



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

BAŞKAN: PROF.DR.İSMAİL METE İTİL

FARKLI BASINÇLARDA HİSTEROSKOPİ SIRASINDA ABDOMİNAL

KAVİTEYE

ENDOMETRİAL HÜCRE GEÇİŞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

DR. ESRA BEYPARS

İZMİR – 2016



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
BAŞKAN: PROF.DR.İSMAİL METE İTİL

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR. ESRA BEYPARS

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.AHMET METE ERGENOĞLU

İZMİR – 2016

ETİK KURUL ONAYI

Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/
Karar No: 14-7/ 48

Sayın
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mete ERGENOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

Kurulumuza başvurusunu yaptığımız "Farklı Basınçlarda Histeroskopi Sırasında Abdominal Kaviteye Endometrial Hücre Geçişinin Değerlendirilmesi" konulu araştırmanıza ilişkin kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasında etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Başkan

Ünvanı / Adı / Soyadı Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 14- 7/48	
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD
Doç. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli

Bu araştırma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2014-TIP-059 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Dr.Esra BEYPARS'ın ‘Farklı basınçlarda histeroskopi sırasında abdominal kaviteye endometrial hücre geçişinin değerlendirilmesi’ konulu tezinde Ekim 2014-Nisan 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak yatırılan BTL ya da salpenjektomi öyküsü olmayan, planlanan operasyon öncesi fraksiyone küretaj uygulanmış ve Patoloji sonucu benign olarak raporlanmış toplam 60 adet hasta prospektif araştırma kapsamında değerlendirildi.

Genel anestezi altında abdominal histerektomi öncesi dorsolitotomi pozisyonunda batın açıldıktan ve batın gözlemi yapıldıktan sonra her iki tubanın ucuna steril poşetler yerleştirildi.Servikal dilatasyon yapmaksızın ofis histeroskopi ile uterin kaviteye girilip 5 dk. süre ile 1. grup hastada 60 mmHg, 2. grup hastada 100 mmHg, 3. grup hastada 150 mmHg basınçta gözlem yapıldı.Poşetlere sıvı geçişi olan olguların numuneleri Ege Üniversitesi Patoloji ABD'da 1200 devir/ dk.'da 4 dk santrifüj edilip lama yayıldıktan sonra PAP boyası ile değerlendirilip endometrial hücre varlığı incelendi.

Çalışmanın genel değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar şöyledir:

1. Çalışmaya katılanların yaşları 60 mm Hg grubunda $46,90 \pm 5,34$; 100 mm Hg grubunda $47,80 \pm 6,01$; 150 mm Hg grubunda ise $46,5 \pm 5,87$ 'dir. Yaş değişkeni bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,766$).
2. Gruplara göre tanılar değerlendirildiğinde 3 grupta da %50 civarında ‘myoma uteri’ görülmektedir. Üç grupta da ‘myoma uteri’den sonra en çok görülen tanı ise ‘medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama’dır. Gruplar ile tanı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
3. Kullanılan sıvı miktarı bakımından çalışmaya katılanlar incelendiğinde 60 mm Hg grubunda $1045 \pm 27,63$; 100 mm Hg grubunda $1197,5 \pm 11,18$; 150 mm Hg grubunda ise $1312,5 \pm 22,21$ 'dir. Kullanılan sıvı miktarı bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,01$).150 mm Hg grubunda 100 mm Hg grubuna göre, 100 mm Hg grubunda 60 mm Hg grubuna göre daha fazla miktarda sıvı kullanılmıştır.
4. 60 mm Hg grubunda sıvı geçişi görülmezken, 100 mm Hg grubunda %5, 150 mm Hg grubunda ise %75 oranında sıvı geçişi olmuştur. Sıvı geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,01$).
5. 60 mm Hg ve 100 mm Hg grubunda hücre geçişi görülmezken, 150 mm Hg grubunda ise %25 oranında hücre geçişi olmuştur. Hücre geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$).
- 6.150 mm Hg grubunda yaş, geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında sıvı geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır.Daha genç yaşta olanlarda ve daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda daha fazla abdominal kaviteye sıvı geçişi olmuştur.
- 7.150 mm Hg grubunda yaş, geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında hücre geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır.Daha genç yaşta olanlarda, daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda ve daha fazla sıvı geçen olgularda sıvıda endometrial hücre saptanma oranı daha fazladır.

Bu klinik çalışma verileri ve sonuçları yönünden bilimsel bulunarak başarılı olduğuna karar verilmiştir.

Prof.Dr.İsmail Mete İTİL

Doç.Dr.Ahmet Mete ERGENOĞLU

Prof.Dr.Hasan YÜKSEL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	8
KISALTMALAR.....	9
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	11
1.GİRİŞ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, her zamanengin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde birlikte çalıştığımız ve bu sürecin her aşamasında bana yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen danışmanım Doç.Dr.Ahmet Mete ERGENOĞLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Patoloji preparatlarının incelenmesinde ve uzmanlık tezimi tamamlamama yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU ve Uzm.Dr.Gürdeniz SERİN'e ; istatistik çalışmalarını gerçekleştiren Yrd.Doç.Dr.Timur KÖSE ve Yrd.Doç.Dr.M.Agah TEKİNDAL'a çok teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, deneyim ve yardımları ile bu alanda yetişmemdeki katkıları için Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL, Prof.Dr.M.Coşan TEREK, Prof.Dr.Nedim KARADADAŞ, Prof.Dr.Teksin ÇIRPAN, birlikte çalışmakta olduğum tüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize ve personel ekibimize teşekkür ederim.

Yoğun çalışma sürecimde bana her zaman destek olan ve fedakarlıklarını esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Esra BEYPARS

İzmir 2016

KISALTMALAR

ARDS	: Adult respiratuar distres sendromu
AUK	: Anormal uterin kanama
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CO2	: Karbondioksit
DM	: Diabetes mellitus
D&C	: Dilatasyon küretaj
EIN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GnRH	: Gonodotropin releasing hormon
HNPCC	: Herediter non-polipozis coli
HS	: Histeroskopi
ISGP	: International Society of Gynecological Pathologists
IVF	: İn vitro fertilizasyon
LVAİ	: Lenfovasküler alan invazyonu
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MFD	: Müllerian füzyon defekti
OK	: Oral kontraseptifler
PCOS	: Polikistik over sendromu
PMK	: Postmenopozal vajinal kanama
SİS	: Salin infüzyon sonohisterografi
TV-USG	: Transvajinal ultrasonografi
UPSC	: Uterin papiller seröz karsinoma
WHO	: World Health Organisation

ÖZET

Beypars, E. Farklı basınçlarda histeroskopi sırasında abdominal kaviteye endometrial hücre geçişinin değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2016.

Çalışmamızda farklı basınçlarda histeroskopi uygulayarak abdominal kaviteye sıvı ve endometrial hücre geçişini değerlendirdik. Farklı basınçlarda ne kadar sıvı ve hücre geçtiğini karşılaştırıp, geçişin olmadığı sınır değeri belirlemeyi amaçladık.

Prospektif çalışmamıza benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak kliniğimize yatırılan BTL ya da salpenjektomi öyküsü olmayan, planlanan operasyon öncesi fraksiyone küretaj uygulanmış ve patoloji sonucu benign olarak raporlanmış toplam 60 adet hasta dahil edildi. Genel anestezi altında abdominal histerektomi öncesi dorsolitotomi pozisyonunda batın açıldıktan ve batın gözlemi yapıldıktan sonra her iki tubanın ucuna steril poşetler yerleştirildi. Servikal dilatasyon yapmaksızın ofis histeroskopi ile uterin kaviteye girilip 5 dk. süre ile 1. grup hastada 60 mmHg, 2. grup hastada 100 mmHg, 3. grup hastada 150 mmHg basınçta gözlem yapıldı. Poşetlere sıvı geçişi olan olgularda numunelerin patolojik incelemesi yapılarak endometrial hücre varlığı incelendi. Çalışmamızda veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterildi.

Çalışmaya katılanların yaşları 60 mm Hg grubunda $46,90 \pm 5,34$; 100 mm Hg grubunda $47,80 \pm 6,01$; 150 mm Hg grubunda ise $46,5 \pm 5,87$ 'dir. Yaş değişkeni bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,766$). Gruplara göre tanıları değerlendirildiğinde 3 grupta da %50 civarında "myoma uteri" görülmektedir. Üç grupta da "myoma uteri"den sonra en çok görülen tanı ise "medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama"dır. Gruplar ile tanı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kullanılan sıvı miktarları bakımından çalışmaya katılanlar incelendiğinde 60 mm Hg grubunda $1045 \pm 27,63$; 100 mm Hg grubunda $1197,5 \pm 11,18$; 150 mm Hg grubunda ise $1312,5 \pm 22,21$ ml'dir. Kullanılan sıvı miktarları bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,01$). 60 mm Hg grubunda sıvı geçişi görülmezken, 100 mm Hg grubunda olguların %5'inde, 150 mm Hg grubunda ise olguların %75'inde sıvı geçişi olmuştur. Sıvı geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,01$). 60 mm Hg ve 100 mm Hg grubunda hücre geçişi görülmezken, 150 mm Hg grubunda ise olguların %25'inde hücre geçişi olmuştur. Hücre geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). 150 mm Hg grubunda yaş, geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında sıvı geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda ve daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda daha fazla abdominal kaviteye sıvı geçişi olmuştur. 150 mm Hg grubunda yaş, geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında hücre geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda, daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda ve daha fazla sıvı geçen olgularda sıvıda endometrial hücre saptanma oranı daha fazladır.

Transtubal hücre geçişinden korunmak için düşük basınçlarda histeroskopiye güvenle kullanabileceğimiz kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Histeroskopi, basınç, sıvı, endometrial hücre

ABSTRACT

Beypars, E. Evaluation transmission of the endometrial cells to abdominal cavity by performing hysteroscopy at different pressures. Ege University School Of Medicine, Obstetrics And Gynecology Department Of Medicine, Thesis, İzmir, 2016.

We evaluated transmission of the endometrial cells to abdominal cavity by performing hysteroscopy at different pressures in our study. We aimed to compare the transmission of fluid and endometrial cells, to determine the limits of the transition.

We include 60 patients in our prospective study who were hospitalized for abdominal hysterectomy because of benign diseases, without history of BTL or salpingectomy, performed fractional curettage and reported benign by pathology. With general anesthesia in dorsolithotomy position before abdominal hysterectomy after opening the abdomen and abdominal observation, sterile bags were located at the end of both tubes. Without cervical dilatation we observed of the uterine cavity with office hysteroscopy during 5 min. in group 1 at 60 mm Hg, in group 2 at 100 mmHg, in group 3 at 150 mm Hg. Pathological examination of the samples performed in patients with fluid transition and the presence of endometrial cells observed. Our data was evaluated in the package (SPSS, Chicago, IL, Version 17).The level of significance was shown as $\alpha = 0.05$.

Age of the patients in 60 mm Hg group 46.90 ± 5.34 mm Hg; in 100 mm Hg group 47.80 ± 6.01 mm; in 150 mm Hg group 46.5 ± 5.87 . There was no statistically significant difference among 3 groups about age ($p = 0.766$). When assessed according to the diagnosis in 3 three groups, around of 50% is " uterine myoma ". In all three groups, after 'myoma uteri' most common diagnosis is "abnormal uterine bleeding refractory to medical treatment". There was no statistically significant difference among 3 groups about diagnosis. Amount of fluid used in 60 mm Hg group 1045 ± 27.63 ; in 100 mm Hg group 1197.5 ± 11.18 ; in 150 mm Hg group $1312.5 \pm 22,21$ ml. Between the 3 groups amount of fluid used there was a significant difference statistically ($p < 0.01$). Although at 60 mm Hg there was any liquid passage; there were 5% at 100 mm Hg and 75% at 150 mm Hg liquid passage rate. About fluid transition between the groups there was significant difference statistically ($p < 0.01$). At 60 mm Hg and 100 mm Hg there was no cell transmission. At 150 mm Hg there was 25% cell transmission. In 150 mm Hg group there was a statistically significant difference in the amount of fluid used and the amount of fluid transition. At a younger age and more fluid is used and more fluid passed, endometrial cells were detected more often.

We believe that we can safely use hysteroscopy at low pressure to avoid transtubal cell transmission.

Key Words: Hysteroscopy, pressure, fluid, endometrial cell.

1.GİRİŞ

Günümüz jinekoloji pratiğinde histeroskopi özellikle infertil kadınların değerlendirilmesi ve tedavisinde, uterin anomalilerin fonksiyonel ve anatomik incelemesinde ve anormal uterin kanamaların tanı ve yönetiminde temel araç olmuştur. Histeroskopi; minimal invaziv olup, yüksek sensitivite ve spesitiviteye sahiptir. Yönlendirilmiş biyopsi alınabilmesi, endometrial örneklemede hata olasılığını azaltmaktadır. Ayrıca benign lezyonlarının eş zamanlı tedavisinin de yapılabilmesi, ofis tabanlı oluşu ve hastanın konforunu bozmayacak tanı ve tedavi olanağı sağlaması açısından ve kısa süreye ihtiyaç duyulması, takip aşamasında tekrar edilebilirliği nedeniyle de değeri her geçen gün biraz daha artan bir tanı ve tedavi aracıdır (1). Özellikle son 20 yılda minimal invaziv cerrahinin öneminin artmasıyla öncelikle diagnostik ve operatif histeroskopinin endikasyonları daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Uterin kavite ve alt uterin segmentin benign, premalign ve malign lezyonlarının tanısında histeroskopi önemli bir yere sahiptir.

Histeroskopi sırasında uterin kavite içerisini görüntüleyebilmek için kavite içi basıncın en az 45-80 mm Hg' ya kadar yükseltmek gerekmektedir. Bazen gerekli tanı ve tedavi için 100 mm Hg ve üzerine çıkmak gerekebilmektedir. Bu basınç etkisiyle abdominal kaviteye bir miktar sıvı ve endometrial hücre geçişi olabilmektedir(2,3,4,5,6,7,8,9,10) . Günümüzde bu işlem esnasında endometrial hücreler aracılığıyla uterin patolojilerin abdominal kaviteye yayılımı tartışma konusudur(11). Ayrıca abdominal kaviteye endometrial hücre geçişinden sakınmak için aşılması gereken histeroskopi basınç değeri henüz tanımlanmamıştır. Çalışmamızda benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak kliniğimize yatırılan ve çalışma kriterlerimize uyan 60 hastaya 1. grupta 60 mmHg, 2. grupta 100 mmHg, 3. grupta 150 mmHg basınçta histeroskopi uygulayarak abdominal kaviteye sıvı ve endometrial hücre geçişini değerlendirdik. Farklı basınçlarda ne kadar sıvı ve hücre geçtiğini karşılaştırıp, geçişin olmadığı sınır değeri belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HİSTEROSKOPI

Histeroskopi, servikal kanaldan uterin kaviteye ulaştırılan intrauterin diagnostik ve terapötik işlemlerin yapılabildiği endoskopik bir prosedürdür. Majör cerrahi girişim olmaksızın pek çok uterin anomalinin düzeltilmesine olanak sağlamaktadır. Daha az hastanede yatış süresi ve daha az masraf gerektirmesi, morbiditesinin daha az olması bu yöntemin avantajlarıdır. Histeroskopi ile anormal uterin kanamaya yol açan polip, submüköz myom, endometrial hiperplazi ve karsinom gibi lezyonların teşhis edilebilmesi ve uygun olgularda aynı seansta operatif yöntemle tedavileri mümkündür. Yapılan çeşitli çalışmaların derlemesinde histeroskopinin tüm endometriyal patolojileri tespitteki sensitivitesi %90 ile %97 arasında, spesifisitesi ise %62-%93 arasında değişmektedir. Histeroskopinin submüköz myomları tanımasındaki sensitivite %53-%100, spesifisitesi %97-%100 oranlarında tespit edilmiştir. Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite ve spesifisitesi ise sırasıyla %90-%100 ve %97-%100 arasında tespit edilmiştir (12).

