünde (n:12) 5mm'in altında, %44,2'sinde (n:57) 5-9,9 mm arası, %20,9'unda (n:27) 10-14,99 mm arası, %13,2'sinde (n:17) 15-19,99 mm arası ve %12,4'ünde (n:16) 20 mm ve üzeri olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2 – Başvuru şikayeti ve endometriyal kalınlık

	n	%
başvuru		
vajinal kanama	100	77,5
endometriyal kalınlaşma	29	22,5
kalınlık		
<5 mm	12	9,3
5-9,99 mm	57	44,2
10-14,99 mm	27	20,9
15-19,99 mm	17	13,2
≥20 mm	16	12,4

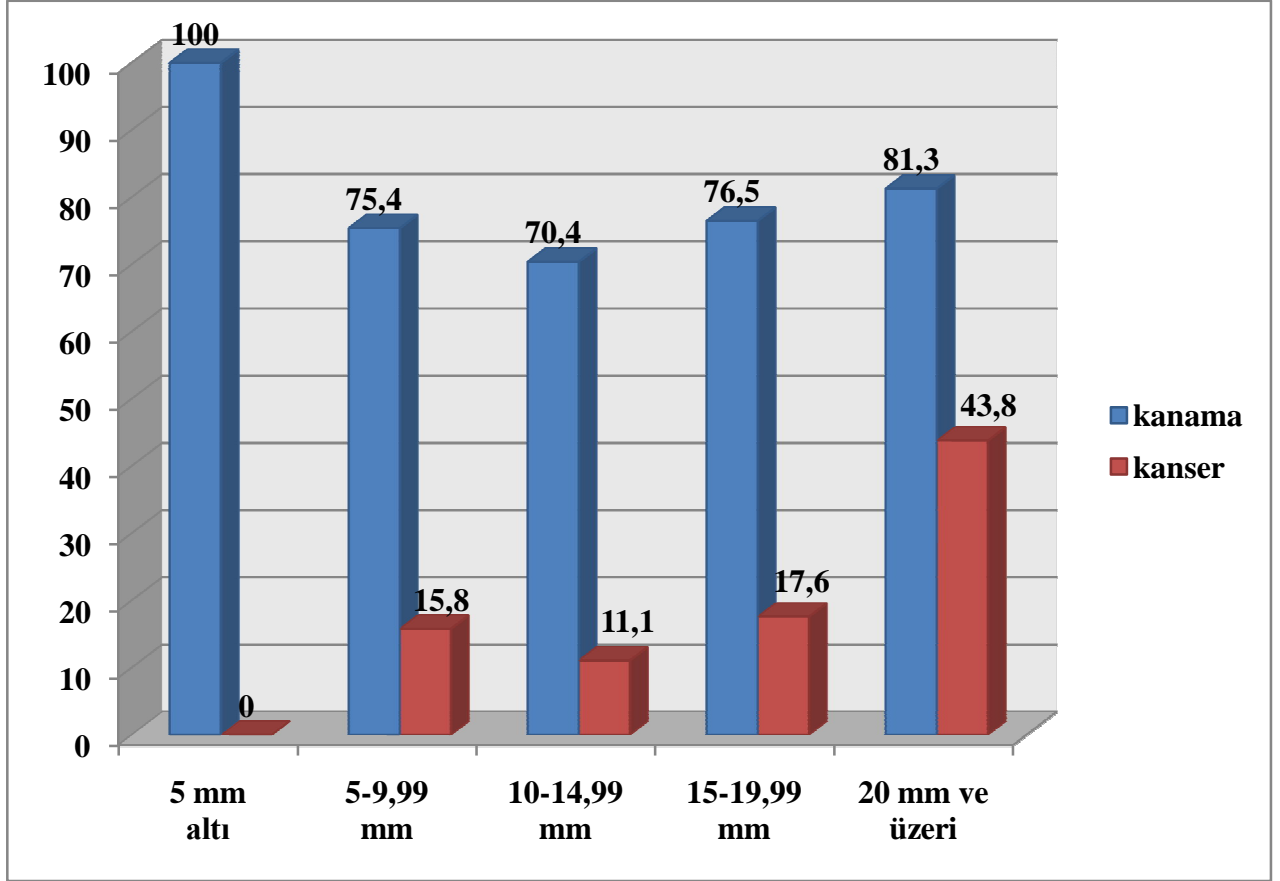
Patoloji sonucuna göre atrofik endometrium 42 hastada (%32,6), düzensiz endometriyal proliferasyon 20 hastada (% 15,5), polip 34 hastada (%26,4), basit atipisiz hiperplazi 7 hastada (%5,4), kompleks atipisiz hiperplazi 3 hastada (%2,3), kompleks atipili hiperplazi 1 hastada (%0,8) ve kanser 22 hastada (% 17,1) tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3 – Patoloji sonuçları

	n	%
patoloji sonucu		
atrofik endometriyum	42	32,6
düzensiz endometriyal proliferasyon	20	15,5
polip	34	26,4
basit atipisiz hiperplazi	7	5,4
kompleks atipisiz hiperplazi	3	2,3
kompleks atipili hiperplazi	1	0,8
endometrioid adenokarsinom	16	12,4
endometriyal seröz papiller karsinom	1	0,8
mikst tipte %70 skuamöz hücreli %30 adenokarsinom	1	0,8
papiller diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	1	0,8
serviks skuamöz hücreli karsinoma in situ	1	0,8
şeffaf hücreli karsinom	1	0,8
metastatik meme karsinomu	1	0,8
kanser		
yok	107	82,9
var	22	17,1

Kanamalı olup endometriyum kalınlığı 5mm'in altında olan 12 hasta, 5-9,9 mm arası olan 43 hasta, 10-14,99 mm arası olan 19 hasta, 15-19,99 mm arası olan 13 hasta ve 20 mm ve üzeri olan 13 hasta, kanaması olmayıp endometriyum kalınlığı 5-9,9 mm arası olan 14 hasta, 10-14,99 mm arası olan 8 hasta, 15-20 mm arası olan 4 hasta, 20 mm ve üzeri olan 3 hasta tespit edildi. Endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında kanama ile başvuru oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 5 mm'in altında olanlara ve 5-14,99 mm arasında olanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu

($p < 0,05$). Endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 15 mm'in altında olanlara göre kanser 3,043 kat (%95 Cİ:1,168-7,930) daha yüksek oranda saptandı (Tablo 4-5 ve Şekil 1).



