

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Yıldız ERHAN

DEĞİŞİK YÖNLERİYLE ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

(Uzmanlık Tezi)

80735

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

T.C. YÖLSE
DOKÜMANLARI

80735

Dr. Necmettin ÖZDEMİR

İZMİR, 1985

Bagcı, Subat 1986

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş	1
Genel Bilgiler	4
Gereç ve Yöntem	20
Sonuçlar	23
Tartışma	66
Özet	80
Kaynaklar	83

G İ R İ Ő

Endometrial hiperplazi, endometriumun epitelial ve stromal elementlerinin aşırı proliferasyonu ile karakterli bir lezyon olup perimenapozal evrede ya da sıklıkla menapozdan sonra görülür. Klinik olarak anormal ya da fazla uterus kanaması ile birlikte dir. Endometriumun fazla miktardaki östrojenin uzun süre etkisinde kalması sonucu oluşur.

Lezyonun, endometrium adenokarsinomunun gelişiminde belli bir yere sahip olduğu bilinmekte olup, rölative risk halâ kesin olarak ortaya konmuş değildir. Kuşkusuz bundan, tanımlamada kullanılan terim ve kriterlerin farklı oluşu sorumludur (5,11, 20,21,31).

Lezyonun, endometrial kanserle ilişkisi, ilk kez 1900 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, adenokarsinomla birlikte görülen atipik endometrial değişiklikler tanımlanmış ve bunun malign değişikliğin ilk belirtisi olduğu, patognomonik olmasa da çevredeki kanserin varlığını simgelediği ileri sürülmüştür. Bir diğer yayın 1904 yılında düzensiz kanamalar nedeniyle birçok kez küretaj yapılan ve en sonunda kanser olan bir olguyu bildirmiştir. Bu çalışmalarla birlikte, 1923 yılında Robert Meyer (35)'in hiperplastik endometriumda gelişen birçok kanser olgusunu belirtmesinden sonra hiperplastik endometrium ile adenokarsinom arasındaki ilişkiyi destekleyen ya da reddeden birçok araştırma yapılmıştır. Schröder (48), iki hastasında hiperplastik endometriumda malign değiş-

meyi göstermiş ve daha sonra 1932 yılında Taylor (51), 1936 yılında da Novak ve Yui (39) postmenopozal hiperplazinin önemini vurgulamışlardır.

Adenomatöz hiperplazinin belirgin bir antite olarak tanımlanması, morfolojik özelliklerinin belirlenmesi ve kanser öncesi bir prekürsör olduğunun ortaya konmasından sonra, endometriumdaki malign değişme konusuna ilgi giderek artmıştır (22).

Novak ve Rutledge (38) 1948 yılında, atipik hiperplazinin, kistik glandüler hiperplaziden ve adenokarsinomdan farkını belirtmişler, Hertig ve arkadaşları (27,28,29), 1949 yılında bu durumu endometrial kanser prekürsörü olarak onaylamışlar ve bunun en kötü şeklini karsinoma in situ olarak ayırmışlardır.

Speert (49) ve Te Linde, Jones ve de Galvin (52)'in retrospektiv, Hall (24), Schröder (48), Müller ve Keller (36) ve Campbell ile Barter (8)'in prospektiv çalışmaları, birçok yeni kansere dönüşen adenomatöz hiperplazi olgularını ortaya çıkarmıştır. Bu konuyla ilgili retrospektiv çalışmalar, prospektiv olanlardan daha önemli katkılarda bulunmuştur. Bunun da nedeni adenomatöz hiperplazili hastaların geçmişte zaman zaman izlenmiş olmalarıdır.

Bugüne değin konu ile ilgili pekçok çalışma yapılmış olmakla birlikte yukarıda da belirtildiği gibi, terminoloji ve tanıda kullanılan kriterlerin farklı oluşu, kullanılan materyellerin değişkenliği nedeniyle lezyonun malignite ile olan ilişkisi tam olarak ortaya konamamıştır. Özellikle atipik hiperplazinin, karsinoma in situ'dan kesin morfolojik ayırımı hâlâ belirlenmiş değildir. Biz bu nedenle anabilim dalımızda hi-

perplazi tanısı alan olguları, yeni bilgiler ışığında tekrar değerlendirmeyi amaçladık. Böylece hiperplazi tipleri için en geçerli olabilecek morfolojik kriterleri ortaya koyabileceğimizi ayrıca, hiperplazi tanısı alan olguların belli bir bölümünde tüm endometriumu inceleyerek, malignite ile olan ilişkiyi daha gerçekçi bir biçimde ortaya koyabileceğimizi düşündük. Ayrıca hiperplazi tiplerinde ki epitel hücrelerinde ne tür metaplazilerin gelişebileceğini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Biz, bu bölümde normal endometrium ve hiperplazideki endometriümdan söz etmek istiyoruz.

Normal Endometrium :

Uterusu döşeyen endometrium, overlerden salınan steroid hormonlara hücre bölünmesi, ayrılması ve ölümü ile yanıt veren organizmanın en dinamik dokularından biridir.

Neonatal uterusda endometrium çok incedir ve duvarı kübik epitel ile döşeli, birkaç tubuler bezden ibarettir. Stroma, myometriümdan ayrı bir tabaka biçiminde henüz gelişme halindedir.

Ober ve arkadaşları (40)'nin çalışmasında, 169 yenidoğan bebeğin %52'si inaktif endometrium, %27'si sekretuar değişiklikler gösteren endometrium, %16'sı proliferen endometrium, %5'i de predesidual değişiklikler gösteren endometrium veya menstrüel endometrium görünümündedir. Bu değişiklikler plasentadan geçen, anneye ait hormonlara karşı oluşan bir yanıt olarak düşünülür. Doğumdan sonraki günlerde endometrium inaktif olur (5,11).

Premenarşta östrojen salgılanması, endometrium bezlerinin büyümesini ve stromanın gelişmesini başlatır.

Menarş döneminde, ilk birkaç siklusun anovulatuvar ve düzensiz olması yaygın bir olaydır. Siklus 2-3 ay aralıklarla olabilir.

Yetişkin uterusda endometrium 1-8 mm. kalınlıkta, myo-

metrium ise 1.5-2.5 cm. dir. Fundus endometriumu, hormonlara yanıt veren yüzeysel kısım (fonksiyonel tabaka) ve hormonlara yanıt vermeyen bazal kısımdan ibarettir.

Kan, endometriuma uterus ve over arterlerinin dalları ile ulaşır. Bu arterler mezosalpinkste anastomoz yaparlar ve arkuat arterleri oluştururlar. Arkuat arterler ikiye ayrılarak bir kısmı myometriumu besler, diğer kısmı dallanarak ve radial arter olarak uterus kavitesine uzanırlar. Bazal endometriumu besleyen arteria bazalisi verdikten sonra radial arterler, straid (düz) arterlere dönüşürler. Düz arterler besleyici arterlerdir. Spiral ve bazal arterler ise yanıt vermezler. Proliferasyon fazında spiral arterler sayıca ve büyüklükçe artarlar. Endometriumun en üst üçte bir (1/3) kısmında düz kaslarını ve adventisyalarını yitirirler, kapillerler haline dönüşürler.

Endometrial siklusun süresi 23-35 gündür. Birinci gün menstrüasyonun ilk günüdür. Ovulasyon, siklusun ortalama on-dördüncü günü oluşur. Menstrüasyonla endometriumun fonksiyonel tabakası dökülür (5).

Ferenczy ve arkadaşları (16), dört günlük kanama gösteren olgularda yeni endometrium yüzeyinin beşinci günde tamamen oluştuğunu göstermişlerdir. Proliferatif fazda endometrium, östrojenin etkisi ile hızla büyür, kalınlığı 1 mm.den 3 mm.ye, yani üç katına çıkar. Erken proliferatif fazda bezler ufak, tubuler ve kısadır. Orta proliferatif fazda bezler uzarlar ve bükümlü hal alırlar. Geç proliferatif fazda bezler maksimum uzunlukta, çok fazla bükülmüş ve yüzeye dik uzanırlar. Spiral arterler ince duvarlıdır ve ender görülür.

Postovulatuvar fazda endometrium, korpus luteumdan sal-

gilanan progesteron uyarısına bağlı değişiklikler gösterir. Makroskopik olarak 3-5 mm. kalınlığında ve krem sarısı renktedir. Onaltıncı günde bazı bezlerde nukleus altında vakuoller (sub-nukleer vakuolizasyon) görülmeye başlar. Onyedinci günde bu vakuoller bütün endometrium bezlerinde görülmeye başlar, ovulasyonun olduğunun kesin belirtisidir. Bu vakuoller şeffaf, glikojen ve yağdan zengin, nukleusun altına yerleşmiş, nukleusu ortaya doğru iten bir yerleşim gösterir. Onsekizinci günde sekretuar vakuoller, nukleusun üzerine veya luminal pozisyona geçerler. Ondokuzuncu ve yirminci günde sekresyon lümene salınır. Ondokuzuncu günden sonra mitoz görülmez. Yirmibirinci günde stromada ödem başlar ve yirmiikinci günde en belirgin hale geçer. En erken predesidual değişiklikler damarlar çevresinde, yirmidört ile yirmialtıncı günlerde yüzey epiteli altında görülür (5,11). Yirmibeşinci günde bezler etrafında da izlenebilir. Glikojen boyaları (Best Carmen, PAS) sitoplazmadaki glikojeni gösterir. Predesidual değişiklikler menapoza yakın evrede ve korpus luteum yetmezliği gösteren kadınlarda daha az gelişmiştir. Yirmidördüncü gün bezler testere dişi görünümünü alırlar. Bu yirmialtıncı gün çok belirgindir ve spiral arteriollerde belirgin ve genişlemiştir. Yirmiyedinci günde stromada çok sayıda lökosit görülür. Stromadaki nötrofillere endometrium stroma hücrelerinden kaynaklandığı düşünülür ve endometrial granülosit diye adlandırılır. Granülositlerin nukleusu fazla segmentli olmayıp, düzensiz, lobüler ve piknotik olup, bu dolaşımdaki nötrofillerden ayırt edilmesinde önemli bir özelliktir.

Menapoz, 40 - 50 yaş arasında ortaya çıkar ve reproduktif evre sonundaki ilk altı aylık amenore dönemidir. Overden östrojen yapımının kesilmesi veya çok azalması ile karakterlidir.

Fizyolojik olarak menapoz, overin gonadotropik hormonlara yanıt verememesidir. Östrojen uyarısı olmayınca, endometrium incelik ve inaktif olur. Bazı yayınlarda atrofik terimi kullanılmakla birlikte, inaktif demek daha uygundur, çünkü ekzojen verilen östrojen, postmenapozal endometriumu uyarabilir ve sitoplazmadaki östradiol reseptörleri, premenapozal proliferatif endometrium düzeyine ulaşabilir.

İnaktif endometrium 1 mm. den daha incedir. Mikroskopik olarak birkaç basit, ufak, tubuler görünümde ve kübik epitelle döşeli bezlerden ibarettir, mitoz yoktur. Kistik olarak genişlemiş ve düzleşmiş epitel ile döşenmiş bezler yaygındır. Postmenapozal inaktif endometriumda bazen skuamöz metaplazi izlenebilir ve bu yapı çok yaygın olduğu zaman iktiyozis uteri adını alır. Bu evrede progesteronla takip edilmeyen östrojen stimülasyonu uzadıkça, glandüler ve stromal hiperplazi görülmeye başlar.

Normal Endometrium Morfolojisindeki Değişiklikler :

I - Epitelial Metaplazi :

Endometrium epiteli, müllerian duktustan köken almasına bağlı olarak, çok değişik hücre şekillerine diferansiye olma özelliğine sahiptir. Bunları ayrı ayrı tanımlama yoluna gidiyoruz. Çünkü bunların bilinmemesi bazı tanı hatalarına yol açabilmektedir.