Histeroskopi; uterus içi patolojilerin doğrudan değerlendirilmesini sağlar, görerek biyopsiye olanak tanır, örneklemede hata yapma olasılığını azaltır ve benign endometrial lezyonların tedavisi de aynı anda yapılabilir. Pahalı teknik donanım ve anestezi gereksinimi, distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların ortaya çıkabilmesi ve minimal invaziv bir girişim olması bu yöntemin dezavantajları gibi gözükmemektedir. Buna karşılık, histeroskopinin bildirilen komplikasyon oranı ancak %1'ler düzeyindedir (13,14). Bu yöntemin başarısını arttıran en önemli faktörler uygun hasta seçiminin yapılabilmesi ve uygulamanın histeroskopi konusunda yetenekli ve tecrübeli kişilerce yapılmasıdır. Hasta uyumunun ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle postmenopozal kanamalı hastalarda diagnostik histeroskopi ilk tanı metodu olarak kullanılmasını savunan yazarlar vardır (15). Ancak, hala günümüzde histeroskopi genellikle başlangıç tanı prosedürü olarak kullanılmamaktadır, bunun en önemli nedenleri maliyeti, invaziv olması ve eğitimli operatöre ihtiyaç duyulmasıdır (16).

Tarihçe:

Yaklaşık 150 yıldır histeroskopi geleneği vardır. İlk başarılı histeroskopi 1869'da Pantaleoni tarafından postmenopozal vajinal kanamalı bir hastada uygulanmış ve endometrial polip saptanmıştır (17). Charles David, 1907'de kontakt histeroskopi için kullanılan enstrümantasyonu tanımlamıştır. 1914 yılında Alfred Heinberg, yeni bir histeroskopun ilk tanıtımını yapmıştır. Dr. I. C. Rubin 1925 yılında sabit basınç altında devamlı olarak gaz insufle ederek uterusu şişirerek peritoneal kaviteden hızlı absorpsiyonu nedeniyle karbondioksidi kullanmış ve direkt gözlem altında doku örneklerinin alınabileceğini de göstermiştir. Schroeder, histeroskopi eşliğinde uterin kavitenin özelliklerini incelemiştir. İlk kez 1952'de Vulmiere, Fourestier ve Gladu tarafından geliştirilen soğuk ışık fiberoptik sisteminin kullanılmaya başlanması; histeroskopinin gelişmesindeki en büyük devrimdir (18). 1970 yılında Edström ve Fernstöm, uterin distansiyon amacı ile %32 dekstran kullanmışlardır. Aynı yıllarda H. J. Lindemann histeroskopi ile intrauterin adezyonların tedavisini ilk olarak gerçekleştirmiştir. 1980'de ise Jacques Hamou, Hamon mikrohisteroskobunu kullanıma kazandırmıştır. Distansiyon materyali ve aydınlatma ile ilgili problemlerin çözülmesi ile günümüzde histeroskopi, intrauterin gözlemin teşhisteki doğruluğu artıracığı veya tedavinin belirleneceği her durumda endikedir.

Histeroskopi Endikasyonları (17):

1.İnfertilite

a. Tanısal amaçlı:

- Müllerian füzyon defektlerinin (MFD) araştırılması
- İntrauterin adezyonların araştırılması
- Submüköz polip ve myom araştırılması
- Açıklanamayan infertilite
- Anormal HSG'yi takiben kavitenin değerlendirilmesi
- İnvitro fertilizasyon (IVF) ve tubal mikrosirurji öncesi
- Salpingoskopi

b. Tedavi amaçlı:

- Uterin septum rezeksiyonu
- Histeroskopik adezyolizis
- Submüköz myomların ekstirpasyonu
- Polip ekstirpasyonu
- Tubal kanülasyon ve balon tuboplasti

2. Anormal uterin kanama

a. Tanı amaçlı:

- Premenapozal ve postmenapozal açıklanamayan uterin kanama
- Postpartum ve postabortus kanama
- Mol gebeliği
- Direkt gözlem altında endometrial biopsi

b. Tedavi amaçlı:

- Submüköz myom ve endometrial polip ekstirpasyonu
- Parsiyel endometrial ablasyon

3. Disloke intrauterin rahim içi araç lokalizasyonunun saptanması ve çıkarılması

4. Serviks ve endometriumun premalign ve erken evre malign lezyonlarının araştırılması

5. Diğer kullanım alanları:

- Fetoskopi ve embriyoskopi
- Fallop tüplerinin tuboskopik değerlendirilmesi
- Koryon villus biyopsisi
- Histeroskopik tubal sterilizasyon

Histeroskopi Kontredikasyonları (17):

a.Kesin Kontraendikasyonlar :

- 1.Akut adneksiyal veya endometrial enfeksiyon
2. İnvaziv serviks karsinomu

3. Büyük submüköz myom veya çok geniş tabanlı septum

b. Rölatif Kontraendikasyonlar:

1. Şiddetli intrauterin kanama
2. Erken postpartum ve postabortal evre
3. Serviks stenozu ve servikal konizasyon sonrası
4. İntrauterin gebelik (RİA+gebelik+CVS+fetoskopi hariç).
5. Stage IV intrauterin adhezyon.

Endometrium kanserinde histeroskopinin distansiyon medyumunu aracılığı ile yayılıp prognozu kötüleştirdiğine ait kanıt olmadığını söyleyen çalışmalar olduğu gibi aksini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (19). Histeroskopi, gebeliğin bozulmasına neden olabileceğinden ve genişletici medyumların da embriyo üzerine etkisi bilinmediğinden gebelikte seyrek kullanılmaktadır. Gebeliğin implantasyon fazında uygun biçimde yapılan histeroskopinin sanılandan daha az bir riski olduğu savunulmakta (20,21). Koryon villus örnekleme histeroskopik yapılabildiği halde transabdominal ultrasonografi eşliğinde yapılması tercih edilmektedir.

Histeroskopi Komplikasyonları (22):

Histeroskopinin komplikasyonları; cerrahi komplikasyonlar (perforasyon, laserasyon, hemoraji), distansiyon medyumuna bağlı komplikasyonlar, geç komplikasyonlar (adhezyon formasyonu, enfeksiyonlar), pozisyonel ve anesteziye bağlı komplikasyonlar olarak gruplandırılabilir.

a) Cerrahi Komplikasyonlar:

Servikal laserasyon, uterin perforasyon ve hemoraji; travmatik cerrahi komplikasyonlarıdır. Servikal laserasyon, stenozu olan vakalarda dilatasyon gerektiğinde olabilmektedir. Perforasyon genellikle ball elektrod ya da lazer kullanımı sırasında olabilmemesine karşın, bazen de servikal dilatatör ya da histeroskop kullanımı sırasında oluşabilmektedir. Uterin perforasyon riski yaklaşık olarak %0,8'dir (22). Yaklaşım; perforasyonun büyüklüğüne, oluş şekline, lokalizasyonuna, eşlik edebilecek komşu organ hasarı varlığına göre değişiklik gösterebilir. Basit perforasyonlar nadiren müdahale gerektirir. Gözlem ve geniş spektrumlu antibiyotik çoğu zaman yeterlidir. Kanamayı ekarte etmek için laparoskopi gerekebilir. Kompleks perforasyonlar, genellikle elektro-mekanik aletlerle veya lazerle oluşan termal hasar nedeniyle oluşabilmektedir. Distansiyon medyumunun akım hızında ani artma ve uterin kavite basıncında ani kayıp perforasyonun önemli belirtilerindendir. Gerekli olduğu düşünülen durumlarda laparoskopi ile hemostaz ve batın içi organ hasarı araştırılabilir.

Mekanik metodlar veya rezekteskop gibi termal enerjiyle myometriyum hasarı oluşabilir. Genelde operasyon sırasındaki kanama, distansiyon ortamının basıncını artırarak arteriyel basıncı geçip uterin duvarlara basınç yapmak suretiyle durdurulabilir. Sonra kanayan damar ball elektrod kullanılarak koagüle edilebilir. Gerekli durumlarda postoperatif intrakaviter balon uygulanabilir. Eğer rezeksiyon myometriuma kadar uzanmış ve bir damar pleksusu açılmış ise bu yöntemler fayda sağlamayabilir. Bu durumda histerektomi veya internal iliak arterin ön dallarının ligasyonu ya da ultrason eşliğinde embolizasyonu gerekli

olabilir. Serviksin laserasyonları uterus perforasyonuna sekonder ya da tenekulumla tutmaya bağlı olarak gerekleŒebilir. Lateral perforasyonlar, ciddi kanamalara neden olabilir ve de distansiyon medyumunun aŒırı emilimine yol açabilir.

b)Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar:

Histeroskopide distansiyon ortamları olarak karbondioksit, dekstran 70'in %10 dekstroz solüsyonu, düşük viskoziteli elektrolitli veya elektrolitsiz sıvılar kullanılmaktadır. Distansiyon ortamına bağlı komplikasyonların görölme sıklığı doğru insüflatör kullanıldığında %4'ün altındadır. Maksimum 100 mmHg basınçta ve 100 ml/dk akım hızında kullanıldığında karbondioksit güvenilir bir medyumdur. Laporoskopi sırasında bu oran 1-6 lt/dk olduğundan laporoskopi insuflatörü hiçbir zaman histeroskopi için kullanılmamalıdır. CO2 kanda çözüdür hale gelir ve ventilasyon ile atılır, ancak vasküler intravazasyonunu hesaplamak mümkün değildir. CO2'nin güvenilirliği, ventilasyonu yeterli hastada gösterilmiŒtir. Verilen CO2 miktarı, artmış PCO2 veya azalmıŒ PO2 değerlerine neden oluyorsa bazı riskler ortaya çıkar. Sonuç olarak oluŒan metabolik asidoz kardiyak düzensizliklere yol açar. Yüksek basınçlarda CO2 tubal yollardan peritoneal kaviteye ulaŒarak omuz ağrısına neden olabilmektedir. Karbondioksit bağlı gaz embolisi 400 ml.'nin altında olduğunda herhangi ciddi bir yan etki beklenmemektedir.

Hyskon %32'e (dextran 70) bağlı oluŒan problemler; anaflaktik reaksiyon, adult respiratuar distress sendromu (ARDS), nonkardiyojenik pulmoner ödem ve koagülopatilerdir. Anaflaktik reaksiyonlar; oksijen, antihistaminik, glukokortikoid ve intravenöz sıvılarla tedavi edilmelidir. ARDS tedavisinde de glukokortikoid, oksijen ve solunum desteği gerekmektedir. Pulmoner komplikasyonlar; büyük olasılıkla vasküler sisteme karŒı oluŒan bir direkt toksik etki sonucunda değil de, dextranın plazma geniŒletici etkisi nedeniyle oluŒur. DolaŒıma karıŒan her 100 ml Hyskon, intravasküler hacimde 860 ml'lik artışa yol açar. Dextranın pıhtılaŒmayı önleyen özellikleri nedeniyle aŒırı miktarda ekstravazasyonun koagülopatilere yol açtığı bilinmektedir.

Olası organ yanıklarını önlemek için elektro-cerrahide elektrolitsiz sıvılar kullanılmalıdır. Elektrolitsiz irrigasyon medyumlarının hemen hepsiyle oluŒabilecek overload sıvının uterin venler aracılıyla sistemik dolaŒıma geçmesi ve sonuçta sağ atriuma gelmesiyle pulmoner ödem, hiponatremi, kanama diyatezi ortaya çıkabilir. Düşük viskoziteli sıvılar, operatif histeroskopide en sık kullanılan distansiyon medyumlarıdır. Bunlara izotonik ve ringer laktat solüsyonları dahildir. DolaŒıma geçtiğinde diğer düşük viskoziteli sıvılara oranla daha düşük risk taşımalarına rağmen bunlar elektrolit içerdiği için rezektoskop ile birlikte ve elektro cerrahide kullanılmazlar. Elektrolitsiz sıvılar arasında glisin, sorbitol ve mannitol vardır.

Glisinin aŒırı yüklenmesi bulantı, kusma, hiponatremi, hipotansiyonun takip ettiği kan basıncı artışları ve konfüzyona yol açabilir. Eğer bu durum hızla fark edilemez ve agresif olarak tedavi edilmezse, beyinde ödeme ve beyin sapında herniasyona yol açarak ölüme neden olabilir. Glisin, glioksik asit ve amonyağa metabolize olmaktadır. Bu nedenle amonyak artışına bağlı ensefalopatiye neden olabilmektedir. Hiponatremi derinliğine oranla daha belirgin merkezi sinir sistemi depresyonunu içeren klinik tabloda amonyak toksisitesi düşünölmelidir. Sorbitole bağlı aŒırı yüklenme diabetik hastalarda hipoglisemi, hemoliz ve hipervolemi semptomlarına neden olabilir. Distansiyon medyumuna bağlı bu komplikasyonlar genellikle erken postoperatif dönemde gözlenirler. Bu nedenle cerrah ve anesteziist olası komplikasyonlara karŒı son derece dikkatli olmalıdırlar. Bu komplikasyonların önlenmesi için uygun distansiyon medyumunu ve uygun sistem kullanılmalıdır. Operasyon süresi mümkün olduğunda kısa tutulmalıdır. Sıvı basıncı 80 mmHg, gaz basıncı 100 mmHg altında

tutulmalı, damarsal yapılara girmekten mutlaka kaçınılmalıdır. Sıvı defisiti 2 litreyi geçtiğinde veya venöz konjesyon semptomları gözlemlendiğinde işlem mutlaka ertelenmelidir.

c) Geç Komplikasyonlar:

Histeroskopik cerrahiye takiben gelişen akut pelvik inflamatuvar hastalık oldukça nadirdir. 4000 diagnostik histeroskopide %0,02'lik enfeksiyon insidansı bildirilmiştir. Enfeksiyon riski operatif histeroskopi sonrası artar ve endometriyal ablasyonu takiben %0.8'lik insidans belirlenmiştir. Histeroskopik myomektomi rezektoskopun uterin kaviteye yerleştirilip çıkarılma frekansı nedeniyle %2'lik risk taşır. Proflaktik antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon riskini azaltabilir ve pelvik inflamatuvar hastalık hikayesi olan hastalar proflaktik antibiyotik almalıdırlar. İntrauterin adezyonlar, özellikle uterus duvarını tutmuş iki ya da fazla myomun çıkarılması sonrası gelişebilir. Böyle vakalarda myomektomi kademeli yapılabilir. Rahim içi araç, lokal östrojen ve progesteron, adezyolizis veya septum rezeksiyonunu takiben uygulanabilir.