Şekil 1 – Endometriyum kalınlıklarına göre kanama ve kanser oranları

Tablo 4 – Endometium kalınlığına göre klinik özellikler

	<5 mm		5-9,99 mm		10-14,99 mm		15-19,99 mm		≥20 mm		ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
başvuru												
kanama	12	100,0	43	75,4	19	70,4	13	76,5	13	81,3	-	-
kalınlaşma	0	0,0	14	24,6	8	29,6	4	23,5	3	18,8		
patoloji sonucu												
atrofik endometriyum	9	75,0	24	42,1	7	25,9	1	5,9	1	6,3	-	-
düzensiz endometriyal prolif.	2	16,7	8	14,0	6	22,2	2	11,8	2	12,5		
polip	1	8,3	12	21,1	10	37,0	5	29,4	6	37,5		
basit atipisiz hiperplazi	0	0,0	2	3,5	1	3,7	4	23,5	0	0,0		
kompleks atipisiz hiperplazi	0	0,0	2	3,5	0	0,0	1	5,9	0	0,0		
kompleks atipili hiperplazi	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,9	0	0,0		
kanserler	0	0,0	9	15,8	3	11,1	3	17,6	7	43,8		
kanser												
yok	12	100,0	48	84,2	24	88,9	14	82,4	9	56,3	-	-
var	0	0,0	9	15,8	3	11,1	3	17,6	7	43,8		

Tablo 5 – Endometrium kalınlığına göre klinik özellikler

	<5 mm		5-14,99 mm		≥15 mm		ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
başvuru								
kanama	12	100,0	62	73,8	26	78,8	4,174	0,124
kalınlaşma	0	0,0	22	26,2	7	21,2		
patoloji sonucu								
atrofik endometriyum	9	75,0	31	36,9	2	6,1	-	-
düzensiz endometriyal proliferasyon	2	16,7	14	16,7	4	12,1		
polip	1	8,3	22	26,2	11	33,3		
basit atipisiz hiperplazi	0	0,0	3	3,6	4	12,1		
kompleks atipisiz hiperplazi	0	0,0	2	2,4	1	3,0		
kompleks atipili hiperplazi	0	0,0	0	0,0	1	3,0		
kanserler	0	0,0	12	14,3	10	30,3		
kanser								
yok	12	100,0	72	85,7	23	69,7	7,017	0,030*
var	0	0,0	12	14,3	10	30,3		

Aynı kalınlık grupları içerisinde kanama ile kanser ilişkisi incelendiğinde endometriyum kalınlığı 5 mm altında olanların hepsinde kanama şikayeti ile başvuru mevcuttu; ancak hiçbirinde kanser saptanmadı. Endometriyum kalınlığı 5-9,99 mm olan grupta, 10-14,99 mm olan grupta ve ≥ 20 mm olan grupta kanama olanlarda kanser oranı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Endometriyum kalınlığı 15-19,99 mm olan grupta kanama olanlarda kanser oranı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzerinde olan grupta da kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı daha yüksek olmakla birlikte sadece 5-14,99 mm olan grupta kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 6-7).

Tablo 6 – Endometriyum kalınlık gruplarına göre hastalarda kanama ve kanser varlığı ilişkisi

	kanser yok		kanser var		ki-kare	p
	n	%	n	%		
<5 mm						
kanama yok	0	0,0	0	0,0	-	-
kanama var	12	100,0	0	0,0		
5-9,99 mm						
kanama yok	14	100,0	0	0,0	-	0,095
kanama var	34	79,1	9	20,9		
10-14,99 mm						
kanama yok	8	100,0	0	0,0	-	0,532
kanama var	16	84,2	3	15,8		
15-19,99 mm						
kanama yok	3	75,0	2	25,0	-	-
kanama var	11	84,6	2	15,4		
≥20 mm						
kanama yok	3	100,0	0	0,0	-	0,213
kanama var	6	46,2	7	53,8		

Tablo 7 – Endometriyum kalınlık gruplarına göre hastalarda kanama ve kanser varlığı ilişkisi

	kanser yok		kanser var		ki-kare	p
	n	%	n	%		
<5 mm						
kanama yok	0	0,0	0	0,0	-	-
kanama var	12	100,0	0	0,0		
5-14,99 mm						
kanama yok	22	100,0	0	0,0	-	0,031*
kanama var	50	80,6	12	19,4		
≥15 mm						
kanama yok	6	85,7	1	14,3	-	0,397
kanama var	17	65,4	9	34,6		

Kanama şikayeti ile başvuranlarda kalınlaşma ile başvuranlara göre yaş istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulundu ($p<0,01$); BMI ise daha fazla saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Endometriyal kalınlığa göre gruplar arasında yaş ve BMI bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Patoloji sonucuna göre BMI bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), yaş atrofik endometriyum saptananlarda polip saptananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bulundu ($p<0,01$). Kanseri saptananlarda kanser saptanmayanlara göre yaş anlamlı derecede daha büyük tespit edildi ($p<0,05$); BMI de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8 – Klinik özellikler ile yaş ve BMI ilişkisi

	yaş			BMI		
	ort	ss	p	ort	ss	p
başvuru						
kanama	55,57	8,53	0,005	30,40	6,80	0,937
kalınlaşma	60,41	8,28	**	29,88	5,45	
kalınlık						
<5 mm	56,42	7,17	0,430	28,69	3,93	0,780
5-9,99 mm	58,02	8,95		30,23	6,97	
10-14,99 mm	55,85	9,38		31,99	7,93	
15-19,99 mm	54,76	8,51		29,38	3,99	
≥20 mm	55,38	7,94		29,78	5,85	
patoloji sonucu						
atrofik endometriyum	59,74	9,21	0,001	30,14	5,73	0,904
düzensiz endometriyal proliferasyon	53,05	6,65	**	28,68	5,08	
polip	53,62	6,92		31,23	8,23	
basit atipisiz hiperplazi	51,71	6,63		29,40	3,46	
kompleks atipisiz hiperplazi	55,33	13,58		29,50	2,15	
kompleks atipili hiperplazi	56,00	-		26,50	-	
kanserler	60,55	8,84		31,13	7,39	
kanser						
yok	55,86	8,47	0,014	30,11	6,34	0,477
var	60,55	8,84	*	31,13	7,39	