Epitelial metaplazi, bir organdaki epitelin, normalde o organ için uygun olmayan başka bir epitelle yer değiştirmesi olayıdır. Metaplazik değişiklikler bütün yaş gruplarında görülür ve normalde, yangısal olaylarda veya neoplazmlarda ortaya çıkar. Endometriumda en fazla karşılaşılan metaplaziler tubal, papiller, eozinofilik, müsinöz, şeffaf hücreli, hopnail ve

skvamöz metaplazilerdir (5,11).

1- Tubal veya Silli Metaplazi : Endometrium epitelinin tuba epiteli yönünde diferansiasyonudur. Silli hücreler östrojen uyarısı ile artarlar. Silli hücrelerin normalde görülenden daha fazla görülmesine silier hiperplazi denir. Silier hiperplazi en fazla siklusun orta döneminde ve hiperplastik endometriumda görülür, postmenopozal kadınlarda hiç görülmez.

2- Papiller Metaplazi : Endometrium epitelinin çoğalıp, parmak şeklinde çıkıntılar yapmasıdır. Bu papillaların ortasında fibrovasküler bir stroma vardır.

3- Eozinofilik Metaplazi : Parlak, eozinofilik, granüller nitelikteki sitoplazma görünümü oksifil metaplazi adını da alır. Bunun pink cell anaplazi (pembe hücreli anaplazi) den ayırt edilmesi gerekir (28). Pembe hücreli anaplazi premalign bir durumdur, eozinofilik metaplaziden farklı olarak hiperplazi ve atipi gösterir.

4- Müsinöz Metaplazi : Normal endoserviks bezlerindeki epitel hücrelerine benzeyen hücrelerin endometriumda görülmesidir. Genellikle menapozdaki kadınların endometriumunda fokal bir değişiklik olarak ortaya çıkar. Bu hücreler uzun, silindirik olup nukleusları tabanda yerleşmiştir, sitoplazmaları soluk ve vakuollüdür. Sitoplazma PAS pozitif olup, diastaza dirençlidir. Ayrıca müsin pozitiftir.

5- Şeffaf Hücreli Metaplazi : Bu, ender görülen fokal bir metaplazi olup, proliferatif veya atrofik endometriumda ortaya çıkar. Ayrıca östrojen kullanan postmenopozal kadınların endometriumunda da tanımlanmıştır (26). Sitoplazmadaki vakuoller glikojen birikimine bağlıdır.

6- Hopnail Metaplazi : Genellikle şeffaf hücreli endomet-

rium adenokarsinomlarında görülmesine karşın ender olarak neoplastik olmayan endometriumda da tanımlanmıştır. Bu hücrelerin nukleusu lümene yakın yerleşmiş olup, lümene doğru çıkıntı yapmıştır.

7- Skuamöz Metaplazi : İki şekilde karşımıza çıkar ; birincisi matür skuamöz diferansiyasyon gösteren metaplazi, diğeri de morul (yumak) formasyonudur. Matür skuamöz metaplazi enderdir. Genellikle menapoz civarındaki kadınlarda, yüzey epitelinde ve inaktif bezlerde ortaya çıkar. Yaygın olduğu zaman iktiyozis uteri adını alır (41). Skuamöz metaplazi, deneysel çalışmalarda östrojen ya da progesteron veya her ikisinin enjeksiyonu ile fare endometriumunda da ortaya çıkarılmıştır (33, 34,47). Aynı zamanda intrauterin kontraseptiv alet (IUD) ile birlikte (32), belirli vitamin eksikliği durumlarında (3), endometritlerde, poliplerde ve hiperplastik durumlarda da görülmüştür.

Benign skuamöz metaplazi, poligonal, bol eozinofilik sitoplazmalı ve merkezde yerleşmiş yuvarlak veya oval nukleuslu hücrelerin bir araya gelmesiyle karakterizedir. Hücreler arasındaki köprüler (intercellüler bridges) genellikle mevcuttur ve sitoplazma içindeki keratin, pembe sitoplazmaya refraktil (kırıcı) bir görünüm verir.

Daha az diferansiye olmuş skuamöz bölgelere morul denir. Moruller ilk kez Dutra (12) tarafından tanımlanmış olup, tek veya multipl, oval veya yuvarlak nodüller oluşturan hücre topluluklarıdır. Bunlar genellikle adenomatöz hiperplazi ile birlikte görülürler. Bu morullarda, hücreler arasındaki köprüler ve hücre içindeki keratin genellikle görülmez. Matür skuamöz metaplazinin tersine bu metaplazide hücrelerin sitoplazma sınırları belirgin

değildir.

II - Endometrium Stromasındaki Heterotopik Dokular :

Heterotopik doku, normalde o organda görülmemesi gereken dokuların bulunuşu demektir. Endometriumda en fazla görülen heterotopik dokular kıkırdak (1,18,37), sinir (6,53,56) düz kas (26) ve kemik (2,9,17,30,37) tir.

III - Endometrium Stromasındaki Değişiklikler :

Makrofajlar : Normal siklik endometriumda, lipidle yüklü makrofajlar bazen gruplar halinde izlenir. Fakat daha sıklıkla yangısal olay, hiperplazi veya neoplastik değişikliklerle birlikte görülür. Lipidle yüklü makrofajlar genellikle büyük, geniş olup, nukleusları ufak, koyu renkli ve ortada yerleşmiştir. Bu hücrelerin çok bol köpüklü sitoplazmaları vardır. Bunların, bazı araştırmacılar tarafından stroma hücrelerinden kaynaklandıkları ileri sürülür.

Lenfoid Doku : Normalde endometriumda genellikle lenfositler, yaygın veya fokal olarak endometrial stromada izlenir. Germinal merkezli lenfoid doku, üreme çağındaki kadınların endometriumunda %50 oranında görülür (43,44), fakat önemi bilinmemektedir. Bazı araştırmacılarca, yangısal değişikliğe bağlı olduğu belirtilmektedir.

Desidua : Bazen daha önceki gebelikten kalma desidua parçaları görülebilir. Çok fazla dejeneratif değişiklikler gösterirler. Bu dejeneratif değişiklikler, genellikle hyalinizasyon ve nükleer atipi şeklindedir (11).

Hiperplazide Endometrium :

Genellikle epitelial neoplastik olaylarda endometrium makroskopik olarak diffuz bir şekilde kalınlaşır. Bazen fokal olarak fazla gelişir ve buna bağlı polibe benzer bir görünüm

ortaya çıkar.

Makroskopik olarak endometrial hiperplaziyi karsinomdan ayırmak her zaman olası değildir. Hiperplazide endometrial yüzey kaba tüylü, parlak, sarımsı-kahverengidir ve fokal hemoraji alanları izlenir. Nekroz, makroskopik olarak belirgin değildir.

Mikroskopik olarak, hiperplazi ile karsinomun ayırımı, neoplastik epitel ile stroma ilişkilerine dayanır. Hiperplazide bez epitelindeki değişiklikler ; hücre proliferasyonu, sitoplazmik diferansiasyon ve nükleer atipi ile karakterizedir.

Hücrel proliferasyon, mitotik aktivitede artma, epitel hücrelerinin stratifikasyonu, düzensiz bez taslakları ve bezlerdeki sayısal artma şeklinde tanımlanabilen anormal yapılarla kendini gösterir. Mitotik aktivite değişken olup on büyük büyütme alanında (10 HPF) beş ya da beşten az mitotik figüre rastlandığı gibi, bazen otuz ya da otuzun üstünde mitozla rastlanabilir. Lezyonlar hafif hiperplaziden, az diferansiye karsinoma kadar ilerleme gösterebilir.

Neoplastik epitel, diferansiasyonun çeşitli tiplerini içerebilir. En sık görülen metaplazi tipleri ;

- 1- Silli epitel (Tubal metaplazi),
- 2- Skuamöz epitel (Skuamöz metaplazi veya skuamöz morul)
- 3- Müsinöz epiteldir.

Diferansiasyonun en az yaygın şekli müsinöz, en yaygın ise tubal metaplazidir (5,11,31).

1- Tubal metaplazi, en sık hafif hiperplazide, daha az yaygın olarak atipik (şiddetli) hiperplazide ve ender olarak iyi diferansiye adenokarsinomda görülür. Bezler, silli hücrelere ek olarak fallopian tübü döşeyen intercalated (Peg cell) ve

seröz sekretuvar hücreleri içerir.

2- Skuamöz epitel, endometrial hiperplazilerin tüm şekillerinde izlenebilir. Skuamöz metaplazi, yaklaşık olarak hafif ve orta derecede hiperplazilerin %5'inde, şiddetli hiperplazilerin %25'inde ve karsinomların en az yarısında bulunur (11). Hiperplastik bezlerdeki skuamöz epitel, önce bazal membran ile üzerindeki bez hücreleri arasında görülür, tıpkı endoserviksteki skuamöz metaplazide olduğu gibi rezerv hücre olarak bilinen hücrelerden köken aldığı ileri sürülür. Skuamöz hücrelerin sürekli proliferasyonu, hücrelerin bez lümeni içine doğru çıkıntı yapmasına ve zamanla bütün bez lümenini doldurmasına kadar gider. Hiperplazide atipi derecesinin artmasıyla birlikte skuamöz epitel kitleleri, çevredeki stroma içine yayılabilir, skuamöz hücreler sıklıkla keratinizasyona uğrar.

3- Müsinöz epitel, fokal olarak bantlar halinde yayılır veya tek tek hücreler şeklinde bulunur. Hücreler, yüksek silindirik şekilleri, bazale yerleşmiş nukleusları ve şeffaf sitoplazmaları ile karakterizedir. Endoserviksin bez epiteline yakın benzerlik gösterir.

Proliferatif endometriumdaki oval, uzamış, bazale yerleşen nukleusun büyük, yuvarlak ve nukleus sitoplazma oranı nukleus lehine artmış bir nukleusa transformasyonunda nukleer atipiden söz edilir. Kaba kromatin dağılımı, nukleus membranının kalınlığı ve belirgin nukleolus gelişimi, nukleusa veziküler görünüm veren şeffaflıkla sonuçlanır. Proliferatif endometriumda bulunanlara benzer hücreler ile hiperplazideki atipik hücrelerin karışması polarite kaybı ile sonuçlanır. Atipik hiperplazilerde, normal proliferatif endometriumda görülenlere benzer hücreler vardır, fakat bunlar iyi diferansiye adenokarsinomda yoktur.

Endometrial stroma, hiperplazinin morfolojik değerlendirilmesinde ikinci derecede önemli role sahiptir. Hafif hiperplazide stromal hücreler ię şeklindedir. Stromanın hücreliliği hiperplazinin artan derecesi ile birlikte artma gösterir. Endometrial stromal hücrelerdeki mitotik aktivite değişkendir ve önemli derecede artabilir. Hiperplazinin çok daha belirgin formlarında stromal hücreler yine ię şeklindedir, fakat artan bez yapıları tarafından sıkıştırılmışlardır.

Tipik stromal hücrelere ek olarak, lipidle yüklü köpük hücre grupları hafif hiperplazilerin %30'unda ve çeşitli hiperplazilerin %53'ünde bildirilmiştir (10). Ayrıca köpük hücrelerine adenokarsinomların %3-43'ünde rastlandığı belirtilmiştir (10,15,25,46). Bu hücreler küçük piknotik nüveye ve lipid damlaları içeren fakat müsün içermeyen, köpüklü bol bir sitoplazmaya sahiptir. Yeni ultrastrüktürel çalışmalar köpük hücrelerinin endometrial stromal hücrelerden geliştiğini göstermiştir (14). Bunların önemi, non-neoplastik endometriumda hiç ya da nadiren gözlemlendikleri gerçeğine dayanmaktadır. Bu nedenle küretaj materyelinde bu hücrelerin gözlenmesi, Patolog'u endometrial hiperplazi veya karsinom yönünde düşünmeye yönelmelidir.

Sıklıkla fibrin trombüsleri içeren ince duvarlı elastik venüller, hafif ve orta derecede hiperplazilerde, daha az yaygın olarak da şiddetli hiperplazide bulunur. Bu venüller sıklıkla hemen yüzey endometriumu altında lokalizedir. Hiperplaziye bağlı kanama en fazla bu damarların yırtılması sonucudur.