Histeroskopi Enstrümanları:

1) Mikrohisteroskop: İki çeşit olup 4 mm çapında, 30 cm uzunluğundadır.

- Hamou Mikrohisteroskop Tip 1
- Hamou Mikrohisteroskop Tip2

Tip 1'de 90 derecelik alan açısı ve 30 derecelik oblik açısı mevcuttur. İki oküler sistem vardır. Biri direkt optik iken, diğeri lateralde yer alan mobil optiktir. 120 kata kadar büyütme yapabilmektedir. Tip 2 ise daha basit bir sistem olup sadece direkt oküler sistemi içerir. 60 kata kadar büyütebilir.

2) Metal Kılıf: Üzerinde irrigasyon, distansiyon ile operatör kanallarının bulunduğu ve içine histeroskopun girdiği sistemdir.

3) İnsüflatör: CO2 kullanımı için olup, akım hızını ve uterin kavite içindeki basıncı gösterir. Akım hızı 100 ml/dk, basınç 200 mmHg'yi geçmemelidir.

4) Aydınlatma Sistemi: Fiberoptik kabloyla mikrohisteroskopa bağlı 150 watt gücündeki xenon veya halojenli lambalardan oluşan soğuk ışık kaynağı kullanılır.

5) Yardımcı Enstrümanlar: Operatif işlemlerde kullanılan yardımcı aletlerdir.

6) Kamera ve Video

Teknik ve Enstrümantasyon:

Histeroskopi genelde üç parçadan oluşmaktadır; lens sistemi, metal kılıf ve objektif. Dış çapı 5mm'den daha küçük olan ofis histeroskoplar genel olarak rijit ve fleksibl olmak üzere ikiye ayrılır. Ofis histeroskopun özelliklerini kullanılan endoskopun çapı, lens özelliği, kılıf çapı ve beraberinde kullanılacak olan distansiyon vasatının çeşitliliği belirlemektedir. Günümüzde kullanılan "ofis histeroskopi" histeroskopun yanı sıra birkaç cihazın da dahil edildiği bir sistemden oluşmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi histeroskop; lens sistemi, objektif ve metal kılıftan oluşmaktadır. Ayrıca ışık kaynağı ile ışığı histeroskopa taşıyan optik

kablo, distansiyonu sağlamak üzere sıvı veya gaz (CO2) pompası ile uterus içi basıncı sabit tutabilen manometrik düzenleyici ve elde edilen görüntüyü ekrana yansıtan kamera sisteminden (bazen görüntüleri kaydeden video) oluşmaktadır.

Rijit Histeroskoplara:

Rijit histeroskoplara, geniş açılı (30-180°) ve yüksek rezolüsyonlu endoskoplardır. Teleskop çapı 3-4 mm olup, üzeri 4-6 mm'lik metal kılıf ile sarılıdır. Endoskop çapı 3 mm ve kılıf çapı 4mm'den daha az olan sistemlerde servikal dilatasyon genellikle gerekmezken daha geniş histeroskoplarda bir miktar servikal dilatasyon ihtiyacı olabilir. Cihazların çaplarının küçük olmasının diğer bir avantajı da virgolarla histeroskopinin uygulanabilirliğidir. Bununla birlikte virgolarla ofis histeroskopi ile operatif girişim de yapılabilmektedir. 4 mm'den daha ince histeroskoplarda distansiyonda karbondioksit kullanıldığında gaz kaçağı nedeniyle işlem güçlüğü oluşması nedeniyle bu çaptaki histeroskoplarda distansiyon vasatı olarak sıvı ortamlar kullanılmaktadır ve uterus kavite içi basıncı sabit tutabilen çift kanallı sıvı pompaları olan sistemler geliştirilmiştir. Bunlarda teleskobu saran metal kılıf içerisinde endoskopun gireceği kanal haricinde sıvı giriş-çıkış kanalları ve makas, biyopsi forsepsi gibi cerrahi aletlerin geçtiği operasyon kanalları mevcuttur. Sistemin bir parçası olarak bazılarının derecesi ayarlanabilen değişik ışık kaynakları kullanılmaktadır. Ofis histeroskopun ucunda 30° eğimi olan teleskoplar kullanılmaktadır. Bu açıdaki histeroskoplarda teleskop düz tutulduğunda uterin kavitenin aşağı 30°'lik kesimi görülmektedir. Bazı klinisyenler 180° direkt görüş sağlayan teleskoplar kullanılmaktadır, ancak bu açıda geniş görüntü elde edilmesine rağmen tubal ostium sahalarının incelenmesi zor olmaktadır.

Fleksible Histeroskoplara:

Servikal dilatasyon yapılmadan serviksten geçebilen fleksibl histeroskoplara; genellikle 3,3 mm çaplı olup uterusun yan kısımları, uterotubal bölge ve fallop tüplerinin intramural kısımlarının incelenmesine olanak sağlamaktadır. Uterin kavite içerisinde 120- 160° manevra özelliğine sahiptir. Rijit ofis histeroskoplara göre servikse daha iyi uyum sağladığı için hastalarda ağrı yönünden daha konforludur. Manevra özelliği sayesinde intrakaviter lezyonların arkasını da inceleme ve direkt biyopsi olanağı sağlar. Bu tür aletlerle preoperatif bir sedasyon veya analjezi gerektirmeden %95,9 oranında başarılı tanısal işlem uygulanabilmektedir (22).

Görüntü kalitesinin rijit histeroskoplara kadar iyi olmaması ve maliyetinin daha fazla olması dezavantajlarıdır. Fleksible histeroskop ile rijid histeroskoplara ofis histeroskopisinde kullanımını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada; fleksible histeroskop kullanımının daha az ağrıya yol açtığı, buna karşılık rijid histeroskopun görüntüleme özelliklerinin daha üstün olduğu ve daha ucuz bir enstrüman olduğu gösterilmiştir.

Mikrohisteroskoplara:

Çapı 3 mm veya daha küçük olan ve CO2 veya düşük viskoziteli sıvıların kullanıldığı mikrohisteroskoplara, büyütme özellikleri ile mikroskopik görüntü elde etmektedirler. İnce histeroskoplara kullanıldığı için işlemin basit olmasına rağmen mikroskobik görüntülerin değerlendirilmesinin zor olması dezavantajdır.

Işık Jeneratörleri:

Histeroskopide 3 tip ışık jeneratörü mevcuttur: tungsten, halide ve xenondur. Bunlar arasında xenon, beyaz ışığı en güçlü olan jeneratördür ve video görüntüleme en iyi görüntüyü sağlar. Jeneratördeki ışık fiberoptik ışık kablolarıyla histeroskopa iletilir.

Diagnostik Ve Operatif Şaftlar:

Tanısal amaçlı şaftlar, distansiyon ortamı olarak sıklıkla CO2 kullanıldığından gazın kaçmasını önlemek üzere histeroskopa arasında boşluk kalmayacak şekilde tasarlanmış çelik tüplerdir. Çapları 3,5-5 mm arasında değişir. Küçük diagnostik histeroskoplarda şaft, histeroskopun şaft içerisinde hareketliliğini sağlamak için oval olarak yapılmıştır. Bu oval şaftlarda hem gaz hem de sıvı ortamların girebileceği bir giriş valf mekanizması vardır. Yeni diagnostik histeroskoplarda aynı zamanda bir çıkış valfi mevcuttur. Bu da uterin kanama hallerinde irrigasyon yapmayı olanaklı kılar. Operatif şaftlar tek akışlı, çok kanallı veya devamlı akım şaftları şeklinde sınıflandırılabilir. Günümüzde hem çok kanallı hem de devamlı akım özelliklerini taşıyan ve Üroloji'den Jinekoloji'ye adapte edilen rezektoskop kullanılmaktadır. İki ana parçadan oluşur: 1- Aktif elektrodu kullanım dışı olduğunda şaft içerisinde tutacak cerrahın eline uygun bir tetik mekanizmasına sahip, elektrocerrahi üniteye bağlı kesici, loop, roller-ball ve silindirik elektrodları ve teleskobu taşıyan çalışma parçası (working element). 2- Sıvı girişi ve çıkışına izin veren iç ve dış şaftların bir araya gelmesiyle gelmesiyle oluşan şaft. Klasik rezektoskoplarda monopolar elektrodlar kullanıldığı için distansiyon ortamı olarak elektrolitsiz solüsyonlar seçilir. Histeroskopik septum rezeksiyonu, endometrial rezeksiyon, ablasyon ve myom rezeksiyonu için kullanılabilir. Rezektoskopların çapı 8-9 mm. dir ve işlem için servikal dilatasyon gerekir. Rezektoskopun çeşitli cerrahi işlemler için çeşitli elektrod uçları mevcuttur. Bunlar loop, roller-ball, silindir ve morselatördür. Bunun yanında biyopsi forsepsi, makas, yakalama forsepsi, koagülasyon elektrodları, aspirasyon kateterleri ve lazer fiberler gibi aksesuar enstrümanlar da operatif histeroskopide kullanılmaktadır.

Distansiyon Ortamları:

Histeroskopi yapılabilmesi ve uterin kaviteyi panoramik olarak görüntülemek için uterin kavitenin distansiyonunu ve uterus içinde pozitif basınç oluşturmak gerekmektedir. Aşırı intrauterin basınç ise kontraksiyonlara neden olabilir. Kontraksiyonların minimal olduğu basınç 40 mmHg'dir. Uterus içi basınç 75 mmHg olduğunda yeterli uterus distansiyonu sağlanır ve 100 mmHg basıncın üzerine çıkılması genellikle gerekmez. İdeal basınç uterus boşluğunun distansiyonunu sağlarken distansiyon ortamına kanamayı ve aynı zamanda vasküler intravazasyonu önlemelidir. Sıvı veya gaz ortamların uterusu giriş akım ve basınçlarını ayarlayan ve isteğe bağlı ayarları değiştirilebilen çeşitli elektronik sistemler geliştirilmiştir ve bu işlemlerin kontrollü olarak yapılmasını olanaklı kılmıştır. Bunun için çeşitli distansiyon vasatları kullanılmaktadır. Bunlar; CO2, yüksek viskoziteli sıvılar (dekstran 70) , düşük viskoziteli sıvılar (izotonik, ringer laktat, %5 dekstroz, % 1,5 glisin, % 3 sorbitol, % 5 mannitol).

1)Karbondioksit (CO2): Kırmızı indeksi hava ile eşit olduğundan görüntü netliği ve dökümantasyon için ideal ortamdır. Akciğerlerden ilk geçişinde solunumla atılır, arteriyel sisteme geçmez. Elektrocerrahi ile birlikte kullanılabilir. Tanısal kullanımda görüntü kalitesinin iyi olmasına rağmen ortamda bulunan sıvı ve mukus görüntü kalitesini

bozmaktadır. İşlem esnasında oluşacak kan ve debrislerin uzaklaştırılması güçlüğü nedeni ile operatif girişimli histeroskopide kullanımı uygun değildir. Yüksek basınçlı kullanımlarda gaz embolisi, fazla miktar kullanımda asidoz, aritmi oluşabilir. Gaz embolisi riski nedeniyle akış hızı 100 ml/dakika'yı, uterus içi basıncı 200 mm Hg 'yı geçmemelidir(22).Gaz ortamın dezavantajı, kan ve debrislerin görüntüyü bozmasıdır ve bu nedenle diyagnostik amaçlı histeroskopide kullanılır.

2)Dekstran 70 (Hiskon): Yüksek viskoziteli sıvı olup %32 dekstran ve %5 dekstroz sıvı karışımından oluşmaktadır. Kanla karışmaması ve iletken olmaması avantajı iken oligüri ve böbrek yetmezliği riski nedeni ile yaşlı ve renal problemi olan hastalarda kullanılmaması dezavantajıdır. Aletlere yapışması nedeni ile işlem sonrası aletlerin hızla yıkanması gereklidir.

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

4)Glisin: Bir aminoasit solüsyonudur. İlk olarak Üroloji'de kullanılmıştır. Elektrolitsiz olduğundan elektrocerrahiyle beraber kullanılabilir. Görüntü kalitesinin iyi olması ve kanla karışmaması nedeni ile operatif histeroskopi girişimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Glisin, dekstran gibi optiğe yapışarak görüntüyü bozmamakta ve CO2 gibi duman oluşumuna neden olmadığı için görüntü daha net olmaktadır. Kullanımı esnasında aşırı sıvı yüklenmesi, elektrolit hemodilüsyonu, hiperglisinemi ve hiperamonemi nedeni ile geçici körlük, serebral fonksiyon bozukluğu ve kas güçsüzlüğüne neden olabileceği riski en önemli dezavantajıdır. Karaciğerde metabolize edildiğinden karaciğer hastalığı olan vakalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (23,24).

5)Sorbitol: Elektrolit içermeyen bir şeker solüsyonudur. Hiponatremi, postop hipoglisemi yapabilir. Operatif girişimlerde kullanılabilir ancak elektrotlar üzerinde kristalizasyona yol açabilir.

6)Mannitol: Sorbitole benzer kristalizasyon oluşabilir. Elektrolitsiz heksahidroksialkol solüsyonudur. Karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Pulmoner ödem ve hiponatremiye neden olabilir. Hipervolemi ve hemodilüsyon aşırı kullanımlarda görülebilir.

Uygulama:

Aletlerin ve sistemin hazırlanması, anestezi, servikal dilatasyon, histeroskopun kaviteye ulaştırılması, diagnostik ve gerekli ise operatif işlemlerin yapılması şeklinde özetlenebilir. Histeroskopik aletler, gaz sterilizasyonu veya çalışma öncesi 30 dakika %2 glutraldehit solüsyonunda sterilizasyon ile kullanılabilir. Sistemik analjezi ile beraber olarak veya tek başına uygulanabilen lokal anestezi (paraservikal blok, intraservikal enjeksiyon veya intrauterin lokal anestetik verilmesi) çoğu histeroskopik girişimde yeterlidir. Uzun süren operatif girişimlerde ve simultane laparoskopi ile uygulanan histeroskopik uygulamalarda genel anestezi gereklidir. Histeroskopik incelemede siklusun erken proliferatif fazı, uterin kavitenin en iyi görüntülediği dönemdir. Sekresyon dönemindeki endometrium, kalınlığı ve sekretuar yapısıyla görüşü engellemektedir. Özellikle operatif histeroskopik girişimler

mutlaka siklusun erken proliferatif fazında veya gerektiğinde gonodotropin releasing hormon (GnRH) analogları ile endometriyal hazırlık yapıldıktan sonra uygulanmalıdır (25).

2.2.ENDOMETRİUM KANSERİ

Epidemiyoloji:

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık karşılaşılan kanserdir (26,27). Endometrium kanseri, 2008 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü en sık rastlanan kanser olup, kansere bağlı ölümlerin sekizinci en sık nedenidir. Bir kadının yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma oranı % 2-3 olarak bilinmektedir (28).