Kanama şikayeti ile başvuranlarda kalınlaşma ile başvuranlara göre sistolik TA daha düşük ve diastolik TA daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Endometriyal kalınlığa göre gruplar arasında sistolik TA ve diastolik TA bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Patoloji sonucuna göre de sistolik TA ve diastolik TA bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre sistolik TA ve diastolik TA daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9 – Klinik özellikler ile sistolik TA ve diastolik TA ilişkisi

	sistolik TA			diastolik TA		
	ort	ss	p	ort	ss	p
başvuru						
kanama	123,30	18,04	0,333	78,85	11,52	0,831
kalınlaşma	125,52	18,63		78,28	10,37	
kalınlık						
<5 mm	125,00	15,08	0,184	80,83	13,79	0,147
5-9,99 mm	121,58	16,12		78,95	9,90	
10-14,99 mm	126,67	22,53		78,52	11,42	
15-19,99 mm	118,24	15,90		73,82	13,41	
≥20 mm	131,88	19,40		81,88	10,63	
patoloji sonucu						
atrofik endometriyum	125,00	22,33	0,399	79,05	10,01	0,823
düzensiz endometriyal proliferatif	119,50	13,17		77,50	9,10	
polip	124,41	16,18		79,85	14,01	
basit atipisiz hiperplazi	115,71	9,76		75,00	10,41	
kompleks atipisiz hiperplazi	113,33	11,55		73,33	5,77	
kompleks atipili hiperplazi	120,00	-		70,00	-	
kanserler	128,64	18,33		79,77	11,80	
kanser						
yok	122,80	18,00	0,092	78,50	11,16	0,711
var	128,64	18,33		79,77	11,80	

HT olanlarda HT olmayanlara göre kalınlaşma ile başvuru daha fazla oranda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). HT ile endometriyal kalınlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). HT olanlarda HT olmayanlara göre kanser daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Patoloji sonucu hiperplazi, kanser ve diğerleri olarak gruplandırıldığında HT olanlar ile HT olmayanlar arasında patoloji sonucu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10 – Klinik özellikler ile HT ilişkisi

	HT yok		HT var		ki-kare	p
	n	%	n	%		
başvuru						
kanama	58	80,6	42	73,7	0,862	0,353
kalınlaşma	14	19,4	15	26,3		
kalınlık						
<5 mm	6	8,3	6	10,5	3,797	0,434
5-9,99 mm	31	43,1	26	45,6		
10-14,99 mm	13	18,1	14	24,6		
15-19,99 mm	13	18,1	4	7,0		
≥20 mm	9	12,5	7	12,3		
kalınlık						
<5 mm	6	8,3	6	10,5	2,142	0,343
5-14,99 mm	44	61,1	40	70,2		
≥15 mm	22	30,6	11	19,3		
patoloji sonucu						
atrofik	24	33,3	18	31,6	-	-
düzensiz endometriyal proliferasyon	12	16,7	8	14,0		
polip	18	25,0	16	28,1		
basit atipisiz hiperplazi	6	8,3	1	1,8		
kompleks atipisiz hiperplazi	2	2,8	1	1,8		
kompleks atipili hiperplazi	1	1,4	0	0,0		
kanserler	9	12,5	13	22,8		
kanser						
yok	63	87,5	44	77,2	2,389	0,122
var	9	12,5	13	22,8		
patoloji sonucu						
hiperplazi	9	75,0	2	3,5	5,005	0,082
kanser	9	12,5	13	22,8		
diğerleri	54	12,5	42	73,7		

DM olanlarda DM olmayanlara göre kalınlaşma ile başvuru daha fazla oranda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). DM ile endometriyal kalınlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). DM olanlarda DM olmayanlara göre kanser istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tespit edildi ($p<0,05$) (OR:3,012 %95 Cİ:1,131-8,017) (Tablo 11).

Tablo 11 – Klinik özellikler ile DM ilişkisi

	DM yok		DM var		ki-kare	p
	n	%	n	%		
başvuru						
kanama	80	80,0	20	69,0	1,571	0,210
kalınlaşma	20	20,0	9	31,0		
kalınlık						
<5 mm	11	11,0	1	3,4	-	-
5-9,99 mm	43	43,0	14	48,3		
10-14,99 mm	22	22,0	5	17,2		
15-19,99 mm	14	14,0	3	10,3		
≥20 mm	10	10,0	6	20,7		
kalınlık						
<5 mm	11	11,0	1	3,4	1,814	0,404
5-14,99 mm	65	65,0	19	65,5		
≥15 mm	24	24,0	9	31,0		
patoloji sonucu						
atrofik	32	32,0	10	34,5	-	-
düzensiz endometriyal prolifer.	18	18,0	2	6,9		
polip	27	27,0	7	24,1		
basit atipisiz hiperplazi	6	6,0	1	3,4		
kompleks atipisiz hiperplazi	3	3,0	0	0,0		
kompleks atipili hiperplazi	1	1,0	0	0,0		
kanserler	13	13,0	9	31,0		
kanser						
yok	87	87,0	20	69,0	-	0,046
var	13	13,0	9	31,0		*