Endometrial bezler ve stroma, normal olarak senkron bir şekilde gelişir. Neoplastik olaylarda, şiddetli hiperplazide, bezlerin aradaki az stroma ile sırt sırta vermiş görünümü, bezlerin stromadan daha hızlı proliferere olması ile açıklanır. Şid-

detli hiperplazide, bez yapılarının belirgin sayısal artımına karşın, bez stroma ilişkisinde bozulma yoktur. Karsinomda bu düzenli görünümün yerini, stromal invazyonun erken belirtisi olan düzensiz bez yapıları alır. Endometrial karsinomdaki endometrial stromal invazyon ; desmoplastik stromal yanıt, kompleks papiller glandüler yapılar, bir araya gelmiş çok sayıda dallanma gösteren bez grupları ya da skuamöz hücre kitleleri ile stromanın yer değiştirmesine bağlı garip bez dizilimleri ile karakterlidir. Desmoplastik stromal yanıt az stromalı, normal ovalden iç şekline kadar değişen stromal hücrenin, fibroblast veya myofibroblast şeklinde tanımlanan hücreye transformasyonu ile karakterizedir. Atipik epitel hücreleri ile döşeli çok sayıda papiller kümeler şiddetli hiperplazide de izlendiği gibi bez lümenine doğru geliştiğinde stromal invazyona işaret etmez. Stromal invazyonu gösteren birleşik bez kümeleri, bez epitelinin proliferasyonuna bağlıdır ve bir bez diğeri ile birleşir, kribriform yapılar oluşur. Bez lümeninden çevredeki stroma içine doğru uzanan skuamöz hücre proliferasyonu bir küçük büyütme alanının bir yarısına veya daha fazlasını tutuyorsa hakiki invazyon lehine yorumlanabilir (5,31).

Küretaj materyellerinde görülen nükleer atipinin artan dereceleri, mitotik aktivite, hücresel stratifikasyon ve nekrozun varlığı uterustaki karsinomun artan sıklığı ile ilişkilidir. Tavassoli ve Kraus (50), küretajlarında şiddetli hiperplazi tanısı alan hastaların %25'inde, histerektomi materyelinde yaptıkları incelemede karsinomla karşılaştılar.

Endometrial hiperplazinin çeşitli tiplerini tanımlamak için halen farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Ayrıca adenomatöz hiperplazi, atipik hiperplazi ve karsinoma in situ terim-

leri ve aynı zamanda iyi diferansiye adenokarsinomdan daha şiddetli hiperplaziyi ayırt etmede objektif kriterlerin yokluğu dikkat çekicidir ve bütün bunlar karışıklığa yol açmaktadır (4,7,8,19,22,23,27,28,31,38,42,54,55). Kanımızca epitelial proliferasyonun derecesine dayalı Kurman ve arkadaşları (31)'nin önerdiği sınıflandırma, olayın şiddetini belirtmesi ve prognoza yönelik fikir vermesi açısından en geçerli olanıdır. Tablo I de çeşitli araştırmacıların kullandığı sınıflandırmalar gösterilmiştir.

Kurman ve arkadaşları (31)'nin ileri sürdüğü sınıflandırmada hiperplaziler ;

1- Hafif hiperplazi (H.H.)

2- Orta derecede hiperplazi (O.H.)

3- Şiddetli hiperplazi (Ş.H.) olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

1- Hafif hiperplazi, kistik hiperplazinin sinonimidir ve en sık karşılaşılan hiperplazi modelini temsil eder. Stratifikasyonun izlendiği, silindirik veya kübik epitel hücreleri ile döşeli, çeşitli büyüklüklerde genişlemiş bez yapıları ile karakterlidir. Tipik proliferatif, dar ve muntazam lümenli bezler, genişlemiş bezlerle birlikte bulunabilir. Az miktarda mitotik aktivite görülür ve dilate olmamış bezlerde daha da belirgindir. Hafif hiperplazi, mekanik tıkanma sonucu oluşan kistik dilatasyondan ayırt edilmelidir. Bu tür olayda stratifikasyon göstermeyen yassılaştırmış veya kübik epitel ile döşeli bezler görülür ve bunlar sekretuvar endometriyumla birlikte bulunur. Ayrıca çok sayıda kistik bezler, yassı epitelle döşeli olup senil kistik atrofi olarak bilinen atrofik endometriyumda bulunabilir.

2- Orta derecede hiperplazi, düzensiz sınırları olan ve

WHO (42)	VELLİOS (54)	GORE ve HERTİG (19)	GÜSBERG ve KAPLAN (22)	CAMPBELL ve BARTER (8)	BEUTLER ve DOCKERTY (4)	KURMAN ve NORRİS (31)
Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Hafif adenomatöz hiperplazi	Benign hiperplazi	Kistik proliferasyon	Hafif hiperplazi
Adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Orta adenomatöz hiperplazi	Atipik hiperplazi (Tip I)	Glandüler hiperplazi	Orta derecede hiperplazi
Adenomatöz hiperplazi	Atipik hiperplazi	Anaplazi		Atipik hiperplazi (Tip II)		Şiddetli hiperplazi
Atipik hiperplazi	Karsinoma in situ	Karsinoma in situ	Şiddetli adenomatöz hiperplazi	Atipik hiperplazi (Tip III)	Glandüler hiperplazi (atipik epi- tel proli- ferasyonu gösteren)	Karsinoma in situ

TABLO I : ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERİN SINIFLANDIRILMASI

sayıca artmış bezleri içeren hiperplastik lezyonlara denir. Ancak bezler sırt sırta vermez. Bezlerde dışarı doğru kese şeklinde dallanmalar vardır. Prolifere bezler birbiri üzerine ilerler ve çevredeki stromayı sıkıştırabilirler. Fakat her bir bezin tek bir lümeni varmış gibi görünür. Bezi döşeyen hücreler, proliferatif fazdakilere benzerler ve nukleusları atipi göstermez, fakat kutuplaşma ve stratifikasyon gösterebilirler.

Orta derecede hiperplazi, orta derecede adenomatöz hiperplazinin sinonimi olarak kabul edilebilir. Değişik araştırmacılar adenomatöz hiperplaziyi geniş bir spektrum içinde düşünürler. Gusberg (21,22,23), hafif (kistik) hiperplazi dışındaki tüm endometrial hiperplazileri "Adenomatöz hiperplazi" kategorisi içine almıştır. Araştırmacı, adenomatöz hiperplaziyi hafif, orta ve şiddetli diye altgruplara ayırmıştır. Şiddetli adenomatöz hiperplazi, diğer araştırmacıların atipik hiperplazi kavramını içine alır (8,42,54). Bunun tersine Hertig ve arkadaşları (28, 29), adenomatöz hiperplazi terimini, çevre stromaya tomurcuklanan ve glandüler proliferasyon gösteren histolojik modeli belirtmede kullanmıştır. Vellios (55) ile Buehl ve arkadaşları (7), bu terimi aynı biçimde kullanmışlardır.

3- Atipik hiperplazi, sitolojik ve / veya yapısal atipi ile karakterizedir. Sitolojik atipi, değişen derecelerde nükleer atipi ile, buna karşılık yapısal atipi ise belirgin sırt sırta vermiş, sayısal artma gösteren bezlerle karakterlidir. Buna ek olarak bezler, düzensiz kenar, stratifikasyon ve hücrelerde polarite kaybı gösterir. Epitelial sürecin kompleks dallanması mevcuttur. Sitolojik ve yapısal atipiler sıklıkla birarada oluşur, fakat bazen sadece hücresel atipi mevcut olabilir. Sitolojik atipi ile birlikte bezler, iki ya da dört sıraya kadar de-

ğişen sayılarda stratifiye olmuş atipik hücrelerle döşenmiştir. Mitotik aktivite değişkendir. Genellikle 10 büyük büyütme alanında (BBA) 5-30 mitotik figür vardır, fakat 10 BBA'da 5 mitotik figürden daha aza da rastlanabilir. Yapısal atipi ile birlikte bez sayısında belirgin artma olabilir, buna karşın sitolojik atipi çok azdır ya da hiç görülmez (5,31).

Atipik hiperplazi terimi Novak, Rutledge (38) tarafından, araya giren çok az stroma ile birlikte olan, oldukça artmış sayıda bezlerle karakterli proliferatif endometrial neoplaziyi tanımlamak için kullanılmıştır. Bu araştırmacılar, glandüler yapıyı karsinomaya çok yakın benzer olarak tanımlamışlar, fakat nükleer atipiden bahsetmemişlerdir. Campbell ve Barter (8), aynı terminolojiyi kullanmışlar, fakat atipik hiperplaziyi lezyonun şiddetine göre Tip I, II ve III olarak ayırmışlardır. Bunlar, atipik hiperplaziyi altguruplara ayırmada sitolojik atipiden çok, bez yapılarının karmaşıklığını gözönüne almışlardır. Buna karşılık Vellios (55), atipik hiperplaziyi hücreyel atipinin derecesine dayandırmıştır. Bu yüzden bazı otörler, bu terimi sitolojik atipi haricinde, anormal kompleks yapısal modelleri tanımlamada kullanırlar iken, diğer otörler, yapısal model haricinde sitolojik atipi gösteren endometrium için kullanırlar.

Sayıca artmış olan bezlerde, sık olarak göze çarpan bir özellik olmayan sitolojik değişikliklerle karakterli fokal lezyonları tanımlamak için Hertig ve arkadaşları (28,29) tarafından karsinoma in situ terimi öne sürüldü. Sözü edilen bu lezyonda hücreler, sıklıkla polarite kaybı gösteren, bol amfofilik veya eozinofilik sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Nükleuslar hiperkromatik değil fakat düzensiz nükleer membran ve ince granüler kromatin gösterir. Bez içinde püsküle benzer demet şeklin-

de yapılar mevcut olabilir. Buehl ve arkadaşları (7) ve Velios (55), esasen karsinom olan yapıları belirtmek için bu terimi kullanmışlardır, karsinoma in situ kavramını belirtmede henüz kesin kriterlerin olmayışı nedeniyle WHO (42) tarafından kabul edilen sınıflandırmada böyle bir terime rastlanmaz.

Endometrial hiperplazilerin sınıflandırılması üzerine en fazla tartışma şiddetli adenomatöz hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ ve iyi diferansiye adenokarsinom gibi hudut lezyonlarının tanımlanması ve teşhis edilmesi etrafında yoğunlaşmıştır. Bunları sürekli olarak ve güvenilir bir şekilde ayırt etmeyi başaracak mevcut kullanışlı bir yöntem yoktur. Stromal invazyonun varlığı ya da yokluğuna göre hudut lezyonların sınıflandırılması, malign olaylardan benign olanları kesin ayırt ettirmeyebilir. Fakat davranışları hakkında önceden haber veren en yararlı kriter olarak gözükür. Eğer stromal invazyon mevcutsa, lezyon iyi diferansiye adenokarsinom olarak, eğer invazyon yoksa olay atipik hiperplazi olarak tanımlanır. Sonuç olarak, atipik hiperplazi terimi, başka yerde şiddetli adenomatöz hiperplazi ve karsinoma in situ olarak sınıflandırılan lezyonları içine alır (22,31).

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Kürsümüzde 1983 - 1984 yıllarında incelenen küretaj ve total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi materyeli içinde endometrial hiperplazi tanısı almış 286 olgu yeniden gözden geçirildi ve son yıllarda bu konuya eğilmiş otörlerce kabul edilen sınıflandırmaya göre hafif hiperplazi (H.H.), orta derecede hiperplazi (O.H.) ve şiddetli hiperplazi (Ş.H.) olarak üç grupta toplandı. Ayrıca her grup kendi içinde fokal (F) ve diffuz (D) olmak üzere ikiye ayrıldı.

Toplam 286 olgunun 183'üne bir, bunların sekizine ikinci defa küretaj uygulandı. Altmışbir olguya ise önce küretaj daha sonra total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi uygulandı. Geriye kalan 42 olguda yalnızca histerektomi + B.S.O. yapıldı. Bu 286 olguya ait materyelin 252'si küretaj ve 103'ü histerektomi niteliğindedir. Böylece toplam incelenen materyel sayısı 355 idi. (Tablo II).

Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlar incelenirken gerektiğinde Hematoksilen-Eozin ile boyalı yeni kesitler hazırlandı ve Mucicarmen, Alcian Blue, PAS gibi özel boyalar yapıldı. Daha önce küretajlarında hiperplazi bulunan 5 olgunun histerektomi materyellerinde tüm endometrium takibe alınarak incelendi. Tüm örneklerde, epitelial komponentte mitoz, nükleer atipi, nukleolus, stratifikasyonun derecesi, metaplazi tipleri değerlendirildi. Ayrıca stromada sellülerite, ödem, yan-

gısal hücreler ve köpük hücreleri yanısıra spiral arteriollerle venül tipi damarlar ve bunlardaki fibrin trombüsleri incelendi. Histerektomi materyellerinde ise yukarıda belirtilen özelliklerle birlikte, uterus ve overlerdeki patolojik olaylar da tekrar gözden geçirildi.

Bütün hiperplazi tiplerinde saptanan özelliklerin değerlendirilmesi ve olguların yaş ortalamalarının hesaplanması Commodore 64 bilgisayarı ile yapıldı. Genel değerlendirmede, aynı olguya ait birden fazla materyeli bulunanlarda sonuçlar tek olgu biçiminde değerlendirildi.

**T Ü R K İ Y E
B İ L İ M S E L v e T E K N İ K
A R A Ş T I R M A K U R U M U
K Ü T Ü P H A N E S İ**

		KÜRETAJ	HİSTEREKTOMİ	TOPLAM		
OLGU SAYISI		183	103	286		
		Birinci	İkinci	Hip.(+)	Hip.(-)	TOPLAM
MATERYEL	KÜRETAJ	183	8	23	38	252
SAYISI	HİSTEREKTOMİ	61	0	42	0	103
TOPLAM MATERYEL SAYISI		252		103		355

TABLO II : TOPLAM 286 OLGUDA İNCELENEN MATERYEL SAYISI

H İ P E R P L A Z İ T İ P L E R İ

HİPERPLAZİNİN	HAFİF		ORTA		ŞİDDETLİ		TOPLAM	
LOKALİZASYONU	S	%	S	%	S	%	S	%
FOKAL	6	2.09	56	19.58	13	4.55	75	26.22
DİFFUZ	39	13.64	168	58.74	4	1.40	211	73.78
TOPLAM	45	15.73	224	78.32	17	5.95	286	100

TABLO III : HİPERPLAZİ TİPLERİNİN LOKALİZASYONU VE SAYISI

S O N U Ç L A R

İncelenen 286 olgudaki hiperplazilerin 75 (%26.22)'i fokal, 211 (%73.78)'i diffuz yayılım gösteriyordu. Olguların 45 (%15.73)'i hafif hiperplazi (H.H.), 224 (%78.32)'ü orta derecede hiperplazi (O.H.) ve 17 (%5.95)'si şiddetli hiperplazi (Ş.H.) olarak değerlendirildi (Tablo III), (Resim 1,2,3,4).

Şekil I de izlendiği gibi hiperplaziler, birinci sıklıkla dördüncü (116 olgu, %40.56) ve ikinci sıklıkla beşinci (64 olgu, %22.38) on yıllarda görüldü.

Şekil II de hiperplazi tiplerinin en sık hangi yıllarda ortaya çıktığı gösterildi. H.H.'ler üçüncü (14 olgu, %31.11) ve beşinci (11 olgu, %24.44) on yıllarda, O.H.'ler dördüncü (103 olgu, %45.98) ve üç ile beşinci (45 olgu, %20.09), Ş.H.'ler ise beşinci (8 olgu, %47.06) ve dördüncü (4 olgu, %23.53) on yıllarda en sıklıkla karşımıza çıktı.

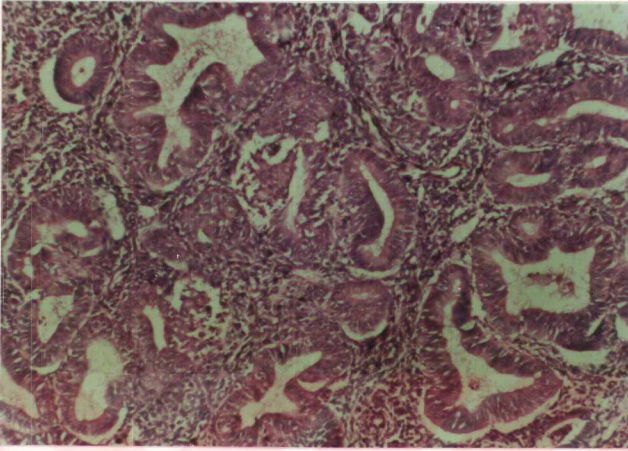
Şekil III de izlendiği gibi hiperplaziler 45 ve 50 yaş grubunda iki kez pik yapıyordu.

Şekil IV de ise hiperplazi tiplerinin en sık ortaya çıktığı yaşlar daha belirgin ve net olarak görülmektedir. H.H.'ler 37 ve 50 yaş grubunda, O.H.'ler 45 ve 50 yaş grubunda ve Ş.H.'ler 50 ve 51 yaş grubunda pik yapıyordu. İlk bildirilen yaşlar aynı zamanda hiperplazilerin mod (en sık görüldüğü yaş frekans)'unu gösteriyordu.

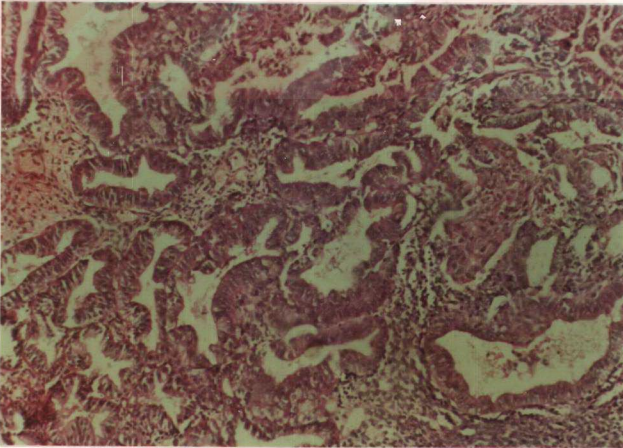
Yaş ortalaması ve mode H.H.'lerde 45.9555, 37 ; O.H.'ler-

Resim 1 : Hafif hiperplazi (H.E. X 44).

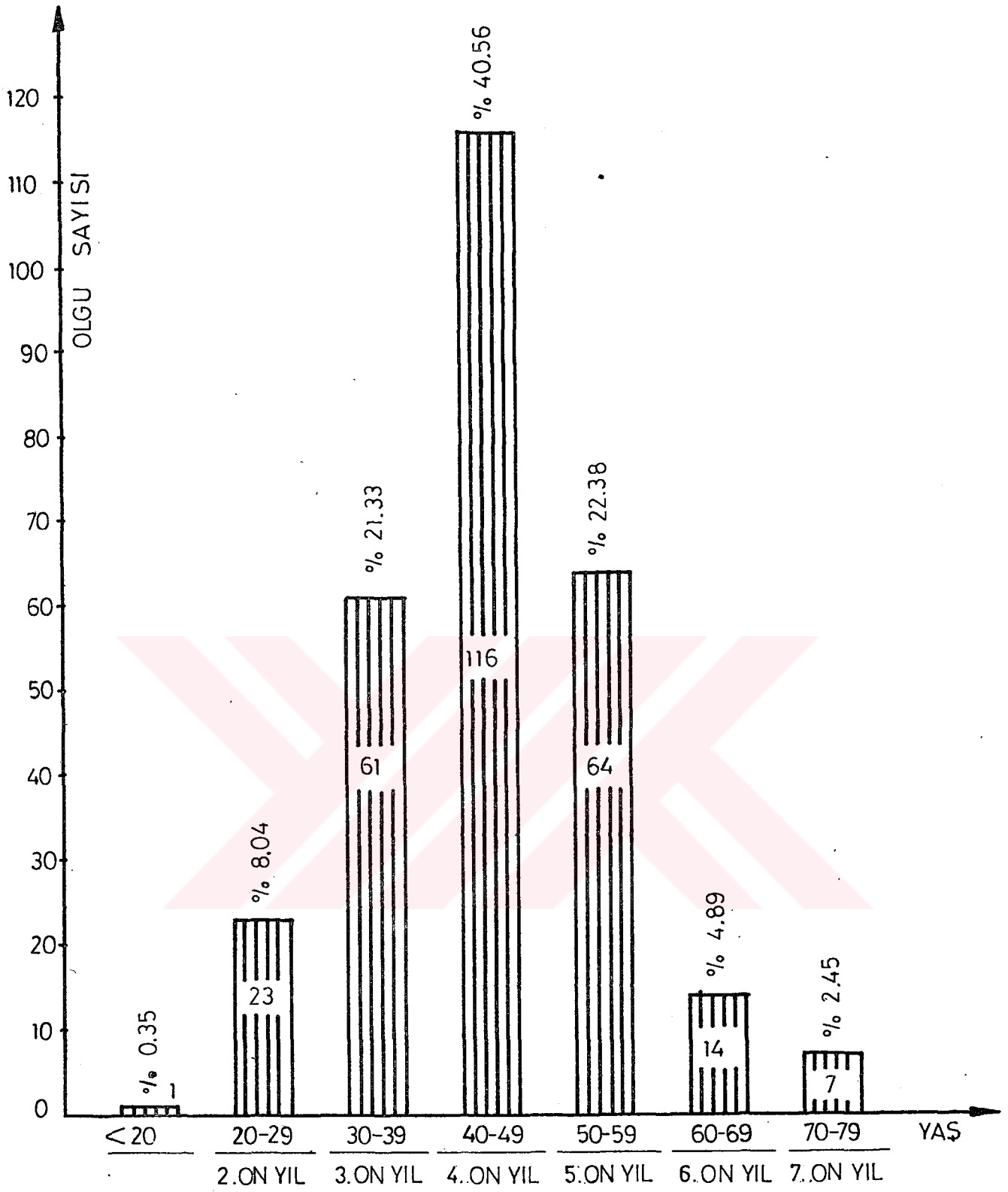
Resim 2 : Orta derecede hiperplazi (H.E. X 110).