Endometrium kanseri daha çok menapoz dönemindeki bayanlarda saptanmaktadır. 40 yaş altı bayanlarda görülme sıklığı oldukça azdır (29). Tanı anındaki ortalama yaş genelde 60'lı yaşların başlarıdır (30). Endometrium kanseri klinik ve prognostik faktörler açısından iki alt gruba ayrılır; tip 1 ve tip 2. Tip 1; genellikle daha iyi prognozlu, düşük dereceli endometrioid histolojik tipinde olan, hem premenapozal hem de postmenapozal dönemde görülen, endometrial hiperplazi sonrası oluşan ve östrojen bağımlı gruptur. Tip 2 ise; östrojenden bağımsız ve endometrial hiperplazi ile ilişkili olmayan, genelde postmenapozal kadınlarda görülen tiptir. Daha kötü seyirli olup, genellikle yüksek gradeli, seröz veya berrak hücreli endometrium kanser histolojik tiplerini kapsar.

Endometrium Kanseri Risk Faktörleri:

Birçok faktörün endometrium kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en sık ilişkilendirilen, normalden fazla östrojenli ortamın olduğu direkt yada indirekt etkenlerdir.

a) Obezite: Endojen olarak östrojen fazla üretiminin en sık nedenidir. Obezite, adipoz hücrelerinde androstenedionun östrojene periferik artmış aromatisasyonu sonucu endometriumda progesteronla karşılanmamış devamlı yüksek östrojen etkisi oluşturmaktadır. Bunun da endometrium kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir(31). Obez kadınlarda aynı zamanda seks hormon bağlayıcı proteinin azalması sonucu serbest östrojen seviyeleri artmaktadır, bu da endometrium üzerindeki var olan aşırı östrojen maruziyetini bir miktar daha artırır. Vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olması riski 2-5 kat artırır (32).

b) Karşılanmamış Östrojen Tedavisi: 1970'li yıllarda menopozda daha fazla oranda kullanılır hale gelen progesteronla karşılanmamış östrojen replasman tedavisi sonrası endometrium kanser insidansında artış olduğu konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Progesteronla karşılanmamış östrojen replasman tedavisi yerine kombine progestin ve östrojenli hormon tedavisinin postmenopozal kadınlarda endometrium kanser riskini azalttığı yönünde çalışmalar yapılmıştır (33,34).

c) İleri yaş: Yapılan çalışmalarda tanıların %80'i postmenapozal 55 yaş üzerindeki kadınlarda olmaktadır (35). Endometrium kanserinin %5'inden azı 40 yaşından önce tanı almaktadır.

d) Menstrüel değişkenler: Erken menarşın ve geç menapozun endometrium kanseri riskini artırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (36). Özellikle anovulatuvar siklusların varlığı ya da menstrual siklusun devam ettiği yılların uzunluğu endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir (37). Anovulatuvar polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda da benzer şekilde endometrium kanseri riski artmıştır (38).

e) İnfertilite: İnfertil kadınlarda endometrium kanseri riski 2-3 kat artar. Bunun nedeninin infertiliteye de neden olan aynı zamanda endometrium kanseri için de risk artışına yol açan PCOS'la ve nulliparite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39,40).

f) Nulliparite: Nullipar kadınlarda endometrium kanser riski 3 kat artmıştır. Doğum sayısı arttıkça kanser riski azalmaktadır.

g) Tamoksifen: Tamoksifen, memede güçlü antiöstrojenik etki göstermesine rağmen endometriumda zayıf östrojenik etkinlik gösterir. Tamoksifenin endometrium kanseri riskini artırmasının nedeni, endometriumda karşılanmamış östrojen etkisi oluşturması ile ilişkilidir (41). Tamoksifen tedavisinin süresi ve kullanılan dozun kümülatif etkisi arttıkça risk artar (2-3 kat). Özellikle bu artışın postmenapozal kadınlarda olduğu düşünülmektedir (42).

h) Aile öyküsü: Endometrium kanseri; mismatch tamir genleri MLH1, MSH2'deki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant geçişli bir herediter kanser sendromu olan, Lynch Sendromu olarak da bilinen, Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri Sendromunun (HNPCC) bir parçası olabilir. Bu sendromda kolon, endometrium ve diğer kanserlerin birlikteliği görülebilir (43, 44). Bu mutasyonlar sonucu endometrium kanseri gelişme riski % 40-60 civarındadır. Ailesel kökenli olan bu endometrium kanserleri genellikle premenapozal kadınlarda görülür (45). Birinci derece akrabalarda endometrium kanseri olması da bir risk faktörüdür (45,46).

ı)Diğer hastalıkların varlığı: Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon ve safra kesesi hastalıklarının varlığı endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir (29,47). Çalışmalarda endometrium kanserli hastalarda bozulmuş glukoz toleransının, endometrium kanseri olmayanlara göre daha sık olduğu görülmüştür. Bu durumun obezite ile birliktelikten ve kronik yüksek östrojenli ortamın varlığı ile ilişkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (47,48).Hipertansiyonun da DM'e benzer mekanizmayla, obez kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir.

i)Diyet: Hayvansal proteinden ve yağdan zengin besinlerle beslenme alışkanlığı olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski artmaktadır (49,50). Bazı çalışmalarda soya fasülyesi tüketiminin endometrium kanseri riskini düşürdüğü gösterilmiştir (51).

j) Irk: Beyazlarda insidans, siyahlara göre daha yüksektir, fakat prognoz daha iyidir (26,27). Bunun dışında, diyet alışkanlığı ile de ilişkili olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha sık endometrium kanseri görülürken, Japonya gibi az yağ ile beslenme alışkanlığı olan ülkelerde daha az rastlanmaktadır.

k) Sigara: Sigaranın başta akciğer kanseri, kolon kanseri gibi pek çok kansere yol açtığı kanıtlanırsa da; sigara içenlerde endometrium kanseri daha az görülmektedir (48,52). Bunun nedeninin, nikotinin karaciğerde östrojenin yıkımını artırması ve metabolizmasını hızlandırması olabileceği düşünülmektedir.

1) Oral kontraseptifler (OK):Oral kontraseptiflerin en az bir yıllık kullanımı endometrium kanser riskini %30-50 civarında düşürmektedir ve riskteki bu düşüş 10-20 yıl etkili olmaktadır (53). Özellikle progestin komponenti endometrium üzerine protektif biyolojik etkiden sorumludur. OK'ların çoğunda progestin etkisi yeterlidir, fakat daha yüksek progestin etkisi obez kadınlarda daha koruyucu etki oluşturabilir. Progesteronlu rahim içi araçlarının da uzun dönemde endometrium kanserinden koruyucu etkisi olduğu savunulmaktadır(54).

Endometrial Hiperplaziler:

Endometrium kanserlerinin çoğunun hiperplastik lezyonların progresyonundan köken aldığı düşünülmektedir. Endometrial hiperplazi, invaziv hastalık için günümüzde bilinen tek direkt öncül lezyondur. Endometrial hiperplazilerin kansere ilerleme riski histolojik atipinin varlığına bağlıdır. Hiperplazi tanısını koymadaki major kriter, irregüler proliferen olan glandların sayısı ve boyutlarındaki artış sonucu endometriumun kalınlaşmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması; Uluslararası Jinekopatologlar Birliği (International Society of Gynecological Pathologists, ISGP) ve Jinekoloji Onkoloji Grubunun (Gynecologic Oncology Group) sınıflamaları temel alınarak yeniden düzenlenmiştir. Bu sınıflamaya göre hiperplaziler 4'e ayrılır.

1- Basit atipisiz hiperplazi: Şekil ve boyut olarak farklılık gösteren ve bir kısmında kistik genişleme olan bezler vardır. Nükleuslarda psödostratifikasyon vardır ancak atipi yoktur.

2- Basit atipili hiperplazi: Basit atipisiz hiperplaziye sitolojik atipinin eklenmiş halidir.

3- Kompleks atipisiz hiperplazi: Bezler birbiriyle yakınlaşmış ancak stroma ile ilişkisi seyrekleşmiştir. Nükleuslar proliferatif endometriumdaki gibi uniform, oval ve psödostratifikedir. Nükleoluslar belirsizdir.

4- Kompleks atipili hiperplazi: Glandlar düzensiz, sıkıca sıralanmış ve sırt sırta vermiştir. Glandlarda papiller intraluminal tomurcuklanmalar vardır. Glandların stroma ile ilişkisi çok azalmıştır. Nükleer membran boyunca kromatin kümelenmelerinin olduğu, büyük, veziküler nükleuslar vardır. Nükleoluslar belirginleşmiştir.

WHO sınıflamasındaki tanı kriterleri ele alındığında, gözlemciler arasında ve sınıflandırmada farklılıklar olduğundan 2000 yılında Endometrial Collaborative Grup tarafından EIN (Endometrial intraepitelyal neoplazi) sınıflandırması ortaya çıkmıştır. Bu sınıflamada endometrial lezyonlar; benign hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial karsinom olmak üzere üçe ayrılır. EIN sınıflamasında atipili endometrial hiperplazi, endometrioid tip adenokanserin prekürsör lezyonu olarak kabul edilmiş ve endometrial intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılmıştır. EIN tanısında aşağıdaki 4 özellik mutlaka bulunmalıdır.

1. Sitolojik hattın varlığı,

2. Glandüler artış,

3. Minimum 1 mm.lik lezyon boyutu,

4. Benign taklit eden lezyonlar ve kanser dışlanmalıdır.

2003 yılında WHO sınıflamasında EIN; genetik, histomorfolojik ve klinik sonuçlar birleştirilerek endometriumun premalign lezyonu olarak kabul edilmiştir.

Endometriyal hiperplaziler, endometrium kanserine ilerleme gösterebilirler.

Kansere ilerleme riski, atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır (55). Ayrıca hastanın yaşı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormon maruziyeti progresyonu etkilemektedir (56).

Kansere ilerleme riski basit hiperplazilerde en azdır. Basit hiperplazilerin çoğu spontan geriler, yaklaşık % 18'i persiste eder, % 3'ü kompleks atipili hiperplaziye ve % 1'i endometrial adenokarsinoma ilerler. Bu oranlar atipisiz kompleks hiperplazilerde % 3, basit atipili hiperplazilerde % 8, kompleks atipili hiperplazilerde

% 29'dur(57). Endometrial doku örneklemesinde atipili hiperplazi saptanan hastalara histerektomi yapılırsa yaklaşık % 25-43 oranında genellikle iyi differansiye endometrial karsinomun eşlik ettiği görülmektedir (58).

Endometrium Kanseri Tarama:

Günümüzde endometrium kanseri için kabul edilmiş, maliyet etkinlik oranı iyi olan, rutin bir tarama programı mevcut değildir. Kontrol amaçlı muayeneye gelen hastalara endometrium kanserinin riskleri ve hastalığın semptomları hakkında kısaca bilgi verilmesi uygun olur. Yüksek riskli HNPCC sendromlu kadınlarda her ne kadar yıllık kontrol muayeneleri yapılsa da, endometrial örnekleme 35 yaşında başlanmalıdır(59).

Endometrium Kanseri Belirti Ve Bulgular

Premenopozal kadınlar özellikle uzun süren, düzensiz vajinal kanama veya yoğun menstruasyon öyküsü ya da mens periyodları arası lekelenme tarifliyorsa klinisyen malign bir durum açısından şüphelenmelidir. Postmenopozal kadınlarda ise en tipik klinik postmenopozal kanama olup, %5-10 oranında altta yatan endometrium kanserinin göstergesidir (60,61). Yaşlı hastalarda anormal vajinal akıntı da gözden kaçabilecek bir bulgu olabilir. Her ne kadar hastalık kendini erken zamanda göstermeye başlasa da, hastaların çoğu yoğun, düzensiz kanamalar başladıktan uzun bir süre sonra doktora başvurumaktadırlar. Hastalığın daha ileri evrelerinde pelvik basınç ve ağrı, batında distansiyon, gastrointestinal şikayetler, özellikle uterusun büyümesinin ve ekstrasuterin yayılımın göstergeleri olabilir. Seröz ve berrak hücreli kanser varlığında ileri evrelerde epitelyal over kanserinin belirti ve bulguları da eşlik edebilir.

Endometrium Kanseri Tanı:

Pap Smear: Serviks kanseri taramasında kullanılan Pap smear testi endometrium kanser tanısında sensitif bir yöntem olmasa da rastlantısal olarak endometrium kanseri yakalanabilir. Gu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrium kanser tanısı alan hastaların retrospektif Pap smear sonuçlarına bakıldığında %55 anormal sonuç olduğu görülmüştür (62). Sıvı bazlı sitoloji glandüler anormallikleri yakalamada daha etkili görülse de klinik açıdan tanı koymada yeterli değildir (63). Bazen Pap smear sonuçlarında benign endometrial hücre varlığı belirtilir. Premenopozal hastalarda menstruasyon bitiminde alınan smearde endometrial hücre varlığı söz konusu ise bu çok önemli değildir. Fakat postmenopozal kadından alınan smearde endometrial hücre varlığı rapor edilmişse ve hasta hormon replasman tedavisi almıyorsa, bu %3-5 oranında endometrium kanser riskini belirtebilir (64). Bu yüzden asemptomatik bile olsa bu bulgu varlığında hastaya endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Endometrial Örnekleme: Malignite şüphesi olan anormal vajinal kanama paternli hastada pipelle biyopsi ilk tercih edilecek yöntemdir (65). Pipelle biyopsinin endometrium kanserini yakalamada dilatasyon küretaj kadar etkin olduğu düşünülmektedir (66). Eğer pipelle biyopsi ile yeterli doku elde edilemezse ya da biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa klasik dilatasyon küretaj tanıyı kesinleştirmek için gereklidir. Çalışmalarda histeroskopinin özellikle peritoneal sitoloji pozitifliğine neden olabildiği öne sürülmüştür

(67,68). Bu etkinin hastanın prognozunu kötüleştirmedeği fakat başlangıç evresini artırdığı üzerinde durulmaktadır.

Laboratuvar Bulguları: Klinik açıdan endometrium kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilecek tek tümör belirteci CA-125'dir. Operasyon öncesi yükselmiş CA125 değerleri, daha çok ileri evrenin göstergesi olabilir (69). Pratikte tedavi sonrası özellikle ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanışlıdır. Fakat yine de tanı için kullanışlı bir yöntem değildir.