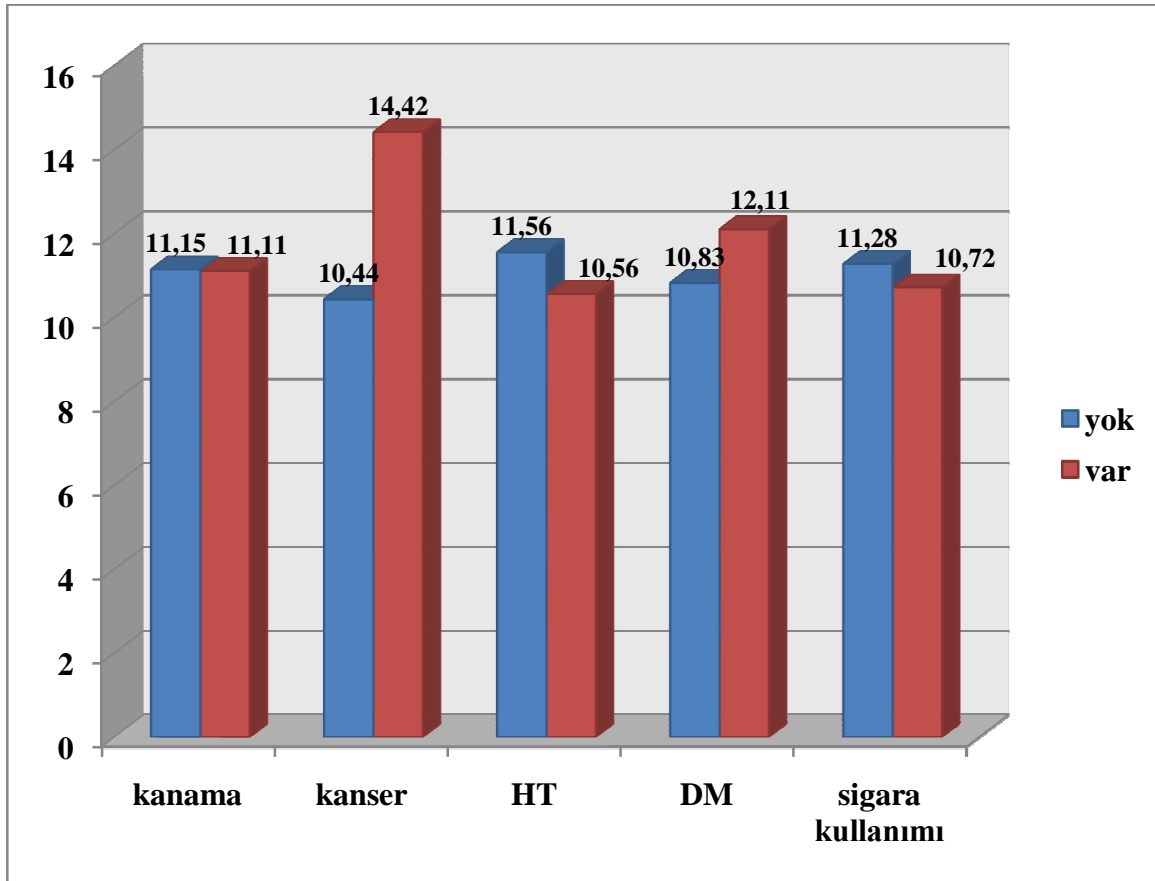
patoloji sonucu						
hiperplazi	10	10,0	1	3,4	5,817	0,055
kanser	13	13,0	9	31,0		
diğerleri	77	77,0	19	65,5		

Sigara kullanımı olanlarda sigara kullanımı olmayanlara göre kalınlaşma ile başvuru ve kanser saptanma oranı daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sigara kullanımı ile endometriyal kalınlık arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Patoloji sonucu hiperplazi, kanser ve diğerleri olarak gruplandırıldığında sigara kullananlar ile sigara kullanmayanlar arasında patoloji sonucu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12 – Klinik özellikler ile sigara kullanımı ilişkisi

	sigara (-)		sigara (+)		ki-kare	p
	n	%	n	%		
başvuru						
kanama	70	76,1	30	81,1	0,378	0,539
kalınlaşma	22	23,9	7	18,9		
kalınlık						
<5 mm	9	9,8	3	8,1	-	-
5-9,99 mm	40	43,5	17	45,9		
10-14,99 mm	21	22,8	6	16,2		
15-19,99 mm	8	8,7	9	24,3		
≥20 mm	14	15,2	2	5,4		
kalınlık						
<5 mm	9	9,8	3	8,1	0,498	0,780
5-14,99 mm	61	66,3	23	62,2		
≥15 mm	22	23,9	11	29,7		
patoloji sonucu						
atrofik	32	34,8	10	27,0	-	-
düzensiz endometriyal proliferasyon	11	12,0	9	24,3		
polip	25	27,2	9	24,3		
basit atipisiz hiperplazi	4	4,3	3	8,1		
kompleks atipisiz hiperplazi	2	2,2	1	2,7		
kompleks atipili hiperplazi	0	0,0	1	2,7		
kanserler	18	19,6	4	10,8		
kanser						
yok	74	80,4	33	89,2	1,430	0,232
var	18	19,6	4	10,8		
patoloji sonucu						
hiperplazi	6	6,5	5	13,5	2,710	0,258
kanser	18	19,6	4	10,8		
diğerleri	68	73,9	28	75,7		

Kanama şikayeti ile başvuranlarda kalınlaşma ile başvuranlara göre endometriyal kalınlık daha az saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Patoloji sonucuna göre atrofik endometriyum saptananlarda polip saptananlara ve kanser saptananlara göre endometriyal kalınlık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az tespit edildi ($p<0,001$). Kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre endometriyal kalınlık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı ($p<0,05$). HT olanlarda HT olmayanlara göre endometriyal kalınlık daha az, DM olanlarda DM olmayanlara göre endometriyal kalınlık daha fazla, sigara kullanımı olanlarda sigara kullanımı olmayanlara göre endometriyal kalınlık daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 13 ve Şekil 2).