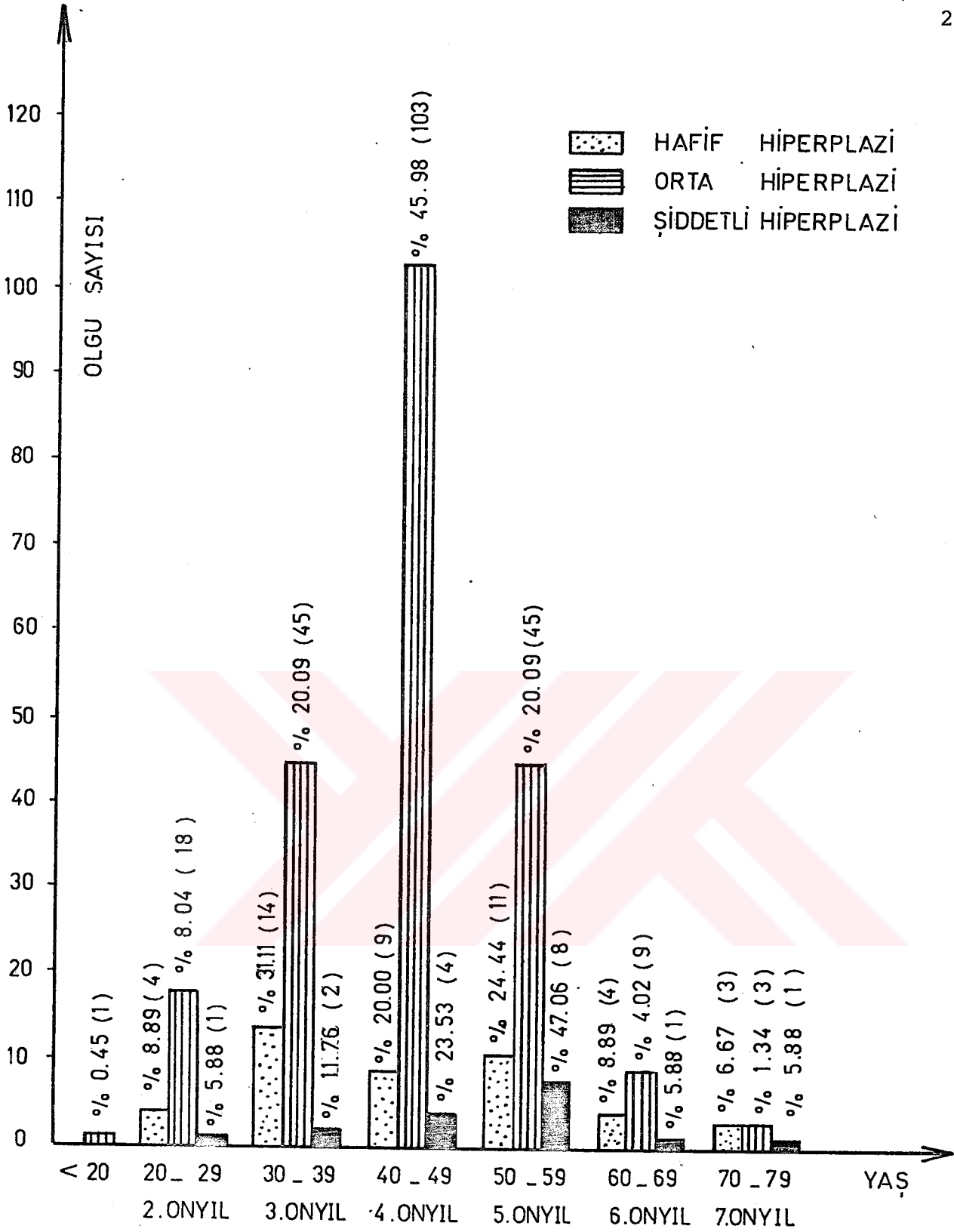
Resim 3 : Şiddetli hiperplazi (H.E. X 110).



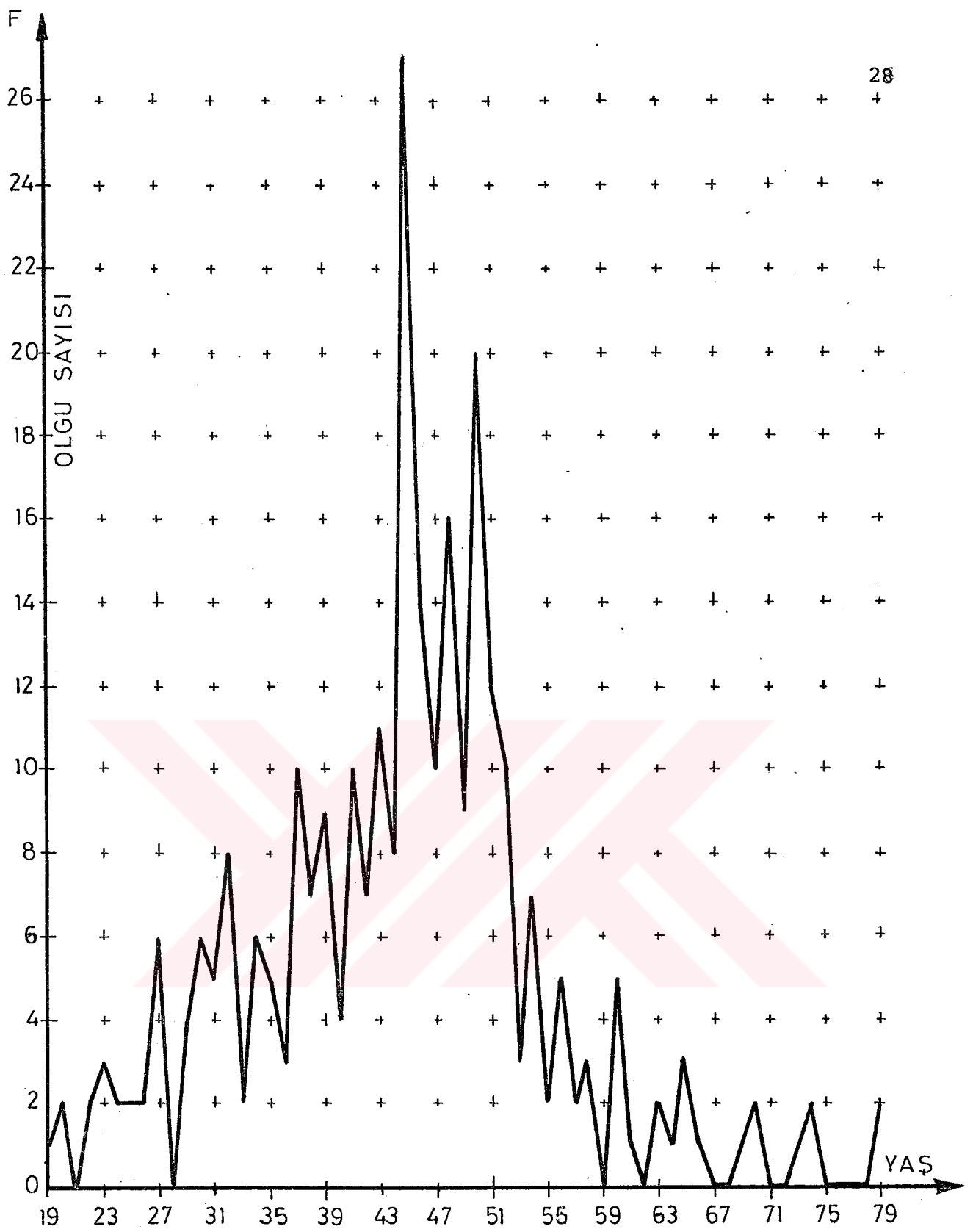
Resim 4 : Şiddetli hiperplazi (H.E. X 110).



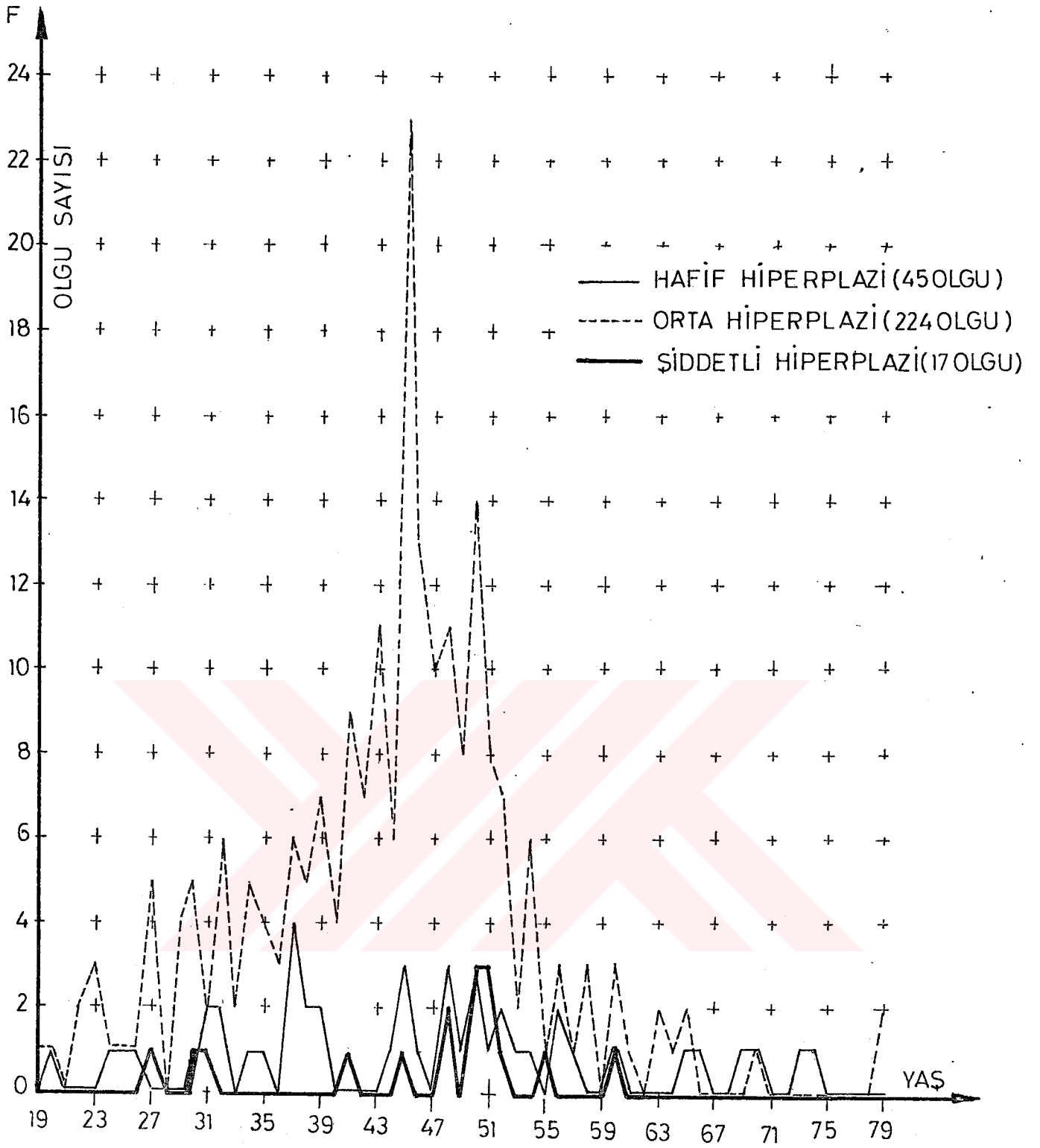
ŞEKİL I = ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ 286 OLGUNUN ONYIL (DEKAD) LARDAKİ DAĞILIMI.



ŞEKİL II : ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ OLGULARIN HİPERPLAZİ TİPLERİNE GÖRE ONYIL (DEKAD) 'LARDAKİ DAĞILIMI.



ŞEKİL III = ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ 286 OLGUNUN GENEL YAŞ DAĞILIMI.



ŞEKİL IV = ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ OLGULARIN, HİPERPLAZİ TİPLERİNE GÖRE YAŞ DAĞILIMI.

de 43.8526, 45 ; Ş.H.'lerde 47.8823, 50.50 olup, hiperplazi şiddeti arttıkça yükseliyordu (Tablo IV). Oldukça dikkati çeken bir özellik de şiddetli diffuz hiperplazinin en yüksek yaş gruplarında görülmesi idi. Yaş ortalaması ve mode 56.75 olup, olgular 45 - 74 yaşlar arasındaydı.

Tablo V de görüldüğü gibi mitoz ortalaması, nükleer atipi, nukleolusun belirgin olması, stratifikasyon sayısı, yüzey epitelinin proliferasyonu ve menapozda olan hasta sayısı ile hiperplazi tipinin şiddeti ve lokalizasyon alanı arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Mitoz ortalaması ; hafif fokal hiperplazi (H.F.H.) de 2.5000, hafif diffuz hiperplazi (H.D.H.) de 2.7444, orta fokal hiperplazi (O.F.H.) de 5.5544, orta diffuz hiperplazi (O.D.H.) de 5.9171, şiddetli fokal hiperplazi (Ş.F.H.) de 7.7692, şiddetli diffuz hiperplazi (Ş.D.H.) de 8.7500 bulundu. Hafif fokal hiperplazide mitoz sayısı tüm olgularda beşten küçükken, Ş.D.H.'lerin tümünde beşten büyüktü (Resim 5). Nükleer atipi H.F.H. ve H.D.H.'de hiç görülmezken, O.F.H.'nin %3.57 sinde hafif, O.D.H.'nin %13.69 unda hafif ve %0.59 unda orta derecede görüldü. Şiddetli fokal hiperplazinin %23.08 inde hafif, %76.92 sinde orta, Ş.D.H.'nin %25.00 inde hafif, %75.00 inde orta derecede nükleer atipiye rastlandı (Resim 6). Nukleolus en sık Ş.F.H. (%61.54) ve Ş.D.H. (%50.00)'de belirgindi (Resim 7).