Görüntüleme Yöntemleri: Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi yapılabilir. Premenopozal kadınlarda endometriyumun en ince olması beklenen menstrual siklusun 4-8. günleri arasında ultrason yapılması daha faydalı olur (70). USG; endometrial kalınlığın değerlendirilmesi, kitlenin büyüklüğünün ve myometrial invazyonun görülmesi, servikal tutulumun değerlendirilmesi gibi durumlarda faydalı olabilir. Hormon replasman tedavisi almamış postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için 5mm sınır değer endometrium kanseri ya da endometrial patolojinin (polip, endometrial hiperplazi vs) TV-USG ile saptanma sensitivitesi çok yüksektir (71). Renkli doppler USG endometrium kanser tanısı için rutin kullanılan bir yöntem değildir. Fakat endometrial polipler, doppler USG'de 'pedikül arter belirtisi' ile yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (72). Salin infüzyon sonohisterografi (SİS) de, TV-USG sırasında kavitenin salin ile doldurulup vizüalize edilmesi ile uygulanan bir yöntemdir, fakat malignite şüphesi yüksekse uygulanmamalıdır. Manyetik Rezonans (MR), özellikle myometrial invazyonun preoperatif değerlendirilmesinde güvenilirliği yüksek bir tanı aracıdır (73). Ayrıca servikal uzanımli endometrium kanserinin, primer endoservikal adenokarsinomundan ayırımında yardımcı olabilir. Seröz ya da yüksek riskli histolojik tip endometrium kanserinde, özellikle ileri evreden şüpheleniyorsa bilgisayarlı tomografi (BT), yaygınlığın değerlendirilmesi için faydalı olabilir. Bunların dışında preoperatif değerlendirmede, özellikle metastatik hastalığın değerlendirilmesi açısından akciğer grafisi önerilmektedir.

Endometrium Kanserinde Patoloji

Endometrium kanserleri arasında en sık gözlenen histolojik tip (yaklaşık %80'i) endometrioid tiptir. Endometrioid tip endometrium kanserinde, mikroskopta normal endometrial glanda benzer glandüler komponentler bulunmaktadır. Endometrioid tipin klasik tipi dışında, skuamöz differansiyasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır. Endometrioid adenokarsinomların yaklaşık % 15-25'i skuamöz differensiyasyonlu alanlar içerir. Yine endometrioid adenokarsinomun tiplerinden olan sekretuar karsinom daha nadir görülür (%1). Endometrioid tipe göre daha agresif seyirli olan müsinöz karsinom, seröz karsinom ve berrak hücreli karsinomlar daha nadir görülmekte ve her biri endometrium kanserlerinin yaklaşık %5'erlik dilimini oluşturmaktadırlar. Skuamöz karsinom ise çok daha nadirdir (74,75,76).

Endometrium kanserinin histopatolojik sınıflaması şöyledir;

1. Endometrioid adenokarsinom

- Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant
- Villoglandüler varyant
- Sekretuar varyant
- Silyalı hücreli varyant

2. Müsinöz adenokarsinom

3. Seröz papiller adenokarsinom

4. Şeffaf hücreli adenokarsinom
5. Skuamöz karsinom
6. Diferansiye olmamış karsinom
7. Mikst tip adenokarsinom

Histolojiik Grade:

Endometrial kanserin en yaygın kullanılan gradeleme sistemi, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) üç basamaklı sistemidir. Histolojik gradeleme sadece endometrioid tipe yapılmaktadır ama seröz ve berrak hücreli endometrium kanserileri de yüksek gradeli olarak tanımlanmaktadır. Skuamöz farklılaşma gösteren endometrioid adenokarsinomlar, glandüler komponentin miktarına göre gradelenir.

Seröz adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer gradeleme önceliklidir. Ancak çoğu yazara göre bu tümörler yüksek gradelidir ve gradeleme uygulaması gereksizdir. FIGO sistemi tüm endometrioid adenokarsinoma (varyantları dahil) ve müsinöz karsinoma uygulanabilir. Grade 1 lezyonları iyi prognozludur. Grade 2 orta derecede prognoza sahipken, grade 3 lezyonlar kötü prognozlu olup, myometrial invazyon ve nodal metastaz potansiyeli yüksektir. Tümör differansiyasyonu azaldıkça solid alan içeriği artar, bez yapılanması azalır ve sitolojik atipi artar. Differensiyasyon derecesi prognozun en duyarlı göstergelerinden biri olarak kabul edilir. Histolojik gradeleme primer olarak tümörün yapısal büyüme paternine göre belirlenir. Fakat nükleer atipi varlığı yapısal grade sınıfını bir basamak yükseltir.

Grade Belirlenmesinde Kullanılan Histopatolojik Kriterler	
Grade	Tümörün non-skuamöz ya da non-morular solid kısmın oranı (%)
1	≤ % 5
2	% 6–50
3	>% 50

FIGO sistemine alternatif olarak çok kullanılmasa da, son zamanlarda yüksek ve düşük grade olarak ikili sınıflama yapılmaktadır (77). Bu sınıflandırmada da solid büyüme oranı %50 ve üzerindeyse yüksek gradeli olarak tanımlanır.

Histolojik Tipler:

a)Endometrioid adenokarsinom: Endometrium kanserinin en sık görülen tipidir (%75-80). Normal endometriumdakine benzer görünümde glandüler yapıları olması ile karakterizedir. Genellikle hiperplastik endometriumla birliktelik olduğunda daha düşük gradeli tümör ile ilişkilendirilir. Fakat glandüler komponent azalır, solid alanların artışı ile yüksek grade olarak sınıflandırılır.Endometrioid tipin klasik tipi dışında, skuamöz differansiyasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır.Genel olarak bu varyant tümörlerin biyolojik davranışları, klasik endometrioid adenokarsinomaya benzer şekildedir.Skuamöz farklılaşma alanları endometrioid karsinomların %15-25'inde görülür.Eskiden benign görünümde skuamöz farklılaşma gösteren tipler adenoakantoma,

malign görünümde skuamöz farklılaşma gösteren tipler adenoskuamöz karsinom olarak isimlendirilirdi. Günümüzde ise hepsi skuamöz farklılaşma gösteren endometrium karsinomu olarak isimlendirilir, çünkü skuamöz farklılaşmanın derecesi glandüler komponentle paralellik gösterir ve tümörün davranışını glandüler komponent belirler (78). Villoglandüler subtipinde ise hücrelerin fibrovasküler yapı etrafında papiller bir yapı oluşturdukları dikkat çeker ama endometrioid hücre karakterini mutlaka gösterirler. Endometrioid kanserlerin %2'sinde görülür, genelde iyi differansiyedirler. Sekretuar subtipi ise çok nadir görülür ve prognozu iyidir (%1). Erken postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanır. Sekretuar tipte, berrak hücreler izlenebileceğinden berrak hücreli karsinomla ayırımının iyi yapılması gerekir.

b) Müsinöz karsinom: Endometrium kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturan müsinöz karsinomlarda, tümörün %50'sinden fazlasını intrasitoplazmik müsin içeren hücreler oluşturur. Genellikle çoğu müsinöz karsinomlar, evre 1 grade 1 lezyonlar olarak yakalanır ve prognozları iyidir. Önemli olan müsinöz karsinomun endoservikal adenokarsinomdan ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu durumda vimentin ile pozitif immünokimyasal perinükleer boyanma (79) ya da preoperatif MR görüntülemesi ile değerlendirilerek endometrial kaynaklı olabileceği anlaşılabilir.

c) Seröz karsinom: Endometrium kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur. Oldukça agresif seyirli olup, tip 2 endometrium kanserlerinin klasik örneğidir. Özellikle yaşlı, obez olmayan kadınlarda atrofik endometrium zemininden gelişir (80). Belirgin nükleer atipili hücrelerin kompleks papiller büyüme paterni tipik histolojik görünümüdür. Bu yüzden "uterin papiller seröz karsinoma" (UPSC) olarak da bazen isimlendirilirler. Histolojik görünümü epitelyal over kanserlerinin görüntüsüne benzer, burada da "Psammom cisimleri" hastaların %30'unda gözlemlenir (81). Bazen tümör sadece bir polibe sınırlı kalabilir. Ama genelde UPSC, myometrial ve lenfatik invazyona meyillidir. Endometrioid adenokarsinoma için genelde olağandışı bir durum olan omental kek gibi intraperitoneal yayılımın göstergesi olan durumlar, UPSC'de minimal myometrial invazyon durumunda ya da hiç myometrial invazyon olmasa bile gözlemlenmektedir (82). Bu yüzden operasyon sırasında UPSC'yi epitelyal over kanserinden ayırmak bazen güçleşebilir. Over kanserine benzer şekilde tümör, CA125 salgılayabilmektedir. Bu da postoperatif hasta takibinde fayda sağlar. UPSC kötü prognozlu olup, mikst endometrium kanserinin en az %25'lik komponentini bile oluştursa, hayatta kalım süresi saf seröz karsinoma ile benzerlik gösterir (83).

d) Berrak hücreli karsinom: Endometrium kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. Bu da UPSC gibi diğer tip 2 tümörlerdendir. Mikroskopik olarak solid, kistik, tübüler, papiller veya bunların en az ikisinin karışımından oluşan yapıda görülür. Hücreler yüksek derecede atipili nükleus ve belirgin berrak ya da eozinofilik sitoplazma içerirler. Endometrial berrak hücreli karsinoma, diğer over, vajen ve serviksten kaynaklı berrak hücreli karsinomalara benzer. Bu da UPSC gibi, yüksek gradeli, derin invazyona meyilli tümördür. Hastalar genellikle ileri evrede yakalanır ve prognozu kötüdür (84).

e) Skuamöz hücreli karsinom: Kötü prognozludur. Genelde nadir görülen bir tiptir. Endometrial orijinli olduğunu ortaya koymak için servikal skuamöz epitelle hiç bağlantısının olmaması gerekir.

f) Mikst karsinom: Bazen endometrium kanseri iki veya daha fazla tipin kombinasyonu olarak ortaya çıkar. Endometrium kanserinin mikst olarak sınıflandırılabilmesi için, bir komponentinin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Seröz ve berrak hücreli

histolojik tipler dışında, diğer kombinasyonlar klinik açıdan çok büyük fark oluşturmazlar. Genelde mikst karsinoma, tip 1 (endometrioid adenokarsinoma ve varyantları) ve tip 2 karsinomların karışımını ifade eder.

g) Undifferensiyel karsinom: Çok nadir olarak endometrium kanserleri, glandüler, sarkomatöz veya skuamöz differensiyasyon göstermezler. Bu tip kanserlerde, orta boy epitel hücrelerinin herhangi bir spesifik patern oluşturmadan solid tabaka içinde büyüdüğü görülür. Prognozu kötüdür.

Endometrium Kanserinde Moleküler Değişimler:

Endometrium hormonal değişikliklere sürekli yanıt veren dinamik bir yapıya sahiptir. Bu yüzden ortamdaki dengelerin değişmesi ile bu dinamik yapı, potansiyel problemlere zemin hazırlayacaktır. Karşılanmamış östrojene uzun süreli maruz kalınması sonucu endometrial hiperplazi başlayıp, tip 1 endometrium kanseri ile sonuçlanabilecek gelişim gösterebilir.

Endometrioid adenokarsinomada en çok rapor edilen genetik değişiklik, PTEN (fosfatase ve tensin homolog) geninde olmaktadır. PTEN geni, tümör süprese edici gendir. Gen ürünü olan fosfatase proteini ile hücre döngüsünü kontrol eder, hücrelerin çok hızlı büyüme ve çoğalmasını engeller. PTEN geninde endometrium kanserinde %80, prekanseröz hiperplastik lezyonlarda %55 mutasyon olduğu görülmüştür (85). Tip 1 endometrium kanserinde rapor edilen diğer genetik değişiklik K-ras mutasyonudur. K-ras; hücre sinyal iletiminde, hücre büyümesinde, differensiyasyonda ve apoptozis işlevlerinde rol oynayan önemli bir onkojendir. K-ras geninde olan mutasyon sonucu, belirtilen görevlerden sorumlu sürekli aktif bir protein üretilir. Bunun sonucunda herhangi bir büyüme faktörü uyarısı olmamasına rağmen, sürekli proliferasyon ve differensiyasyon gözlenir. Tip 1 endometrium kanserlerinde, DNA mismatch tamir bozukluğu sonucu, mikrosatellit instabilite (MSI) de gözlenir. Bunlara bir örnek HNPCC sendromunda gözlenen mutasyondur. Sonuç olarak malign transformasyon hızı artar. Bunların dışında tip 1'de daha sık rastlanan, β -katenin gen mutasyonudur. β -katenin, hücre adezyonundan ve anti-growth sinyal iletiminden sorumlu E-cadherin yolunda ve hücre siklus progresyonundan sorumlu WNT/APC/ β -katenin transdüksiyon yolunda önemli rol oynar. Bu yollarda oluşacak değişiklikler sonucu çevre dokulardan bağımsızlığını kazanacak olan hücre sürekli hücre siklusuna girecektir.

Tip 2 endometrium kanserinde, özellikle seröz endometrial kanserde en sık genetik değişiklik p53 tümör süpresör geni üzerinde rapor edilmiştir (86). DNA hasar tamirinde, p53 overekspresyon olarak, mutasyonların birikimini engelleyecek şekilde, hücre siklusunda DNA replikasyonunu durdurur. P53'de olacak bir mutasyonla hasarlı DNA'lı hücre proliferasyona devam edecek, apoptozdan kurtulacak ve tümör gelişimine zemin hazırlayacaktır. Bunun dışında tip 2 endometrial kanserlerde; p16 tümör süpresör geninin inaktivasyonu, HER-2/neu (ERB2) onkojen overekspresyonu, tip 1 de daha sık görülen ama tip 2'de de izlenen E-cadherin ekspresyonunda azalma gibi genetik kökenli moleküler değişiklikler izlenebilir.

Endometrium Kanserinde Evreleme

Endometrium kanserini evreleme için 1988 yılına kadar klinik evreleme kullanılmıştır. Ancak, cerrahi yapılan hastalardan ölenlerin çoğunun klinik evre 1 hastalar olması, klinik evrelemenin doğru sonuçlar yansıtmadığını ortaya koymuş ve cerrahi evreleme gerekliliğini

göstermiştir. Bu nedenle günümüzde tüm hastalara 2009 FIGO evrelemesine göre cerrahi evreleme yapılmaktadır. Bu evrelemede; tümörün uterustaki tutulumu (endometrium, yüzeyel veya derin myometrium), komşu organ ve uzak organ yayılımı, lenf nodu tutulumu değerlendirilmektedir. Cerrahi evrelemede; histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmaktadır. Bu genel yaklaşıma rağmen lenfadenektomi, tüm hastalara rutin olarak önerilmemekte ve uterus dışı yayılım riski olan hastalara yapılmaktadır (87)

Endometrium Kanseri Cerrahi Evreleme	
EVRE 1 (Uterusa sınırlı tümör)	A: Myometrial invazyon yok veya %50'den az B: %50 veya daha fazla myometrial invazyon
EVRE 2	Servikal stromal invazyon (uterus dışına çıkmamış tümör)
EVRE 3 (Lokal veya bölgesel yayılım)	A: Uterus seroza tutulumu veya adneksiyel tutulum B: Vajinal ve/veya parametrial tutulum
	C: Pelvik ve/veya paraaortik tutulum C1: Pozitif pelvik lenf nodu tutulumu C2: Pozitif paraaortik lenf nodu tutulumu (ve/veya pelvik lenf nodu tutulumu)
EVRE 4 (Mesane ve/veya bağırsak mukozası invazyonu ve/veya uzak metastaz)	A: Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu B: Uzak metastaz (intraabdominal uzak metastaz, inguinal lenf nodu metastazı)

Erken evre hastalarda lenfadenektomi gerekliliği halen tartışılmaktadır. 2008'de yapılan ASTEC çalışması ve İtalyan çalışması bu konuda çelişkilere neden olmuştur. ASTEC çalışmasında dışlanma kriterlerine bakılmaksızın tüm evre 1 hastalar, İtalyan çalışmasında endometrioid tip evre 1A – 1B hastalar prospektif olarak incelenmiştir. ASTEC çalışmasında sadece pelvik lenfadenektomi yapılmış ve pelvik lenfadenektominin evre 1 hastalarda terapötik etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. İtalyan çalışmasında da lenfadenektominin hastalısız yaşam süresine ve sağkalıma katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Lenfadenektomi, hastaların ameliyat sonrası adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemede ve uterus dışı yayılımı değerlendirmede faydalıdır. Lenf nodu tutulumu; 2 cm'den büyük tümörlerde, derin myometrial invazyon varlığında, lenfovasküler invazyon varlığında, grade 3 veya undiferansiye histolojik tiplerde sıklıkla saptanır. Sonuç olarak cerrahi evreleme; yüksek rekürrens oranına sahip olan ileri evre hastaları tanımlamaya, lenfatik yayılımı ve postoperatif tedavi ihtiyacı belirlemeye yardımcı olur.