Şekil 2 – Klinik özelliklere göre endometriyal kalınlık

Tablo 13 – Klinik özelliklere göre endometriyal kalınlık

	endometriyal kalınlık		
	ort	ss	p
başvuru			
kanama	11,11	6,37	0,475
kalınlaşma	11,15	4,70	
patoloji sonucu			
atrofik endometriyum	7,65	3,57	0,0006 ***
düzensiz endometriyal proliferasyon	11,15	5,47	
polip	12,60	5,92	
basit atipisiz hiperplazi	13,53	5,25	
kompleks atipisiz hiperplazi	11,23	6,76	
kompleks atipili hiperplazi	16,00	-	
kanserler	14,42	7,71	
kanser			
yok	10,44	5,41	0,032*
var	14,42	7,71	
HT			
yok	11,56	6,36	0,722
var	10,56	5,57	
DM			
yok	10,83	5,90	0,334
var	12,11	6,41	
sigara kullanımı			
yok	11,28	6,32	0,798
var	10,72	5,26	

Endometriyal kalınlık ile yaşı ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14 – Endometriyal kalınlık ile yaşı ve BMI ilişkisi

	yaşı		BMI	
	r	p	r	p
endometriyal kalınlık	-0,099	0,263	0,007	0,939

TARTIŞMA ve SONUÇ

Postmenopozal kanama servikal ve endometriyal patolojiler için ayırıcı tanı yapılması gereken önemli bir bulgudur. Servikal patolojilerin tanısı ve taraması için yöntemler olmasına rağmen endometriyal patolojiler için hala bir tarama metodu yoktur. Postmenopozal kanamalı hastalarda yüksek endometriyal karsinom insidansı basit ve yüksek doğrulukta tanısal bir yöntem gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Postmenopozal kadında ovaryen hormonlarda azalma sonucu, endometriyum atrofik olur ve kalınlık $2,3\pm 1,8$ mm olarak ölçülür (45). Bu nedenle menopozdaki kadınlarda endometriyal kalınlaşma da şüpheli bir bulgudur.

Bu değerlendirme için ilk basamak olarak kullanılan yöntem; ucuz, güvenilir ve non invaziv olduğundan transvaginal ultrasonografidir (TVUSG). B. Gull ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 339 postmenopozal kanama ile başvuran kadın 10 yıl takip edilmiş ve bunların 39'unda endometriyum kanseri ve 5'inde atipili endometriyal hiperplazi saptanmıştır. İsveç'in aynı bölgesindeki popülasyonda aynı yaştaki kadınlarla kıyaslandığında **postmenopozal kanama ile başvuranlarda endometriyum kanseri riskinin 64 kat arttığı, eşik değer 4mm alındığında 10 yıl takip edildiğinde bile hiçbir kanser vakası atlanmadığı saptanmış olup, TVUSG ileri inceleme veya biopsinin gerekip gerekmediğini ölçen harika bir yöntem olarak gösterilmiştir (2).**

Bizim çalışmamızda endometriyum kalınlığı 20mm ve üzeri olan hastaların %81,3'ünde kanama semptomu mevcut olup (16 hastanın 13'ünde kanama mevcut, 3'ünde kanama yok) **kanaması olan ve endometriyumunu 20mm'in üzerindeki bu hastaların %53,8'inde kanser saptanmıştır. Bu oran kanamalı ve endometriyum kalınlığı 15mm ve üzeri olan hastalar için %34,6'dır. Dolayısıyla çalışmamıza göre diyebiliriz ki vaginal kanama ile başvuran postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlık 15mm ve üzerinde ise 3 kadından birinde, 20mm ve üzerinde ise 2 kadından birinde kanser mevcuttur.** Bu oranın hastanemize başvuran kadınlar arasında bu denli yüksek saptanmasının nedenleri arasında, hastanemizin üniversite hastanesi olması ve kanser olasılığı yüksek olan hastaların kliniğimize yönlendirilmiş olması da söz konusu olabilir.

Endometriyal kalınlık için cut-off değerinin hormon replasman tedavisi kullanımından bağımsız olarak 5mm olarak alınması uygundur (73). Endometriyum kalınlığı 5mm'nin altında olan hastalara ise küretaj yapılmasından kaçınılmalıdır (73).

Torsten Schmidt ve arkadaşlarının postmenopozal asemptomatik ve TVUSG'de kalın endometriyumlu olduğu saptanan 304 hastada yaptığı prospektif çalışmada hastalara histeroskopi ve ardından fraksiyone küretaj yapılmış olup histeroskopi sonuçları patoloji sonuçları ile konfirme edilmiştir. Sonuç olarak TVUSG ile kalın endometriyum saptanan hastalarda histeroskopi güvenli ve etkili bir metoddur ve eşik değer olarak 6mm önerilmiştir (84). Anne Timmermans ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz sonucunda postmenopozal kanamalı kadınlarda endometriyum kanserini dışlamak için eşik değer 3mm olarak önerilmiştir (85). Çok merkezli olan ve 4 Nordik ülkesinde 8 ayrı klinikte 1168 postmenopozal kanamalı kadının katıldığı bir çalışmaya göre endometriyum kalınlığı 5mm'nin altında olan hiçbir hastada kanser saptanmamış olup bu hastalarda küretaj yapılmasından kaçınılmalı

sonucuna varılmıştır (73). H. Haller ve arkadaşlarının 81 hastaya, histeroskopi ve D&C'den bir gün önce TVUSG yaparak endometriyal kalınlıkları ölçtükleri çalışmada, kalınlık için eşik değer 5mm ve üzeri alındığında TVUSG 48 patolojinin 46'sını, tüm endometriyum kanseri vakaları da dahil olmak üzere yakalamıştır (sensitivite %95,8 spesifite %45,5) (86). Nasri MN ve arkadaşları (87) ve Blumenfeld ML ve arkadaşlarının (88) yaptıkları çalışmalara göre de endometriyum kanseri taraması için eşik değer 5mm olarak alınması uygundur.

Biz de bütün bu çalışmalarda önerildiği gibi çalışmamızda eşik değeri 5mm olarak aldık.