Yüzey epitelinin durumuna gelince ; H.F.H.'lerin hiçbirinde yüzey epiteli proliferere değildi. Hafif diffuz hiperplazilerin %12.82, O.F.H.'lerin %57.14, O.D.H.'lerin %86.90, Ş.F.H. ve Ş.D.H.'lerin %100 ünde prolifereydi. Prolifere olan yüzey epitelindeki hücre dizi sayısı, aynı olgudaki bez epitelinin stratifikasyon sayısına paralel bir şekilde artış gösterdi (Resim 8).

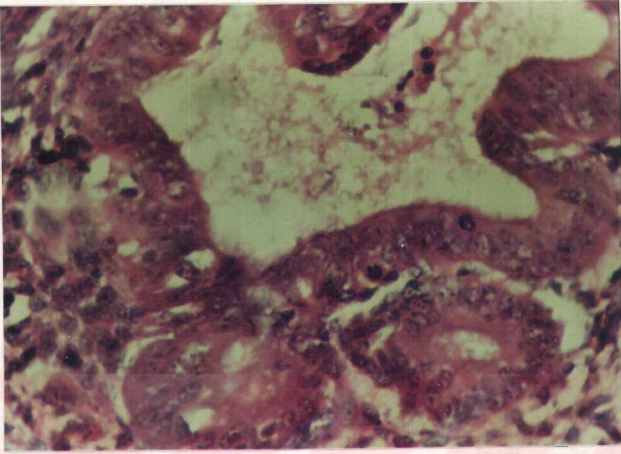
	S	%	YAŞ ORT.	MODE	RANGE	STAND. S.	VARYANS
TOPLAM OLGU	286	100	44.4230	45	19-79	10.5100	110.4601
HAFT HİPERPLAZİ							
Fokal	6	2.09	43.0000	43	26-56	9.4162	88.6667
Diffuz	39	13.64	46.4102	50	20-74	13.6320	185.8316
Toplam	45	15.73	45.9555	37	20-74	13.1992	174.2189
ORTA HİPERPLAZİ							
Fokal	56	19.58	43.7500	45	23-56	7.3052	53.3660
Diffuz	168	58.74	43.8869	45	19-79	10.4496	109.1955
Toplam	224	78.32	43.8526	45	19-79	9.7591	95.2400
ŞİDDETLİ HİPERPLAZİ							
Fokal	13	4.55	45.1538	50.50	27-55	9.2057	84.7455
Diffuz	4	1.40	56.7500	56.75	45-74	11.4318	130.6875
Toplam	17	5.95	47.8823	50.50	27-74	10.9430	119.7492

TABLO IV : HİPERPLAZİ TİPLERİNE GÖRE YAŞ ORTALAMASI

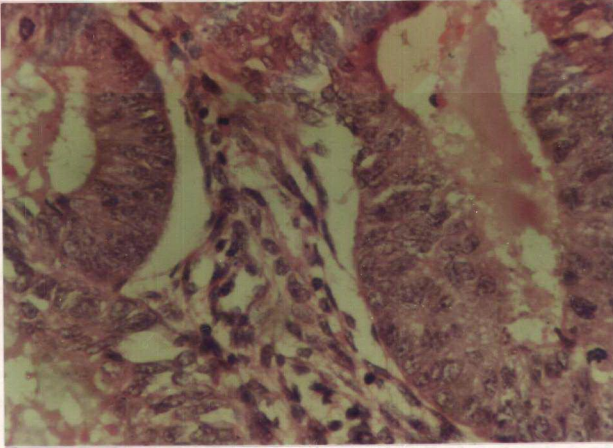
	HAFİF HİPERPLAZİ			ORTA D. HİPERPLAZİ			ŞİDDETLİ HİPERPLAZİ			TOPLAM		
	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%
Ortalama	2.5000	2.7444	5.5544	5.9171	7.7692	8.7500	5.4654					
MİTOZ												
>5	0	3	7.69	19	33.93	73	43.45	9	69.23	4	100	108
<5	6	100	36	92.31	37	66.07	95	56.55	4	30.77	0	178
NÜKLEER												
Hafif	0	0	-	2	3.57	23	13.69	3	23.08	1	25.00	29
Orta	0	0	-	0	-	1	0.59	10	76.92	3	75.00	14
ATİPİ												
Orta	0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	4.90
NUKLEOLUS												
Orta	0	2	5.13	4	7.14	10	5.95	8	61.54	2	50.00	26
1-1	4	66.67	6	15.38	0	-	0	-	0	-	0	10
1-2	2	33.33	32	82.05	7	12.50	2	1.19	0	-	0	43
2-1	0	1	2.56	35	62.50	46	27.38	0	-	0	-	82
2-2	0	0	-	14	25.00	91	54.17	1	7.69	0	-	106
2-3	0	0	-	0	-	29	17.26	7	53.85	2	50.00	38
3-2	0	0	-	0	-	0	-	2	15.38	1	25.00	3
3-3	0	0	-	0	-	0	-	3	23.08	1	25.00	4
YÜZEY												
Prolifere	0	5	12.82	32	57.14	146	86.90	13	100	4	100	200
Muntazam	5	83.33	31	79.49	17	30.36	9	5.36	0	-	-	62
EPİTELİ												
Yok	1	16.67	3	7.69	7	12.50	13	7.74	0	-	-	24
M E N A P O Z	3	50.00	21	53.85	23	41.07	74	44.05	9	69.23	4	134
OLGU SAYISI	6	100	39	100	56	100	168	100	13	100	4	286

STRATİFİKASYON

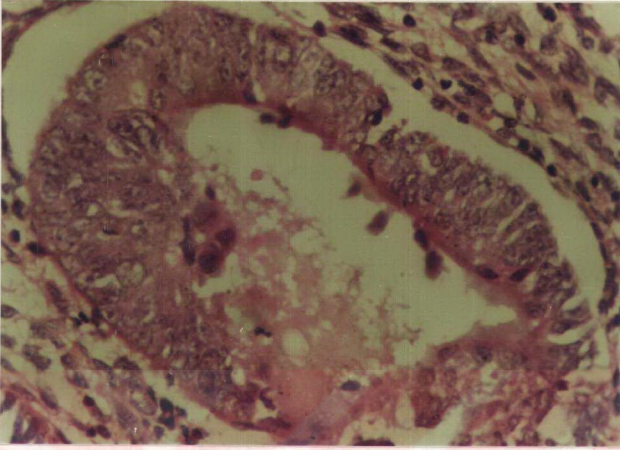
TABLO V : HİPERPLAZİLERDE GÖRÜLEN GENEL ÖZELLİKLER



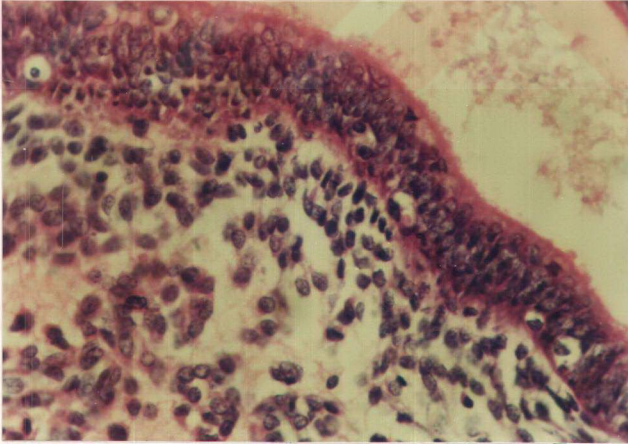
Resim 5 : Hiperplazik bez epitelinde mitoz ve nukleer atipi (H.E. X 440).



Resim 6 : Hiperplazik bez epitelinde nukleer atipi ve belirgin nukleolus (H.E. X 440).



Resim 7 : Hiperplazik bez epitelinde nukleer atipi,
belirgin nukleolus ve polarite kaybı
(H.E. X 440).



Resim 8 : Endometrium yüzey epitel proliferasyonu
(H.E. X 440).

Hiperplazi şiddetindeki artma ile menapoz arasında anlamlı bir ilişkiye rastlandı. Şiddetli fokal hiperplazilerin %69.23 ü menapozda görülürken, Ş.D.H.'lerin %100 ü menapozda görülmektedir.

Hiperplazi lokalizasyonu gözönünde tutulmadan, sadece hiperplazi tipleri alındığında, yukarıda belirtilen sonuçların çok daha çarpıcı olduğu gözlemlendi (Tablo VI).

Mitoz ortalaması, H.H.'lerde 2.7111, O.H.'lerde 5.8262, Ş.H.'lerde 8.0000 bulundu. Hafif hiperplazilerin %6.67, O.H.'lerin %41.07, Ş.H.'lerin %76.47 sinde mitoz sayısı beşten büyüktü. Nükleer atipi H.H.'lerin hiçbirinde görülmezken, orta derecede nükleer atipi O.H.'lerin %0.45 inde, Ş.H.'lerin %23.53 ünde, hafif nükleer atipi ise O.H.'lerin %11.16 sında, Ş.H.'lerin %76.47 sinde bulundu. Yani nükleer atipi O.H.'lerin %11.61 inde görülürken, Ş.H.'lerin %100 ünde görüldü. Polarite kaybı ise sadece şiddetli hiperplazilerde ve bunların tümünde izlendi (Resim 5,6,7).

Hafif hiperplazilerin %75.56 sında bez epiteli 1-2 sıralı, O.H.'lerin %46.87 sinde 2-2 sıralı, Ş.H.'lerin %52.94 ünde 2-3 sıralıydı.

Yüzey epiteli, H.H.'lerin %11.11, O.H.'lerin %79.46 sında proliferere iken, Ş.H.'lerin %100 ünde proliferere idi.

Hiperplazilerde stroma değişiklikleri, subnükleer vakuolizasyon, bez epitelindeki metaplastik değişiklikler Tablo VII ve Tablo VII A da gösterildi. Tüm hiperplazi olgularınının 220 (%76.92)'si sellüler, 87 (%30.42)'si ödemli stromaya sahipti. Stromanın hücreliliği, H.F.H.'de %83.33, H.D.H.'de %58.97, O.F.H.'de %73.21, O.D.H.'de %80.95, Ş.F.H.'de %92.31, Ş.D.H.'de ise %75.00 oranında görüldü. Ayırım yapmadan düşünülürse, H.H.'