Endometrium Kanseri Yayılım Şekilleri:

Tip 1 endometrioid tümör ve varyantlarının sırasıyla yayılım yolları:

- 1- Direkt yayılım,
- 2- Lenfatik yayılım,
- 3- Hematojen yayılım,
- 4- İntraperitoneal dökülme yoluyla yayılım.

Tip 2 seröz ve berrak hücreli karsinomlar ise epitelyal over kanser paternine benzer şekilde uterus dışı yayılıma meyillidirler.

Direkt yayılım: Endometrium kanserlerinde en sık görülen yayılım şeklidir. Tümörün

myometriuma invazyonunu serozal perforasyon takip edebilir. Alt uterin segment endometriumundan köken alan tümörler servikse, üst korpus endometriumundan köken alanlar ise fallop tüpleri ve serozaya daha erken invazyon gösterme eğilimindedirler (88).Tümörün bölgesel olarak daha da büyümesi ile diğer komşu pelvik yapılara (vajina, broad ligament, mesane, kalın bağırsak) da direkt invazyon gözlenebilir.

Lenfatik yayılım: Pelvik ve para-aortik lenf nodlarına metastaz, tümörün myometrial penetrasyonunu takip edebilir. Serviks kanserinde izlenen (paraaortik lenf nodu metastazının pelvik lenf nodu metastazına sekonder olması) basamaklı lenf nodu tutulum paterni, endometrium kanserinde çok izlenmez. Çünkü uterusun lenfatik drenajı biraz daha komplekstir. Üst uterin segmentin lenfatik drenajı infundibulopelvik ligament boyunca direkt paraaortik lenf nodlarına, alt segmentlerin (korpus ve isthmus) lenfatik drenajı internal ve eksternal pelvik lenf nodlarına taşınır. Bu nedenle tümörün kaynaklandığı lokalizasyona bağlı olarak lenfatik metastazlar çeşitlilik gösterebilirler .Ama yine de genel lenfatik yayılıma bakılırsa, pelvik lenf nodları tutulmadan paraaortik lenf nodu tutulumu daha nadir izlenir.

Hematojen yolla yayılım: Bu yolla yayılım, daha çok akciğere ve daha az sıklıkla karaciğer, beyin ve kemiğe olur. Derin myometrial invazyon hematojen yayılımın en güçlü prediktörüdür (89).

Retrograd transtubal yayılım: Malign kanser hücrelerinin, retrograd olarak tubal yolla peritoneal kaviteye ulaşması ile olan yayılımdır. Diğer bir peritona ulaşım yolu, tümörün serozal perforasyonu olabilir. Eğer adneksiyal metastaz veya seröz histoloji tipi gibi yüksek risk durumu varsa, daha yaygın intraabdominal yayılımla sonuçlanır.

Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler:

1)Cerrahi evreleme: Özellikle sağ kalımı belirleyen en önemli değişkendir. Çünkü evre aynı zamanda diğer pek çok değişkeni de içine almaktadır.

2) Yaş: İleri yaşta prognoz daha kötüdür.

3) Histolojik tip: Endometrioid tip iyi prognozlu iken, non-endometrioid tipler özellikle papiller seröz ve berrak hücreli karsinomlar evreden bağımsız kötü prognozludur.

4) Grade: Yüksek gradelerde prognoz kötüdür.

5) Myometriyal invazyonun derinliği: ≥ 50 ise prognoz kötüdür.

6) Lenfovasküler alan invazyonu: Hanson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAİ'ü grade I tümörlerin %2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5'inde, grade III tümörlerin %42'sinde ve derin myometrial invazyonlu tümörlerin %70'inde saptamıştır (90). Yine başka bir çalışmada LVAİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 iken, LVAİ olan hastalarda oran %64,5'dir (91).

7) Peritoneal sitolojide kanser hücre pozitifliği: FIGO 2009 revizyonunda, pozitif peritoneal sitolojinin evreyi değiştirmemesi kararı alınmıştır, fakat mutlaka patoloji sonuçlarında belirtilir. Tartışmalı bir konu olmakla birlikte özellikle yaygın intraperitoneal yayılımın, lenf nodu metastaz pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünülmektedir.

8) Tümör boyutu: Yapılan çalışmalarda özellikle 2 cm ve üzeri boyutlarda tümörlerde, lenf nodu metastaz sıklığı artar, beş yıllık sağ kalım oranı düşmektedir(92,93).

9) Lenf nodu tutulumu: Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10'u pelvik ve %6'sı para- aortik lenf nodu metastazı olduğu görülmüş.Lenf nodu metastazı varlığında tümör tekrarlama sıklığı artar, beş yıllık sağ kalım şansı azalır.

10) Adneksiyal tutulum: Adneksiyal yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle (uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi) birliktelik gösterir.

11) Serviks tutulumu: Uterus dışı hastalık, lenf nodu metastazı ve tümör tekrarı riskinin artışı ile birliktelik gösterir. DiSaia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sadece fundustaki tümörde tümör tekrarı oranı %13 iken, alt uterin segment veya servikste gizli tümör varlığında tümör tekrarı oranının %44 olarak bulunmuş (94).

12) Tümörün östrojen ve progesteron reseptör ekspresyon seviyeleri: Östrojen ya da her iki reseptörü pozitif olan olgularda sağkalım süreleri, negatif olan hastalara göre daha uzundur. Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir.

13) DNA öploidi ve diğer biyolojik markerler: Anöploidi arttıkça prognoz kötüleşir. Endometrium kanseri hücrelerinin ortalama % 67'si diploid iken, nonendometrioid tümörlerin % 55'i non-diploidiktir.

a) Tümör supressör gen inaktivasyonu: PTEN supresör gen mutasyonu endometrium kanserlerindeki en sık değişikliktir. Bu değişiklik endometrial hiperplazilerde de gözlenebilir. Bu da tip 1 endometrium kanseri gelişiminde erken bir olay olduğunu düşündürür. P53 tümör supressör genlerinde mutasyon, insan kanserlerindeki en sık genetik anomalidir. Endometrium kanserlerinde % 10-39 civarında bulunur. Daha çok tip 2 endometrium kanserlerinde olup, inaktive olan p53 geni sonucu prognoz kötüdür.

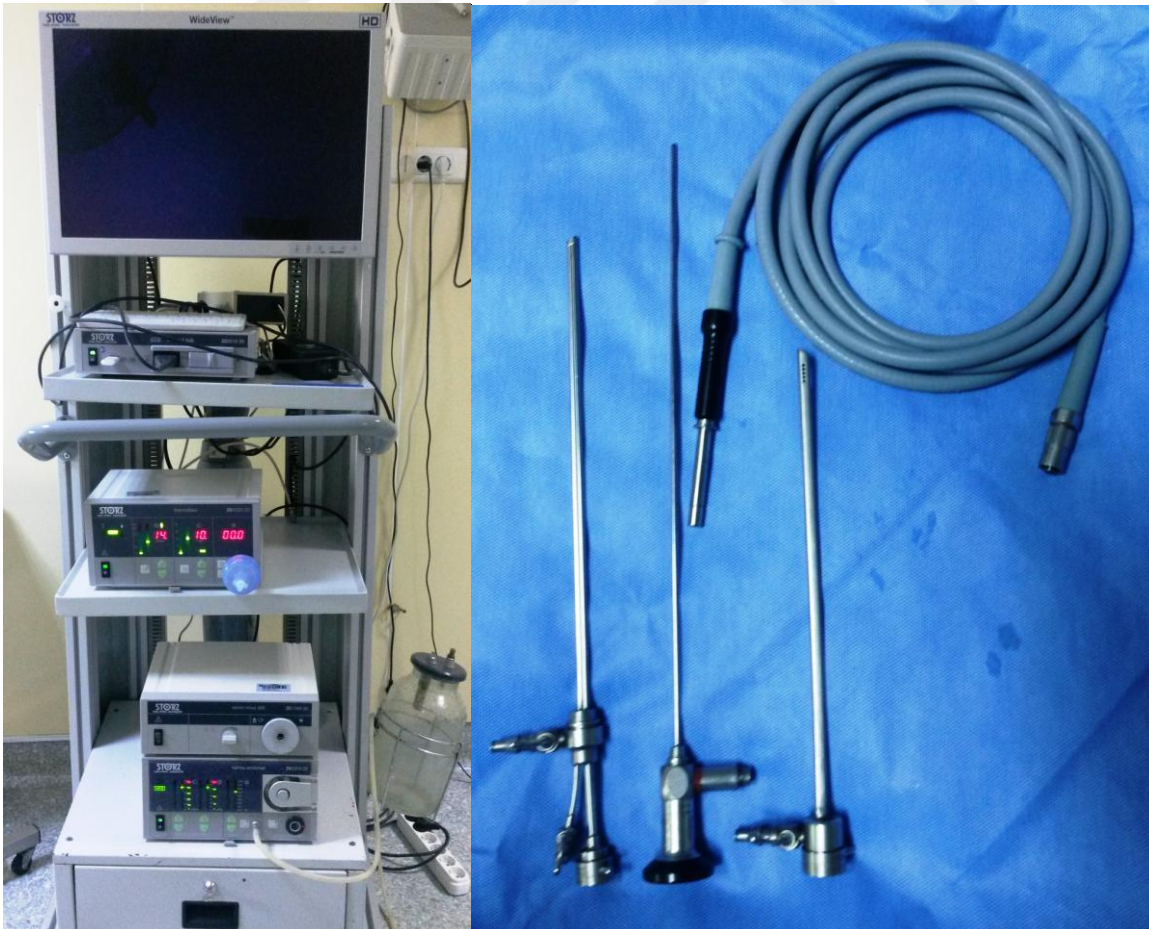
b) Onkojen ekspresyonu: Bir onkogen olan C-erb-B2 (HER2/neu) yüksek grade ve ileri evre ile korelasyon göstermektedir. K-ras onkojeni, FMS onkojeni, BCL-2 protoonkojeni diğer bilinen onkojenlerdir.

c) DNA mismatch onarım defektleri: HNPCC olgularında izlenir. Mikrosatellit instabilite denilen, multiple mikrosatellit tekrar sekanslarında mutasyonlar vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2014-Nisan 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak yatırılan BTL yada salpenjektomi öyküsü olmayan, planlanan operasyon öncesi fraksiyone küretaj uygulanmış ve patoloji sonucu benign olarak raporlanmış toplam 60 adet hasta prospektif araştırma kapsamında değerlendirildi. Hastalar, prosedür öncesinde ayrıntılı bilgi verilerek ve onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Sistemik fizik ve pelvik muayeneleri yapıp, preop laboratuvar tetkikleri istenerek Anestezi hekimi tarafından değerlendirildi. Hastaların adı soyadı, yaşı, operasyon öncesi uygulanmış fraksiyone küretaj patoloji sonuçları çalışma formuna kaydedildi.

Genel anestezi altında abdominal histerektomi öncesi dorsolitotomi pozisyonunda batın açıldıktan ve batın gözlemi yapıldıktan sonra her iki tubanın ucuna steril poşetler yerleştirildi. Servikal dilatasyon yapmaksızın ofis histeroskopi ile uterin kaviteye girilip 5 dk. süre ile 1. grup hastada 60 mmHg, 2. grup hastada 100 mmHg, 3. grup hastada 150 mmHg basınçta gözlem yapıldı. Hastalar rastgele gruplandırıldı. Ofis histeroskopi sırasında 30° açılı, 30 cm uzunlukta ve 4 mm çaplı Storz marka histeroskop kullanıldı. Çalışmada her hasta için ayrı ayrı kullanılmış olan tek kullanımlık histeroskopi tüp setleri Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından satın alındı. Uterin kavitenin distansiyonu için serum fizyolojik solüsyonu kullanıldı. Poşetlere sıvı geçişi olan olguların numuneleri, Ege Üniversitesi Patoloji ABD'da 1200 devir/ dk.'da 4 dk santrifüj edilip lama yayıldıktan sonra PAP boyası ile değerlendirilip endometrial hücre varlığı incelendi.



Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirildi. Öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verildi. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ort±std.sapma) ve frekans (yüzde %) olarak belirtildi. Değişkenler; normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirildi. Veri analizi yapılırken, iki grup karşılaştırması için "Bağımsız 2 grup t testi (Student's t test)", önşartlar sağlamadığında ise "Mann Whitney-U testi", üç ve daha fazla grup karşılaştırması için "Tek Yönlü Varyans Analizi" ve çoklu karşılaştırma testlerinden "Tukey HSD testi" ile sağlanmadığında ise "Kruskal Wallis" ve çoklu karşılaştırma testlerinden "Bonferroni-Dunn testi" kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ise "ki kare" ve "fisher exact's test" yöntemleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterildi.

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

Olgu numarası:	
Yaşı:	
Tanısı:	
Uygulanan basınç:	
Kullanılan sıvı miktarı:	
Uygulama süresi:	
Poşete geçen sıvı miktarı:	
Endometrial hücre pozitifliği:	

4.BULGULAR

Çalışmamızda 01.10.2014 – 29.04.2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak yatırılan BTL yada salpenjektomi öyküsü olmayan, planlanan operasyon öncesi fraksiyone küretaj uygulanmış ve patoloji sonucu benign olarak raporlanmış toplam 60 adet hasta prospektif olarak değerlendirildi. Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında incelendi.