Ann Tabor ve arkadaşlarının, endometriyum kanseri olmayan 3483 kadın ve endometriyum kanseri olan 330 kadını içeren 9 çalışmanın incelendiği meta-analizlerine göre, endometrium kanseri olan hastalardaki endometriyal kalınlık etkilenmemiş kadınların 3,7 katı olarak bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla paralel olarak **kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre endometriyal kalınlık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı (p<0,05)**. Çalışmamızda patoloji sonucuna göre atrofik endometriyum saptananlarda polip saptananlara ve kanser saptananlara göre endometrial kalınlık istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az tespit edildi (p<0,001). **Çalışmamızda endometriyum kalınlığı 20mm ve üzeri olan hastaların (kanama semptomu olan ve olmayan 20mm ve üzeri tüm hastalar) %43,8'inde kanser saptanmıştır. Endometriyum kalınlığı 5mm'in altında olan hastaların %75'inde atrofik endometriyum saptanmış olup hiç kanser vakası saptanmamıştır.**

Yine Ann Tabor ve arkadaşlarının meta-analizinin sonucuna göre endometriyal kalınlık ölçümü semptomatik kadınlarda invaziv yöntemlere olan ihtiyacı azaltmamaktadır. Çünkü yanlış pozitiflik oranı %50 gibi yüksek oranlarda olmasına rağmen endometriyum kanseri vakalarının %4'ü atlanmıştır ki semptomatik bir kadında bu oran kabul edilemeyecek kadar yüksektir, bu nedenle vaginal kanama ile başvuran tüm postmenopozal kadınlara D&C önerilmelidir (89).

Bizce de kanama son derece önemli bir semptomdur. Çalışmamızda aynı kalınlık grupları içerisinde kanama ile kanser ilişkisi incelendiğinde endometriyum kalınlığı 5-9,99 mm olan grupta, 10-14,99 mm olan grupta ve ≥ 20 mm olan grupta kanama olanlarda kanser oranı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzerinde olan grupta da kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı daha yüksek olmakla birlikte, **çalışmamıza göre 5-14,99 mm olan grupta kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05)**. Bu sonuç da göstermektedir ki aynı kalınlık grubunda kanama semptomuyla başvuran hastalarda kanser riski çok daha fazladır dolayısıyla kanama, kanser açısından çok ciddi bir uyarıcı olarak görülmelidir.

M. Gambacciani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 850 postmenopozal kadına TVUSG uygulanmış ve 27 tanesinde kanser tespit edilmiştir. Bunlardan 24 tanesinde kanama, 2 tanesinde anormal pap smear ve anormal endometriyal hücreler tespit edilmiş ve 1 tanesi ise endometriyum kalınlığı nedeniyle histeroskopiye yönlendirilen hastalardandır.

Endometriyum kalınlığı endikasyonu ile asemptomatik 148 hastaya histeroskopi endikasyonu koyulmuş ve sadece 1'inde kanser yakalanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmaya göre asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometriyal patolojiler için TVUSG'nin tarama testi olarak kullanılması %93,2 oranında yanlış pozitiflik yaratmıştır ki buna göre TVUSG tarama yöntemi olarak değerli değildir (90).

Steven R Goldstein'in yaptığı bir derleme sonucuna göre, postmenopozal kanama aksi kanıtlanıncaya kadar kanserdir. Ancak ince bir endometriyumda kanser riski 1/917 gibi düşük bir orandadır. Asemptomatik endometriyal kalınlık postmenopozal kadınlarda %10 ila 17 gibi azımsanmayacak bir orandadır ve altta yatan neden çoğunlukla poliplerdir. Bu poliplerin malignite riski %1'dir. Bunlara yapılan operatif müdahalelerdeki ciddi komplikasyon oranları da ihmal edilmeyecek düzeydedir (%1,3-3,6). Sonuç olarak otomatik olarak bu kadınlara girişimde bulunmak özellikle risk faktörü de bulunmayan kadınlarda doğru değildir (91).

TVUSG ile ilgili bu olumsuz görüşlere karşın TVUSG'nin önemi ve başarısına ciddi bir destek oluşturacağını düşündüğümüz bu çalışmamızda endometriyum kalınlıklarına göre hastalar 3 gruba ayrıldığında, **endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 5 mm'in altında olanlara ve 5-14,99 mm arasında olanlara göre kanser oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0,05). Endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 15 mm'in altında olanlara göre kanser 3,043 kat (%95 Cİ:1,168-7,930) daha yüksek oranda saptandı.** M.G. Giusa-Chiferi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vurgulandığı gibi TVUSG postmenopozal kanamalı tüm kadınlara uygulanması gereken güvenli bir methodur (92).

Elisabeth Epstein ve arkadaşlarına göre TVUSG, düşük riskli postmenopozal kanamalı hastaları (endometriyal line 4mm ve altında), yüksek riskli postmenopozal kanamalı hastaları (endometriyal line 5mm ve üzerinde) ve saline infüzyon kullanarak da fokal büyüyen lezyonları saptar. Fokal lezyonlar için D&C tanı ve çıkarmada yetersiz kalabileceğinden histeroskopi yapılmalıdır. Sonuç olarak endometriyum kanseri riskini tahmin etmede endometriyal kalınlık ölçümünün basit ve doğru bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (93).

Çalışmamızda ayrıca kanama şikayeti ile başvuranlarda kalınlaşma ile başvuranlara göre yaş istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük bulundu (p<0,01); BMI ise daha fazla saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Çalışmamızda yaş atrofik endometriyum saptananlarda polip saptananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bulundu (p<0,01). Kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre yaş anlamlı derecede daha büyük tespit edildi (p<0,05); BMI de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Risk faktörlerinden nulliparite riski 2-3kat, geç menoz riski 2,4 kat, obezite derecesine göre 3-10 kat, DM 2,8 kat, karşılanmamış östrojen tedavisi riski 4-8 kat, meme kanseri tedavisi için kullanılan tamoksifen tedavisi riski 2-3 kat, atipili endometriyal hiperplazi riski 8-29 kat, Lynch 2 sendromu da riski 20 kat artırır (63). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak (2,8kat) **DM olanlarda DM olmayanlara göre kanser 3 kat daha yüksek oranda tespit edildi (p<0,05) (OR:3,012 %95 Cİ:1,131-8,017).**

HT ve hipotiroidinin de endometriyum kanseri ile ilişkili olduğu bilinse de tam olarak kanıtlanamamıştır. Bizim çalışmamızda HT'si olanlarda HT'si olmayanlara göre kanser daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hiroaki Nakamura ve arkadaşlarının, tip 2 DM'li 30, HT'li 49, hem DM hem de HT'li 23 ve sağlıklı 140 olmak üzere toplam 242 postmenopozal Japon kadını inceleyerek yaptıkları çalışmada, DM veya HT varlığının Japon kadınlarında endometriyum kalınlığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır (94). **Oysa bizim çalışmamıza göre DM kanser riskini 3 kat arttırmaktadır. HT'si olanlarda da kanser daha yüksek oranda saptanmıştır.** Bu durumun irksal farklılık ve farklı coğrafyada yaşamdan da kaynaklanıyor olması mümkündür.