		H İ P E R P L A Z İ T İ P L E R İ							
		HAFİF		ORTA		ŞİDDETLİ		TOPLAM	
		S	%	S	%	S	%	S	%
Ortalama		2.7111		5.8262		8.0000		5.4654	
MİTOZ	<5	42	93.33	132	58.93	4	23.53	178	62.24
	>5	3	6.67	92	41.07	13	76.47	108	37.76
NÜKLEER	Hafif	0	-	25	11.16	4	23.53	29	10.14
ATİPİ	Orta	0	-	1	0.45	13	76.47	14	4.90
POLARİTE	KAYBI	0	-	0	-	17	100	17	5.94
STRATİFİKASYON	1-1	10	22.22	0	-	0	-	10	3.50
	1-2	34	75.56	9	4.02	0	-	43	15.03
	2-1	1	2.22	81	36.16	0	-	82	28.67
	2-2	0	-	105	46.87	1	5.88	106	37.06
	2-3	0	-	29	12.95	9	52.94	38	13.29
	3-2	0	-	0	-	3	17.65	3	1.05
	3-3	0	-	0	-	4	23.53	4	1.40
YÜZEY	Prolifere	5	11.11	178	79.46	17	100	200	69.93
EPİTELİ	Muntazam	36	80.00	26	11.61	0	-	62	21.68
	Yok	4	8.89	20	8.93	0	-	24	8.39
OLGU	SAYISI	45	100	224	100	17	100	286	100

TABLO VI : HİPERPLAZİ LOKALİZASYONU GÖZÜNDE TUTULMADAN SADECE HİPERPLAZİ TİPLERİ İNCELENDİĞİNDE MİTOZ, NÜKLEER ATİPİ, STRATİFİKASYON SAYISI VE YÜZEY EPİTELİNİN DURUMU

HAFİF HİPERPLAZİ ORTA D. HİPERPLAZİ ŞİDDETLİ HİPERPLAZİ														
FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ		TOPLAM		
S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	
Sellüler	5	83.33	23	58.97	41	73.21	136	80.95	12	92.31	3	75.00	220	76.92
Ödemli	1	16.67	18	46.15	25	44.64	48	28.57	3	23.08	2	50.00	87	30.42
Spiral Arteriol	2	33.33	11	28.21	27	48.21	50	29.76	3	23.08	2	50.00	95	33.22
Venül	4	66.67	10	25.64	20	35.71	79	47.02	4	30.77	2	50.00	119	41.61
Yangısal Hücre	1	16.67	6	15.38	5	8.93	18	10.71	2	15.38	1	25.00	33	11.54
Köpük Hücresi	4	66.67	24	61.54	25	44.64	117	69.64	12	92.31	4	100	186	65.03
Fibrin Trombüs	0	-	1	2.56	2	3.57	3	1.79	0	-	0	-	6	2.10
SUBNUKLEER VAKUOL	0	-	3	7.69	6	10.71	37	22.02	2	15.38	0	-	48	16.78
Pembe E. (Bez)	1	16.67	8	20.51	10	17.86	50	29.76	3	23.08	2	50.00	74	25.87
Pembe E. (YE)	0	-	1	2.56	2	3.57	3	1.79	0	-	0	-	6	2.10
Skuamöz Epitel	0	-	1	2.56	2	3.57	7	4.17	1	7.69	1	25.00	12	4.20
Müsinöz Epitel	0	-	0	-	1	1.79	4	2.38	0	-	2	50.00	7	2.45
İntercall. H.	1	16.67	19	48.72	24	42.86	93	55.36	8	61.54	3	75.00	148	51.75
Hopnail Hücre	0	-	0	-	2	3.57	5	2.98	1	7.69	0	-	8	2.80
Şeffaf Hücre	0	-	0	-	0	-	1	0.60	0	-	1	25.00	2	0.70
(YE)	0	-	0	-	1	1.79	6	3.57	1	7.69	0	-	8	2.80
Papiller	0	-	0	-	0	-	3	1.79	5	38.46	1	25.00	9	3.15
(BE)	0	-	0	-	0	-	3	1.79	5	38.46	1	25.00	9	3.15
OLGU SAYISI	6	100	39	100	56	100	168	100	13	100	4	100	286	100

TABLO VII : HİPERPLAZİLERDE GÖRÜLEN GENEL ÖZELLİKLER

		H İ P E R P L A Z İ T İ P L E R İ						TOPLAM	
		HAFİF		ORTA		ŞİDDETLİ			
		S	%	S	%	S	%	S	%
S T R O M A	Sellüler	28	62.22	177	79.02	15	88.24	220	76.92
	Ödemli	19	42.22	73	32.59	5	29.41	87	30.42
	Spiral A.	13	28.89	77	34.38	5	29.41	95	33.22
	Venül	14	31.11	99	44.20	6	35.29	119	41.61
	Yangı Hücresi	7	15.56	23	10.27	3	17.65	33	11.54
	Köpük Hücresi	28	62.22	142	63.39	16	94.12	186	65.03
	Fibrin Trombüs	1	2.22	5	2.23	0	-	6	2.10
SUBNÜKLEER VAKUOL		3	6.67	43	19.20	2	11.76	48	16.78
M E T A P L A Z İ	Pembe E. (Bez)	9	20.00	60	26.79	5	29.41	74	25.87
	Pembe E. (Y.E.)	1	2.22	5	2.23	0	-	6	2.10
	Skvamöz Epitel	1	2.22	9	4.02	2	11.76	12	4.20
	Müsinöz Epitel	0	-	5	2.23	2	11.76	7	2.45
	İntercalated H.	20	44.44	117	52.23	11	64.71	148	51.75
	Hopnail Hücre	0	-	7	3.13	1	5.88	8	2.80
	Şeffaf Hücre	0	-	1	0.45	1	5.88	2	0.70
	Papiller (Y.E.)	0	-	7	3.13	1	5.88	8	2.80
	Papiller (Bez)	0	-	3	1.34	6	35.29	9	3.15
	OLGU SAYISI		45	100	224	100	17	100	286

TABLO VII A : HİPERPLAZİLERDE GÖRÜLEN GENEL ÖZELLİKLER

lerin %62.22 si, O.H.'lerin %79.02 si, Ş.H.'lerin %88.24 ü sel- lüler stromaya sahipti. Tüm hiperplazi tiplerinin büyük bir yüz- desinde (%76.92) stromanın hücreli oluşu dikkati çekti (Re- sim 9).

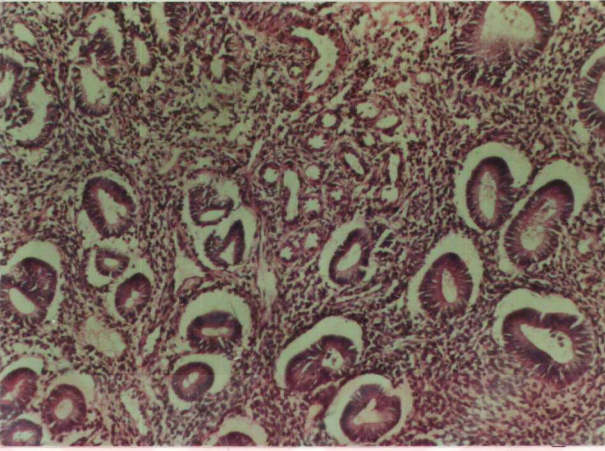
Tüm hiperplazilerin 95 (%33.22)'inde stromada spiral arteriol, 119 (%41.61)'unda venül tipi sinuzoid ve 6 (%2.10)' sında da bu venüller içinde fibrin trombusları görüldü (Resim 10). Hafif fokal hiperplazilerin %33.33 ünde, H.D.H.'lerin %28. 21 inde, O.F.H.'lerin %48.21 inde, O.D.H.'lerin %29.76 sında, Ş.F.H.'lerin %23.08 inde ve Ş.D.H.'lerin %50.00 sinde spiral ar- teriole rastlandı (Resim 9). Ayırım yapmadan düşünülürse H.H.' lerin %28.89 unda, O.H.'lerin %34.38 inde ve Ş.H.'lerin %29.41 inde spiral arteriol görüldü.

Hafif fokal hiperplazilerin %66.67 sinde, H.D.H.'lerin %25.64 ünde, O.F.H.'lerin %35.71 inde, O.D.H.'lerin %47.02 sinde, Ş.F.H.'lerin %30.77 sinde ve Ş.D.H.'lerin %50.00 sinde venül ti- pi sinuzoidler izlendi. Lokalizasyona göre ayırım yapmadan düşü- nülürse H.H.'lerin %31.11 inde, O.H.'lerin %44.20 sinde, Ş.H.' lerin %35.29 unda venül tipi sinuzoid görüldü. Hiperplazilerde venül tipi sinuzoidlerin daha fazla ve daha belirgin olduğu sap- tandı (Resim 10). Damar yapılarının (spiral arteriol ve venül tipi sinuzoid) hiperplazilerde görülme sıklığı %74.83 idi.

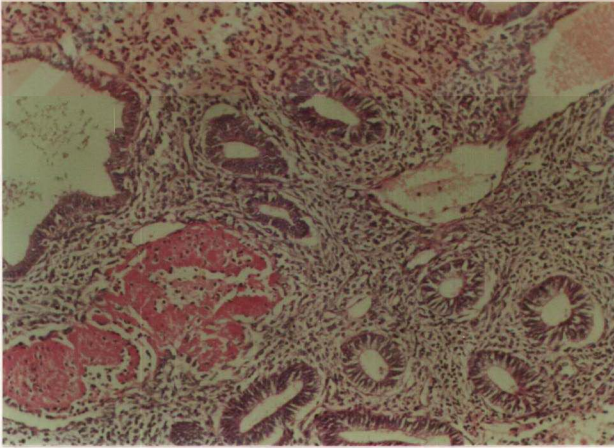
Bütün hiperplazilerin yalnız 33 (%11.54)'ünde stromada yangısal hücre görüldü.

Subnükleer vakuolizasyon olgularının 48 (%16.78)'inde iz- lenmiş olup, en fazla O.D.H.'lerde (%22.02) bulundu (Resim 11).

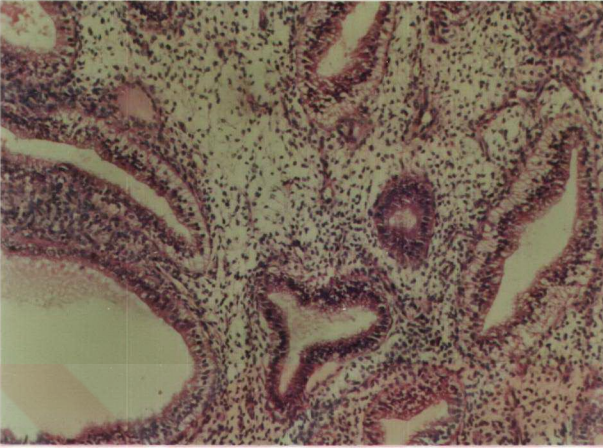
Lipidle yüklü köpük hücreleri, hiperplazi olgularınının 186 (%65.03)'sında izlendi. Hafif fokal hiperplazilerin %66.67 sinde,



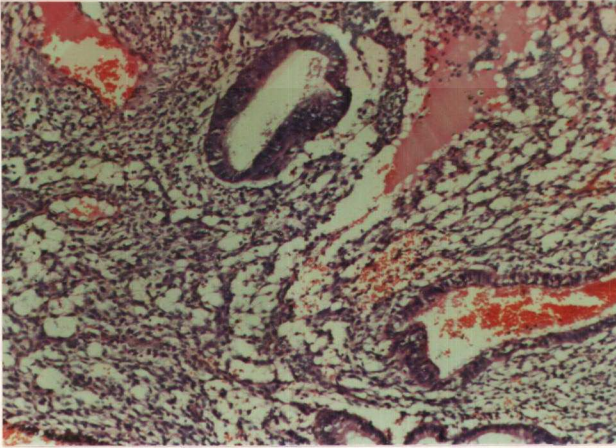
Resim 9 : Endometrium stromasında hücresel artım
ve spiral arteriol (H.E. X 110).



Resim 10 : Endometrium stromasında venül tipi sinü-
zoid ve fibrin trombüs (H.E. X 110).



Resim 11 : Hiperplazik bez epitelinde subnukleer vakuolizasyon (H.E. X 110).



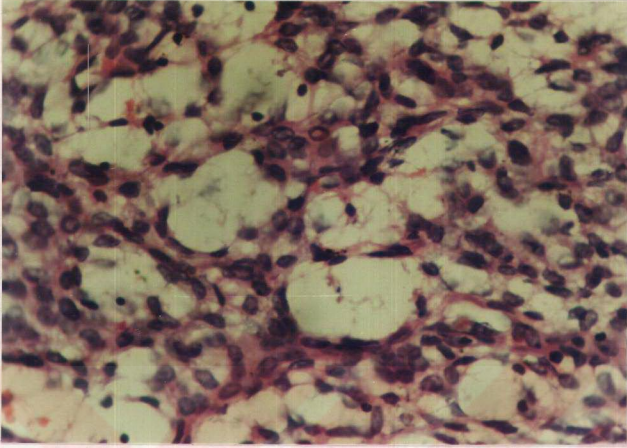
Resim 12 : Endometrium stromasında lipid ile yüklü köpük hücreleri (H.E. X 110).