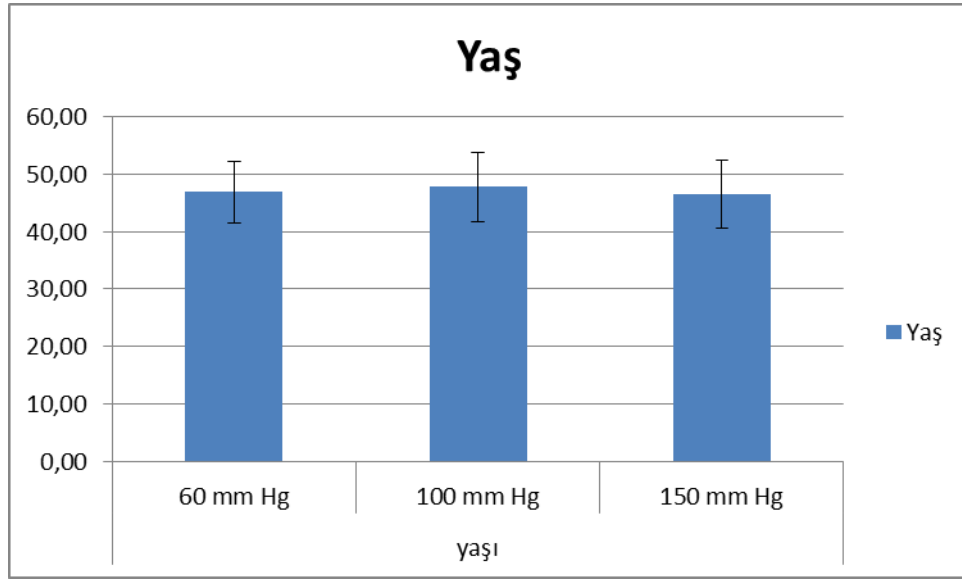
		N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum	p
Yaş	60 mm Hg	20	46,90	5,34	1,19	40,00	62,00	0,766
	100 mm Hg	20	47,80	6,01	1,34	40,00	67,00	
	150 mm Hg	20	46,50	5,87	1,31	40,00	58,00	
	Total	60	47,07	5,68	0,73	40,00	67,00	
Geçen sıvı miktarı ml	60 mm Hg	20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,001**
	100 mm Hg ^b	20	0,20	0,89	0,20	0,00	4,00	
	150 mm Hg	20	3,90	2,38	0,53	0,00	6,00	
	Total	60	1,37	2,31	0,30	0,00	6,00	
Kullanılan sıvı miktarı ml	60 mm Hg ^{ab}	20	1045,00	27,63	6,18	1000,00	1100,00	0,001**
	100 mm Hg ^b	20	1197,50	11,18	2,50	1150,00	1200,00	
	150 mm Hg	20	1312,50	22,21	4,97	1300,00	1350,00	
	Total	60	1185,00	112,48	14,52	1000,00	1350,00	

**p<0,01

a: 100 mm Hg'den farklı

b: 150 mm Hg'den farklı

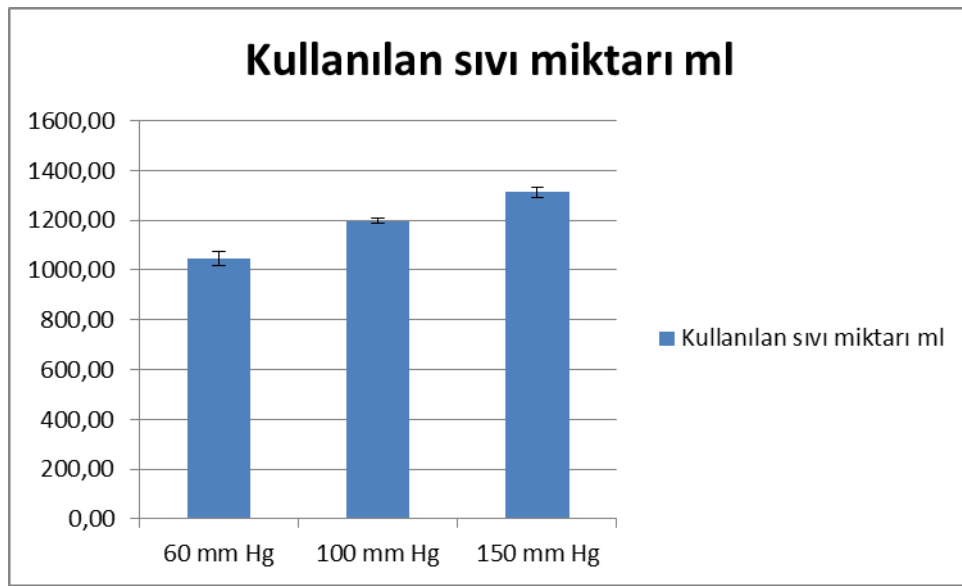
Çalışmaya katılanların yaşları 60 mm Hg grubunda $46,90 \pm 5,34$; 100 mm Hg grubunda $47,80 \pm 6,01$; 150 mm Hg grubunda ise $46,5 \pm 5,87$ 'dir. Yaş değişkeni bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,766$).



		Tanı					Toplam	χ^2	p
		Myoma uteri	Medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama	Adneksiyel kitle	Pelvik organ prolapsusu				
Grup	60 mm Hg	n	16	2	1	1	20	9,993	0,087
		%	80,0%	10,0%	5,0%	5,0%	100,0%		
	100 mm Hg	n	10	7	3	0	20		
		%	50,0%	35,0%	15,0%	0,0%	100,0%		
	150 mm Hg	n	10	9	1	0	20		
		%	50,0%	45,0%	5,0%	0,0%	100,0%		
Toplam		n	36	18	5	1	60		
		%	60,0%	30,0%	8,3%	1,7%	100,0%		

Gruplara göre tanılar değerlendirildiğinde 3 grupta da %50 civarında ‘‘myoma uteri’’ görülmektedir. Üç grupta da ‘‘myoma uteri’’den sonra en çok görülen tanı ise ‘‘medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama’’dır. Gruplar ile tanı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

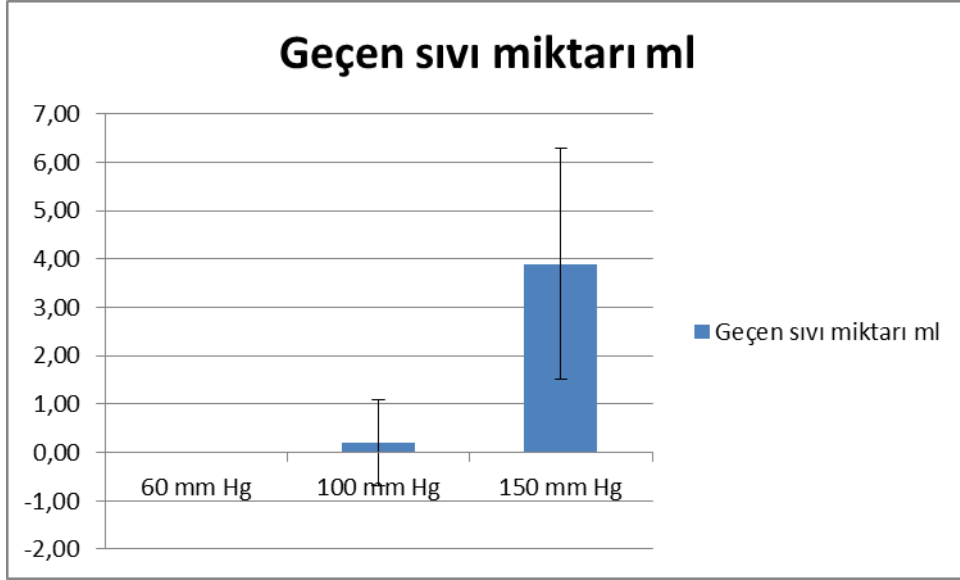
Kullanılan sıvı miktarı bakımından çalışmaya katılanlar incelendiğinde 60 mm Hg grubunda 1045±27,63; 100 mm Hg grubunda 1197,5±11,18; 150 mm Hg grubunda ise 1312,5±22,21’dir. Kullanılan sıvı miktarı bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0,01). 150 mm Hg grubunda 100 mm Hg grubuna göre, 100 mm Hg grubunda 60 mm Hg grubuna göre daha fazla miktarda sıvı kullanılmıştır.



			Sıvı		Toplam	χ^2	p
			Geçti	Geçmedi			
Grup	60 mm Hg	n	0	20	20	35,966	0,001**
		%	0,0%	100,0%	100,0%		
	100 mm Hg	n	1	19	20		
		%	5,0%	95,0%	100,0%		
	150 mm Hg	n	15	5	20		
		%	75,0%	25,0%	100,0%		
Toplam		n	16	44	60		
		%	26,7%	73,3%	100,0%		

**p<0,01

60 mm Hg grubunda sıvı geçişi görülmezken, 100 mm Hg grubunda %5, 150 mm Hg grubunda ise %75 oranında sıvı geçişi olmuştur. Sıvı geçişi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,01$). 150 mm Hg grubunda, 100 mm Hg grubuna göre daha fazla olguda abdominal kaviteye sıvı geçişi izlenmiştir.



		Hücre		Toplam	χ^2	p
		Geçti	Geçmedi			
Grup	60 mm Hg	n	0	20	10,909	0,01*
		%	0,0%	100,0%		
	100 mm Hg	n	0	20		
		%	0,0%	100,0%		
	150 mm Hg	n	5	15		
		%	25,0%	75,0%		
Toplam		n	5	55		
		%	8,3%	91,7%		
				60		100,0%

* $p<0,05$

60 mm Hg ve 100 mm Hg grubunda hücre geçişi görülmezken, 150 mm Hg grubunda ise %25 oranında hücre geçişi olmuştur. Hücre geçişi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$).

Sıvı		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Yaşı	Geçti	15	45,40	5,55	1,43	0,151
	Geçmedi	5	49,80	6,14	2,75	
Geçensıvı miktarımı	Geçti	15	5,20	0,68	0,17	0,001**
	Geçmedi	5	0,00	0,00	0,00	
Kullanılansıvı miktarımı	Geçti	15	1316,67	24,40	6,30	0,019*
	Geçmedi	5	1300,00	0,00	0,00	
a. grup = 150 mm Hg						

150 mm Hg grubunda geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında sıvı geçişi olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda ve daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda, daha fazla abdominal kaviteye sıvı geçişi olmuştur.

Hücre		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Yaşı	Geçti	5	42,60	2,70	1,21	0,086
	Geçmedi	15	47,80	6,12	1,58	
Geçensıvı miktarımı	Geçti	5	5,60	0,55	0,24	0,004**
	Geçmedi	15	3,33	2,50	0,64	
Kullanılansıvı miktarımı	Geçti	5	1330,00	27,39	12,25	0,038*
	Geçmedi	15	1306,67	17,59	4,54	

a. grup = 150 mm Hg

150 mm Hg grubunda geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında hücre geçişi olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda, daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda ve daha fazla sıvı geçen olgularda, sıvıda endometrial hücre saptanma oranı daha fazladır.

5.TARTIŞMA

Perimenopozal ve postmenopozal yaş grupları birlikte dikkate alındığında jinekoloji polikliniklerine başvuruların %69'unu AUK oluşturmaktadır (95). Postmenopozal ve premenopozal hastalarda patolojilerin çoğu benignidir ve bu hastaların endometrial değerlendirmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Postmenopozal kanamaya neden olan organik patolojiler arasında karsinom haricinde, endometrial polip, myom, endometrial hiperplazi sayılabilir. Ancak bunlar sıklıkla teşhis edilemez ve yapılan küretaj atrofik endometrium, proliferatif endometrium ve daha seyrek olarak sekretuar endometrium şeklinde sonuçlanabilir (96).

Güdücü ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada endometrial küretajın sensitivitesini %21,4 olarak bulmuşlardır(97).Yine benzer çalışmalar endometrial poliplerin %50-85'inin endometrial küretaj ile atlanabileceği göstermiştir (97). Bunun nedeni olarak pedinküllü poliplerin küretle bulunmayacak kadar mobil olmaları ve sesil tabanlı poliplerin de çok fazla parçaya bölünmeleri nedeniyle patolojik olarak tanınamamaları olarak açıklanmıştır. Leather ve arkadaşlarının 1991'de yapmış oldukları bir çalışmada, D&C yapılan hastaların %60'ında kavitenin yarısından azının, %16'sında ise dörtte birinden azının örneklenebildiği belirtilmiştir (98). Ebstein ve arkadaşlarının çalışmasında D&C ile poliplerin %58'i, atipik hiperplazilerin % 60'ı ve endometrium kanserlerinin % 11'inde tanı konulamamıştır (99).

Histeroskopi, hastalar tarafından iyi tolere edilir. Şüpheli endometrial lezyonlardan eş zamanlı biyopsi de yapılabilir oluşu, hem doğru tanı oranını artırmakta, hem de aynı seansta tedavi sağlamaktadır. Bu yöntemin muayene koşullarında uygulanabilir olması tanı ve tedaviyi yönlendirmede büyük kolaylık sağlar. Yüksek doğru tanı oranı ve hospitalizasyona gerek kalmadan uygulanabilmesi, histeroskopinin, anormal uterin kanama tanısında, D&C'nin yerini almaya başlamasına neden olmuştur.

Histeroskopi sırasında oluşabilecek komplikasyonlardan en dramatik olanlarından biri, kanser hücrelerinin retrograd disseminasyonu ile peritoneal kaviteye transportudur. Histeroskopi uygulanan hastalarda tümör hücresi yayılımını araştıran retrospektif çalışmaların bir kısmı pozitif peritoneal sitolojinin anlamlı olarak arttığını gösterirken (100,101,102,103,104,105), bir kısmı ise bu riski arttırmadığı sonucuna varmıştır (106,107,108,109,110). Baker ve arkadaşlarının(1995) yapmış olduğu bir çalışmada tubalardan sıvı geçişi için sınır değerin 100 mm Hg olduğu ve 70 mmHg'nın altında geçiş izlenmediği saptanmıştır(111). Yine yapılan 2 retrospektif çalışma, 80 mm Hg altındaki basıncın pozitif peritoneal sitolojiye yol açmadığını göstermiştir(112,113). Bettocchi ve arkadaşları(1997) 150 mm Hg basıncın tümöral hücre yayılımı açısından riski arttırdığını(114), Leveque ve arkadaşları(1998) ise bu değerde histeroskopi uygulanan vakaların %37'sinde pozitif peritoneal sitoloji saptadıklarını bildirmişlerdir(115).

Bizim çalışmamızda, kliniğimize benign hastalıklar nedeniyle abdominal histerektomi planlanarak yatırılan çalışma kriterlerimize uygun toplam 60 adet hasta prospektif araştırma kapsamında değerlendirildi. Hastalar, rastgele 3 gruba ayrılarak genel anestezi altında abdominal histerektomi öncesi dorsolitotomi pozisyonunda batın açıldıktan ve batın gözlemi yapıldıktan sonra her iki tubanın ucuna steril poşetler yerleştirildi. Servikal dilatasyon yapmaksızın ofis histeroskopi ile uterin kaviteye girilip 5 dk. süre ile 1. grup hastada 60 mmHg, 2. grup hastada 100 mmHg, 3. grup hastada 150 mmHg basınçta gözlem yapıldı. Poşetlere sıvı geçişi olan olguların numunelerin patolojik incelemesi yapılarak endometrial hücre varlığı incelendi.

Çalışmaya katılanların yaşları 60 mm Hg grubunda $46,90 \pm 5,34$; 100 mm Hg grubunda $47,80 \pm 6,01$; 150 mm Hg grubunda ise $46,5 \pm 5,87$ 'dir. Yaş değişkeni bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,766$).