İbrahim Serdar Serin ve arkadaşlarının, 40 obez ve HT'li, 28 obez olmayan HT'li, 58 HT'li olmayan obez ve 56 sağlıklı (HT'li olmayan ve obez de olmayan) 182 postmenopozal kadının endometriyal kalınlıklarını ölçerek yaptıkları çalışmalarında, obezitenin endometriyal kalınlığı bağımsız olarak arttırdığını, HT'nin ise endometriyal kalınlığı şayet obezite ile birlikte ise arttırdığını öne sürmüşlerdir (95). Bizim çalışmamızda kanser saptananlarda kanser saptanmayanlara göre BMI daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yine bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak (62) HT'si olanlarda HT'si olmayanlara göre kanser daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak, endometriyum kalınlığı 15 mm ve üzeri olanlarda endometriyum kalınlığı 15 mm'in altında olanlara göre kanser 3,043 kat (%95 Cİ:1,168-7,930) daha yüksek oranda saptanmış olan çalışmamıza da dayanarak diyebiliriz ki postmenopozal dönemdeki endometriyal kalınlık artışı endometriyal patolojileri düşündürecek önemli bir bulgudur.

Postmenopozal kanama da, çalışmamızda aynı kalınlık grupları içinde, **5-14,99 mm olan gruplar için kanama olanlarda kanama olmayanlara göre kanser oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olması ve özellikle endometriyum kalınlığı 20mm ve üzerinde olan kanamalı hastaların 2'sinden 1'i kanserdir sonucu ışığında denenebilir ki çok önemli bir semptomdur.**

Postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastalara ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmalı ve endometriyum TVUSG ile değerlendirilmelidir. TVUSG postmenopozal dönemdeki endometriyal patolojilerin tanısında etkin ve kabul edilebilir non invaziv bir yöntemdir ve erken tanının prognoz üzerindeki olumlu etkisi bilindiği üzere, endometriyum kanseri açısından riskli kadınların tanımlanmasında ve takibinde çok önemlidir.

TVUSG'de endometriyal kalınlık artışı saptandıysa hasta asemptomatik de olsa endometriyal biopsi için yönlendirilmelidir. Özellikle postmenopozal kanaması olan hastalarda kalın endometrium da eşlik eden bulgu ise olası endometriyal maligniteyi ekarte etmek için endometriyal biopsi mutlaka yapılmalıdır. Bizim çalışmamızın da TVUSG'nin asemptomatik ve semptomatik postmenopozal kadınlarda rutin kanser tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi konusunda ciddi bir destek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer Statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236.
2. B. Gull, B. Karlsson, I. Milsom, S. Granberg. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 188, Issue 2, February 2003, Pages 401-408.
3. Leon Speroff Eighth Edition Chapter 17 Menopause and Perimenopausal Transition p:681-85
4. Adena M, Gallagher H. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol* 1982;9:121-130.
5. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987;47:94-100.
6. de Vet A, Laven J, de Jong F, et al. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77:357-362
7. Soules M, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874-878.
8. Whiteman M, Staropoli C, Langenberg P, et al. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264-272.
9. Barton D, Loprinzi C, Quella S, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500.
10. Utian W, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1078
11. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244:1443-1445.
12. Guttuso T, Kurlan R, McDermott M, et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-345.
13. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357-369.
14. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, et al. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994;84:215-218.

15. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, et al. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:85-92.
16. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-1079.
17. National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis www.nof.org. 2010
18. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008.
19. Watts N, Ettinger B, LeBroff M. Perspective: FRAX facts. *J Bone Min Res* 2009;24:975-979.
20. Cauley J, Zmuda J, Ensrud K, et al. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5700-5705.
21. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.
22. Cummings S, Black D, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
23. MORE Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-645.
24. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
25. Cummings S, San Martin J, McClung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
26. Stampfer M, Colditz G, Willet W, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.
27. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
28. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
29. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.

30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
31. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-491.
32. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
33. Vogel V, Costantino JP; Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006;295:2727-2741.
34. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
35. Shifren J, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol* 2010;115:839-855.
36. Varila E, Wahlstrom T, Raura I. A 5-year follow up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-973.
37. Shifren J, Desindes S, McIlwain M, et al. A randomized, open label, crossover study comparing the effects of transdermal vs. oral estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007;14:985-994.
38. Shifren J, Monz B, Russo P, et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970-978.
39. Avis N, Brockwell S, Randolph J, et al. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442-452.
40. Gast M, Freedman M, Vieweg A, et al. A randomized study of low dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:247-526.
41. Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji: Jinekolojik muayenede tanıya yardımcı yöntemler 2001:84-7
42. Valentin L. Transvaginal sonography in gynaecology. *Reviews in Gynaecological Practice* 4 (2004) 50-57
43. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:345-50.

44. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. *Bailleres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003, Vol 18, Issue 1.
45. Kurjak A, Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil Steril*. 1995, 64:532-38
46. Kurjak A, Zalud I. Normal pelvic blood flow In: Kurjak A, *Ultrasound in postmenopausal women*. In: Kurjak A *Transvaginal Color Doppler*. Parthenon Publishing, London. 1991;25.
47. Osmer RG, Puchta J, Suren A. Pathological findings of the postmenopausal endometrium. In: Osmer R, Kurjak A. *Ultrasound and the uterus*. Carnforth, New York; Parthenon Publishing. 1995, 31-44.
48. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Nordström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol*. 1991, 164: 47-52.
49. Rempen A. Normal sonographic features of the uterus. In: Osmer R, Kurjak A. *Ultrasound and the uterus*. Carnforth, New York; Parthenon Publishing. 1995, 1-12.
50. Lin MC, Gosin BB, Wolf SI, Feldesman MR, Stuenkel CA, Braly PS, Pretorius DH. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. *Radiology*. 1991; 180:427-32.
51. Chin-Yuan Hsu, Chih-Ping Chen, Kung-Liang Wang. Assessment of Postmenopausal Bleeding. *International Journal of Gerontology*, Volume 2, Issue 2, June 2008, Pages 55-59.
52. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1371-80.
53. Choo YC, Mak KC, Hsu C, et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:225-228.
54. Berek & Novak's fifteenth edition *Gynecology* section IV General Gynecology p:426-28.
55. Kurman, R.(ed.): *Blaustein's Pathology of the Female genital tract*. 3rd ed. New York, Springer- Verlag, 1987.
56. Shakti Bhan Khanna, Kiranabala Dash, Uma Mishra, Sweta Tiwari. Recent advances in evaluation and management of postmenopausal bleeding. *Apollo Medicine*, Volume 9, Issue 3, September 2012, Pages 268-272.
57. Cauley SA, Cumming, SR, Block DM et al. Prevalence and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;165:1438-1444.
58. Halit J, Koskela O, von Schoultz B: Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Am Chir Gynecol* 1983;72:274.
59. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Oncol* 1994;21:64-70.

60. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.
61. Trimble C, Kauderer J, Silverberg S, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:393(abst).
62. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434-440.
63. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129.
64. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218.
65. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:28-39.
66. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6.
67. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985;56:2256-2263.
68. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770-779.
69. Notelovitz M. Gynecologic problems of menopausal women; Part 1. Changes in genital tissue. *Geriatrics* 1978;33:24-30.
70. Long CA. Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:784-6.
71. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 50: 655-9.
72. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, Belling L, Holmberg P, MacLaughlin W, Howard F (2000). Gynecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*. 6:643-8.
73. Fadi Alfaily, MBChB, MSc, DFFP, MRCOG, and Ayman A. The first line investigation of postmenopausal bleeding. Transvaginal ultrasound scanning and endometrial biopsy may be enough. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:892-95.
74. Gomez-Fernandez CR, Gaves- Azar P, Behshid K, Averette HE, Nadji M. Normal endometrial cells in Papanicolau smear; prevalence in women with and without endometrial disease. *Obstet Gynecol* 2000;96:874-78.

75. Zucker PK, Kasdal ES, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985;56:2256-2263.
76. Pantoleoni D. Endoscopic examination of the cavity of the womb. *Med Press Circ.* 1969;8:26.
77. Neuwirth RS, Amin JH. Excision of submucous fibroid with hysteroscopic kontrol . *AMJ Obstet Gynecol* 1976;121:95-99.
78. Chervenak TA, Neuwirth SR. Hysteroscopic resection of uterine septa. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:351-353.
79. Goldrath WH, Fuller TA , Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:869-872.
80. Grimes D (1982). Dilatation and curettage. A reap praisal. *Am reappraisal Am J obstet Gynecol* 1989;142:1-6.
81. Hunter Re, Reuter K, Kopin E (1989). Use of ultrasonography in the difficult postmenopausal dilatation and curetage. *obstet Gynecol May;73(5 pt 1):813-6.*
82. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy Curratage, *Obstet Gynecol* 1975;45:537-41.
83. Suarez RA, Grimes DA, Majmudor B, et al. Diagnostic Endometrial Aspiration with the Karman Cannula, *J Reprod Med* 1983;28:41-4.
84. Torsten Schmidt, Martina Breidenbach, Frank Nawroth, Peter Mallmann, Ines M. Beyer, Markus C. Fleisch, Daniel T. Rein. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas, Volume 62, Issue 2, 20 February 2009, Pages 176-178.*
85. Timmermans A, Opmeer B. C, Khan K. S, Bachmann L. M. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.
86. H. Haller, N. Matejčić, B. Rukavina, M. Krašević, S. Rupčić, D. Mozetič. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 54, Issue 2, August 1996, Pages 155-159.*
87. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(5):470-5.
88. Blumenfeld ML, Turner LP. Role of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:641-55.

89. Ann Tabor, Hilary C Watt, Nicholas J Wald. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstetrics & Gynecology*, Volume 99, Issue 4, April 2002, Pages 663-670.
90. M Gambacciani, P Monteleone, M Ciaponi, A Sacco, A.R Genazzani. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas*, Volume 48, Issue 4, 20 August 2004, Pages 421-424.
91. Steven R. Goldstein, MD, FACOG, NCMP, CCD. Significance of incidentally thick endometrial echo on transvaginal ultrasound in postmenopausal women. *Menopause*, vol 18, no 4, 2011 pp. 434-36.
92. M.G. Giusa-Chiferi, W.J. Gonçalves, E.G. Baracat, L.Cavalcanti de Albuquerque Neto, C.C.R. Bortoletto, G.Rodrigues de Lima. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in endometrioid adenocarcinoma. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 70, Supplement 3, 2000, Page C50.
93. Elisabeth Epstein, Lil Valentin. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 18, Issue 1, February 2004, Pages 125-143.
94. Hiroaki Nakamura, Hiroshi Tsuda, Masayuki Hosoi, Toshihiko Sato, Takeshi Inoue, Sadako Nishimura, Koji Kajitani, Naoki Kawamura. Endometrial thickness in Japanese women with hypertension or/and type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 129, Issue 2, December 2006, Pages 174-177.
95. Ibrahim Serdar Serin, Bulent Ozcelik, Mustafa Basbug, Olcay Ozsahin, Ayse Yilmazsoy, Rusen Erez. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 109, Issue 1, 1 July 2003, Pages 72-75.