Gruplara göre tanılar değerlendirildiğinde 3 grupta da %50 civarında "myoma uteri" görülmektedir. Üç grupta da "myoma uteri" den sonra en çok görülen tanı ise "medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanama"dır. Gruplar ile tanı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kullanılan sıvı miktarı bakımından çalışmaya katılanlar incelendiğinde 60 mm Hg grubunda 1045±27,63; 100 mm Hg grubunda 1197,5±11,18; 150 mm Hg grubunda ise 1312,5±22,21'dir. Kullanılan sıvı miktarı bakımından 3 grup arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,01$). 150 mm Hg grubunda 100 mm Hg grubuna göre, 100 mm Hg grubunda 60 mm Hg grubuna göre daha fazla miktarda sıvı kullanılmıştır.

60 mm Hg grubunda sıvı geçişi görülmezken, 100 mm Hg grubunda %5, 150 mm Hg grubunda ise %75 oranında sıvı geçişi olmuştur. Sıvı geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,01$). 150 mm Hg grubunda 100 mm Hg grubuna göre daha fazla olguda abdominal kaviteye sıvı geçişi izlenmiştir.

60 mm Hg ve 100 mm Hg grubunda hücre geçişi görülmezken, 150 mm Hg grubunda ise %25 oranında hücre geçişi olmuştur. Hücre geçişi ile gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$).

150 mm Hg grubunda geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında sıvı geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda ve daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda daha fazla abdominal kaviteye sıvı geçişi olmuştur.

150 mm Hg grubunda geçen sıvı miktarı ve kullanılan sıvı miktarları arasında hücre geçişi olup olmamasına göre istatistik olarak anlamlı farklılık vardır. Daha genç yaşta olanlarda, daha fazla miktarda sıvı kullanılanlarda ve daha fazla sıvı geçen olgularda sıvıda endometrial hücre saptanma oranı daha fazladır.

Daha önce literatürde 3 farklı basınçta histeroskopi sırasında abdominal kaviteye sıvı ve hücre geçişini değerlendiren; olguları yaş, işlem sırasında kullanılan ve abdominal kaviteye geçen sıvı miktarlarına göre karşılaştıran çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda abdominal kaviteye sıvı geçişinin 100 mm Hg'da izlenip, bunun altındaki 60 mm Hg da geçiş izlenmemesi; Baker ve arkadaşlarının geçiş için sınır değeri 100 mm Hg olarak belirlediği ve 70 mm Hg altında geçiş izlenmediği çalışma sonucu uyumludur.

Çalışmamızda 150 mm Hg basıncıta %75 oranında sıvı, %25 oranında endometrial hücre geçişi saptanması; Bettocchi ve arkadaşlarının 150 mm Hg basıncın tümöral hücre yayılımı açısından riski arttırdığını, Leveque ve arkadaşlarının ise bu değerinde histeroskopi uygulanan vakaların %37'sinde pozitif peritoneal sitoloji saptadıkları çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

100 mm Hg'da sadece bir olguda sıvı geçişi izlenirken, endometrial hücre geçişi izlenmemiştir. Bu hasta 100 mm Hg grubunun en genç ve kullanılan sıvı miktarı en fazla olan olgularından biridir. 150 mmHg grubunda %75 oranında sıvı geçişi ve %25 oranında hücre geçişi saptanmıştır. Yine bu grupta da hem sıvı geçişi hem de hücre geçişi daha genç ve daha fazla sıvı kullanılmış olgularda saptanmıştır. Bu veriler bize daha genç yaşta daha fazla hücre geçişi saptanmasının, gençlerde endometrium kalınlığının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu durum, kanser olasılığının daha yüksek olduğu ileri yaş grubunda ve yine kanser olasılığının daha yüksek olduğu kalın endometriumu olan hastalarda uygulanan histeroskopi sırasında abdominal kaviteye endometrial hücre geçiş ihtimalinin daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda olgular kanser olasılığı dışlanarak seçilmiştir. Bu ilişki, bundan sonra kalın endometrima sahip ileri yaş olgular seçilerek yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇ

Uygulanan basınç değeri ve kullanılan sıvı miktarı arttıkça, abdominal kaviteye geçen sıvı miktarı da artmakta; abdominal kaviteye geçen sıvı miktarı arttıkça da sıvıda endometrial hücre görülme oranı artmaktadır. Bu geçişinin yaşla ilişkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 100 mm Hg'da sadece bir olguda sıvı geçişi izlenirken, endometrial hücre geçişi izlenmemiştir. 150 mmHg grubunda %75 oranında sıvı geçişi ve %25 oranında hücre geçişi saptanmıştır. Transtubal hücre geçişinden korunmak için düşük basınçlarda histeroskopiye güvenle kullanabileceğimiz kanaatindeyiz.

100 mm Hg'da sıvı geçişi izlenen hasta, 100 mm Hg grubunun en genç ve kullanılan sıvı miktarı en fazla olan olgularından biridir. 150 mmHg grubunda da hem sıvı geçişi hem de hücre geçişi daha genç ve daha fazla sıvı kullanılmış olgularda saptanmıştır. Bu veriler bize daha genç yaşta daha fazla hücre geçişi saptanmasının, gençlerde endometrium kalınlığının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu durum, kanser olasılığının daha yüksek olduğu ileri yaş grubunda ve yine kanser olasılığının daha yüksek olduğu kalın endometriumu olan hastalarda uygulanan histeroskopi sırasında abdominal kaviteye endometrial hücre geçiş ihtimalinin daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda olgular, kanser olasılığı dışlanarak seçilmiştir. Bu ilişki, bundan sonra kalın endometrima sahip ileri yaş olgular seçilerek yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Jinekolojik Onkolojide Histeroskopinin Yeri. Dr. Murat Dede; *Gülhane Tıp Dergisi* 44 (4) : 464 - 469 (2002)
2. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:397079. doi: 10.1155/2009/397079. Epub 2009 May 25. Evaluation of the risk of spreading endometrial cell by hysteroscopy: a prospective longitudinal study. Sousa Damião R¹, Lopes RG, Dos Santos ES, Lippi UG, da Fonseca EB
3. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov;284(5):1209-21. doi: 10.1007/s00404-011-2031-6. Epub 2011 Aug 12. Iatrogenic transtubal spill of endometrial cancer: risk or myth. Guralp O¹, Kushner DM.
4. *Fertil Steril.* 2011 Oct;96(4):957-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1146. Epub 2011 Aug 26. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. Chang YN¹, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H.
5. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Feb;20(2):261-7. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. Polyzos NP¹, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE
6. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):214.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.035. Hysteroscopy in endometrial cancer: new methods to evaluate transtubal leakage of saline distension medium. Solima E¹, Brusati V, Ditto A, Kusamura S, Martinelli F, Hanozet F, Carcangiu ML, Maccauro M, Raspagliesi F.
7. *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Mar-Apr;13(2):223-7. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. Selvaggi L¹, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S.
8. *Gynecol Oncol.* 2001 Nov;83(2):221-6. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? Arikan G¹, Reich O, Weiss U, Hahn T, Reinisch S, Tamussino K, Pickel H, Desoye G.
9. *Cancer.* 2000 Jan 1;88(1):139-43. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. Obermair A¹, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C.
10. *Gynecol Oncol.* 1996 Oct;63(1):143-4. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. Egarter C¹, Krestan C, Kurz C.
11. Jinekolojik Onkolojide Histeroskopinin Yeri. Dr. Murat Dede; *Gülhane Tıp Dergisi* 44 (4) : 469 - 471 (2002)
12. Isamjovich B, Lindor A, Confino E, et al. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions. *J Reprod Med* 1985;30:769-72

13. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis classification treatment and reproductiv outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1459-70
14. Choo YK, Mak KC, Hsu C, et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:225-228.
15. Frachi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in Tamoxifen-treated patients:an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8.
16. Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S. A comporison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. *BJOG* 2002;109:800-4
17. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, et al. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following IVF. *Fertil Steril* 1986;45:824
18. Glissant A, De Mouzon J, Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1985;44:786
19. Bourne T, CDS.IN: Fleischer A, Emerson D, eds. *Obstetrics Gynecology*. New York:Churchill Livingstone, 1993;45
20. Ruth B. Goldstein, Robert L. Bree et al.Evaluation of the woman with postmenopozal bleeding .*J Ultrasound Med.* 20:1025-1036
21. Ferrozzi E, Terri V, Trio D et al. Sonographic endometrial thickness: A useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;315:315-321.
22. Goldstein SR, Nachtigall et al . Endometrial assesment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patient with postmenopausal bleeding. *AMJ Obstet Gynecol* 1990;163:119-121.
23. Fleischer A, Wheeter J, Kravitz B, et al. Sonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women: Assesment of positive and negative predictive values. Presented at A_UM 1999.
24. Weiger M, Frieser K, Strittmatter HJ, et al. Measuring the thickness: _s that al we have to do for sonographic assesment of endometrium in postmenopausal women?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:97-102.
25. Fleischer A, Vasquez J, Batzer F. Sonohysterography and sonosalpingography with hysteroscopic correlations; Edumed, 1998Bonilla-Musoles F, Simon C, Sampaio M, Pellicer A. An assesment of hysterosalpingosonography as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. *J Clin Ultrasound.* 1992;20:175-181.
26. *Cancer facts and figures*. American Cancer Society, 2006.
27. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. *Cancer statistics, 2009*. *CA Cancer J Clin*, 2009;59(4):225-49.

28. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
29. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL. Carcinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986; 151: 25-68
30. Madison T, Schottenfeld D, James SA, et al. Endometrial cancer: Socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health* 2004; 94:2104,
31. Williams Gynecology John O. Schorge et al, 2008, 1th edition, p687
32. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE et al. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Research* 1991; 51: 568-572.
33. Strom BL, Schinnar R, Weber AL et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006;164:775
34. Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14:1724
35. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 23:151
36. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL et al. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control* 2006; 17:949
37. Pettersson B, Adami HO, Bergstrom R, Johansson ED. Menstruation span \pm a time-limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 1986; 65: 247-255.
38. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006; 21:924
39. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; 164: 522-527
40. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology* 1996; 143: 1195-1202.
41. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343:448
42. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical

- Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527
43. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 153–158.
44. Lynch HT, Shaw MW, Manguson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206–12.
45. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 411–17.
46. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004; 40: 90–95.
47. Morimoto LM, Newcomb PA, Hampton JM ve ark. Cholecystectomy and endometrial cancer: A marker of long-term elevated estrogen exposure? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1348
48. Lawrence C. Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987; 59: 1665-9
49. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR ve ark. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57:5077
50. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3575-3581
51. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a metaanalysis. *BJOG*. 2009;116(13):1697-705
52. Viswanathan AN, Feskanich D, De V I ve ark. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2005; 114:996
53. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML ve ark. Oral contraceptives and endometrial cancer: Do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243
54. Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B ve ark. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006; 103:535
55. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368-78:10.
56. Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J. Clin Pathol* 1978;70: 770-779.

57. 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.
58. Steven G, Sirverberg MD. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol*, 2000;13:309-327.
59. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:27
60. Gredmark T, Kvint S, Havel G ve ark. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:133
61. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G ve ark. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24:157
62. Gu M, Shi W, Barakat RR ve ark. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555
63. Schorge JO, Hossein SM, Hynan L ve ark. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338
64. Simsir A, Carter W, Elgert P ve ark. Reporting endometrial cells in women 40 years and older: Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005;123:571
65. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968
66. F. P. Dijkhuizen ve ark. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta analysis. *Cancer* 89 (2000); 1765: 1772.
67. Obermair A, Geramou M, Gucer F ve ark. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000; 88:139
68. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE ve ark. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79:55
69. Powell JL, Hill KA, Shiro BC ve ark. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585
70. Dirk Timmermana, Thierry Van den Boscha. Diagnostic strategies in endometrial cancer *International Congress Series* 1279,2005
71. R-Smith-Bindman ve ark. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities, *JAMA* 280 ,199; 1510- 1517.

72. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.
73. Saarelainen SK, Kööbi L, Jarvenpaa R ve ark. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three-dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 ;91(8):983-90
74. Goff BA, Kato D, Schmidt RA ve ark. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 264- 268.
75. Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of endometrium: a histopathologic and clinical study of 97 cases. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 207- 217.
76. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 321- 326
77. Lax SF, Kurman RJ, Tashiro H ve ark. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favourable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1201–08.
78. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D ve ark. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2293-2302.
79. Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986;10:568-576.
80. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:283
81. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F ve ark. Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P (eds):*World Health Organization Classification of Tumours*, Lyon, IARC Press, 2003, p 221
82. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB ve ark. Uterine serous carcinoma: A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600
83. Kurman RJ, Norris HJ: Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed, New York, Springer-Verlag, 1994, p 411
84. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K ve ark. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006; 94:642

85. Lacey JV Jr, Mutter GL, Ronnett BM, Ioffe OB. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2008;68(14):6014-20
86. Lax SF, Kendall B, Tashiro H ve ark. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;88(4):814-24.
87. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. PORTEC study group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1404-1411.
88. Williams Gynecology John O. Schorge ve ark. 2008, 1th edition, p697-8
89. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL ve ark. Hematogeneous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80: 233
90. Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE ve ark. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753-1757.
91. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of total population. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1992;2: 9-32.
92. Schink JC, Lurain JR, Wallermark CB. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 216- 219.
93. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791- 2794.
94. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC ve ark. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:1009-1015.
95. Mencaglia L. MD, Perin A. MD, Hamous J. MD. Hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *The Journal of Reproductive Medicine.* 1987; 32: 577-82.
96. Choo YK, Mak KC, Hsu C, et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66: 225-228.
97. Gdc N, nal M, Turan C, nal O. Premenopozal anormal uterine kanamalı hastalardan salin infüzyon sonografi, histeroskopi ve endometrial küretaj sonularının karşılaştırılması. *T Klin. Jinekolo. Obst* 2002;12: 98-103
98. Leather AT, Savvas M and Studd W. Endometrial Hystology and bleeding patterns after 8 years of continious combined estrogen and progesteron therapy in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1991;78:1008-1010

99. Ebstein E, Ramirez A et al. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 1131-36
100. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach SM, Montz FJ. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:55-8.
101. Obermair A, Geramou M, Gucer F, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C *Cancer* 2000;88:139-43.
102. Bradley W, Boente M, Brooker D, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2004;104:1030-3.
103. Leveque J, Goyat F, Dugast J, Loillet L, Grall JY, Le Bars S. Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Oncol Rep* 1998;5:713-5.
104. Sainz de la Cuesta, Espinosa J, Crespo E, Granizo J, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2004;115:211--5.
105. Lo KWK, Cheung TH, Yim SF, Chan LYS, Chung TKH. Prospective self-controlled study on prevention of hysteroscopic dissemination in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:921-6.
106. Gu M, Shi W, Huang J, Barakat R, Thaler H, Saigo P. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 2000;90:143-7.
107. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-7.
108. Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol* 2004;93:194-8.
109. Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy (HSC)? *Eur J. Gynaecol Oncol* 2001;33:342-4
110. Kuzel D, Toth D, Kobilkova J, Dohnalova A. Peritoneal washing cytology on fluid hysteroscopy and after curettage in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:931-5.
111. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil Steril* 1995;64: 1066-9.