H.D.H.'lerin %61.54 ünde, O.F.H.'lerin %44.64 ünde, O.D.H.'lerin %69.64 ünde, Ş.F.H.'lerin %92.31 inde ve Ş.D.H.'lerin %100 ünde bulundu. Ayırım yapmadan düşünülürse H.H.'lerin 62.22 sinde, O.H.'lerin 63.39 unda, Ş.H.'lerin 94.12 sinde bu tür hücreler görüldü (Resim 12,13). Hiperplazi olgularının stromasında karşılaşılan en çarpıcı değişikliğin hücresellikten sonra lipidle yüklü köpük hücreleri olduğu saptandı.

Bez epitel hücrelerindeki pembe epitel metaplazisi, hiperplazi olgularının 74 (%25.87)'ünde görüldü. Aynı tip metaplazi, bu olguların 6 (%2.10)'sında yüzey epitelinde izlendi. Pembe epitel metaplazisi, H.F.H.'lerin %16.67 sinde, H.D.H.'lerin %20.51 inde, O.F.H.'lerin %17.86 sında, O.D.H.'lerin %29.76 sında, Ş.F.H.'lerin %23.08 inde ve Ş.D.H.'lerin %50.00 sinde görüldü. Lokalizasyon gözönünde bulundurulmazsa, H.H.'lerin %20.00 sinde, O.H.'lerin %26.79 unda ve Ş.H.'lerin %29.41 inde bu tür metaplaziler gözlemlendi (Resim 14,15). Yüzey epitelinde pembe epitel metaplazisi bulunan olgularda aynı zamanda bu tip metaplazi bez epitellerinde de saptandı.

Skuamöz epitel metaplazisi, hiperplazi olgularının 12 (%4.20)'sinde izlendi. Hafif fokal hiperplazide hiç bulunmazken, H.D.H.'lerin %2.56 sında, O.F.H.'lerin %3.57 sinde, O.D.H.'lerin %4.17 sinde, Ş.F.H.'lerin %7.69 unda ve Ş.D.H.'lerin %25.00 inde görüldü. Hiperplazilerde lokalizasyon ayırımı yapılmazsa E.H.'lerin %2.22 sinde, O.H.'lerin %4.02 sinde, Ş.H.'lerin %11.76 sında bu tür metaplazi gözlemlendi (Resim 16,17).

Müsinöz metaplazi, olguların 7 (%2.45)'sinde izlendi. Orta fokal hiperplazili olguların %1.79 unda, O.D.H.'lerin %2.38 inde, Ş.D.H.'lerin %50.00 sinde izlendi. Ayırım yapmadan düşünülürse, H.H.'lerin hiçbirinde bu tür metaplazi görülmezken O.H.'

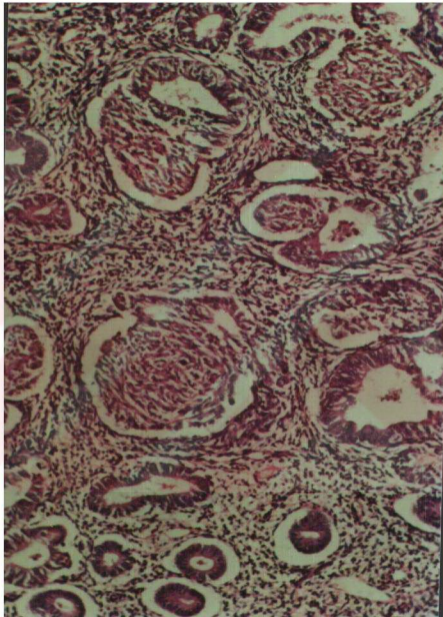


Resim 13 : Endometrium stromasında lipid ile yüklü köpük hücreleri (H.E. X 440).

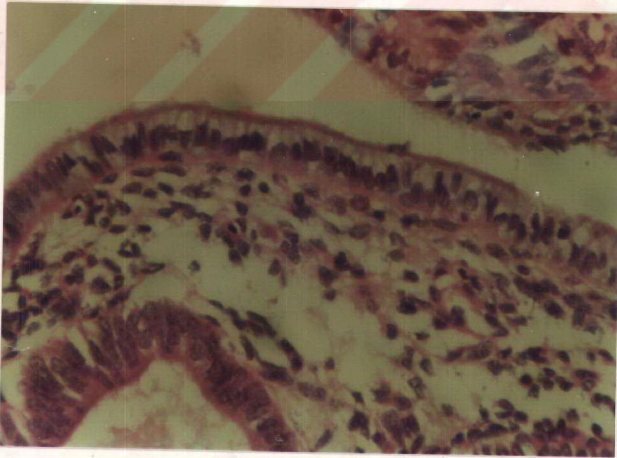
Resim 14 : Endometrium bez epitelinde pembe epitel metaplazisi (H.E. X 110).

Resim 15 : Endometrium yüzey
epitelinde pembe epitel meta-
plazisi (H.E. X 110).

Resim 16 : Endometrium yüzey
epitelinde epidermoid meta-
plazi (H.E. X 110).



Resim 17 : Endometrium bez epitelinde ve stromada
epidermoid metaplazi (H.E. X 110).



Resim 18 : Endometrium yüzey epitelinde müsinöz
metaplazi (H.E. X 440).

lerin %2.23 ünde, Ş.H.'lerin %11.76 sında görüldü (Resim 18, 19).

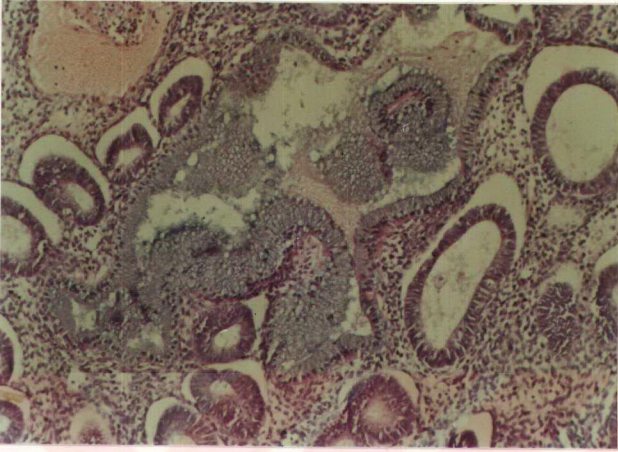
Tubal metaplazinin bir tipi olan intercalated hücre (Peg cell) metaplazisi, hiperplazi olgularının 148 (%51.75) inde görüldü. Hafif fokal hiperplazilerin %16.67 sinde, H.D.H.'lerin %48.72 sinde, O.F.H.'lerin %42.86 sında, O.D.H.'lerin %55.36 sında, Ş.F.H.'lerin %61.54 ünde ve Ş.D.H.'lerin %75.00 inde bulundu. Ayırım yapmadan düşünülürse, H.H.'lerin %44.44 ünde, O.H.'lerin %52.23 ünde, Ş.H.'lerin %64.71 inde bu tür metaplazi görüldü (Resim 20). Hafif diffuz hiperplazi hariç tutulursa, hiperplazi şiddeti arttıkça bu tip hücrelerin görülme sıklığı da artmaktadır.

Hopnail hücre metaplazisi, hiperplazi olgularının 8 (%2.80)'inde izlendi. Hafif hiperplazilerde hiç görülmezken, O.H.'lerin %3.13 ünde, Ş.H.'lerin %5.88 inde bu tür metaplazi görüldü.

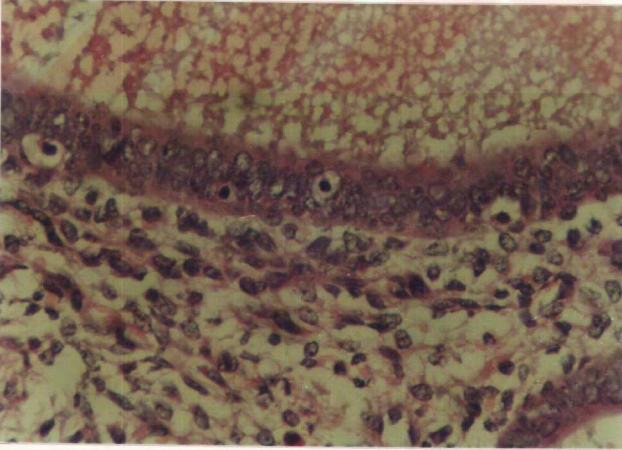
Hiperplazi olgularının 2 (%0.70)'sinde şeffaf hücre metaplazisi saptandı. Bu da O.D.H.'li 1 (%0.60) olgu ile Ş.D.H.'li 1 (%25.00) olgu idi.

Papiller metaplazi, hiperplazi olgularının 9 (%3.15)'unda bez epitelinde, 8 (%2.80)'inde yüzey epitelinde görüldü (Resim 21). Bez epitelinde görülen papiller metaplazi en fazla Ş.F.H. (5 olguda, %38.46)'de bulundu. Ayırım yapmadan düşünülürse H.H.'lerin hiçbirinde papiller metaplazi görülmezken O.H.'lerin %3.13 ünde, Ş.H.'lerin %5.88 inde yüzey epitelinde ; O.H.'lerin %1.34 ünde, Ş.H.'lerin %35.29 unda bez epitelinde papiller metaplazi görüldü.

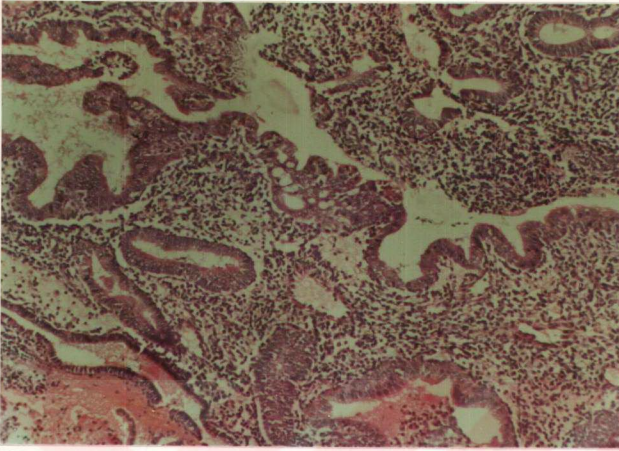
Hiperplazi olgularında görülen pembe epitel, skuamöz epitel, müsinoz epitel ve intercalated hücre (Peg cell) metaplazilerinin genel dağılımı ve yaş ile ilişkisi Tablo VII B de incelendi.



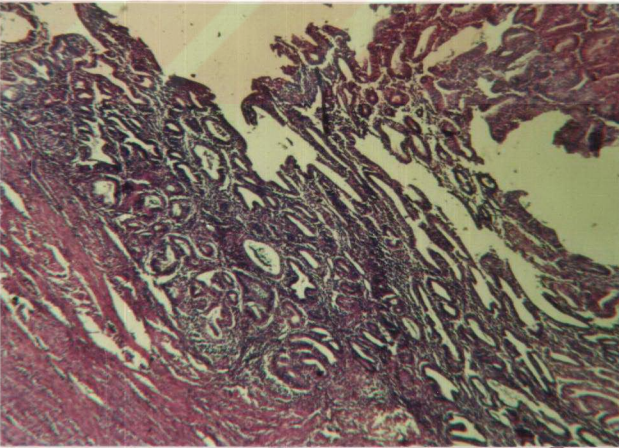
Resim 19 : Endometrium bez epitelinde müsinöz
metaplazi (H.E. X 110).



Resim 20 : Endometrium bez epitelinde intercalated
hücre metaplazisi (H.E. X 440).



Resim 21 : Endometrium yüzey epitelinde papiller metaplazi (H.E. X 110).



Resim 22 : Endometrial hiperplazi zemininde gelişen endometrium adenokarsinomu (H.E. X 44).

M E T A P L A Z İ T İ P L E R İ

PEMBE EPİTEL SKUAMÖZ EPİTEL MÜSİNÖZ EPİTEL İNTERCALATED HÜCRE

Toplam Olgu Sayısı	74	12	7	148
Yaş Ortalaması	45.89	42.00	51.00	43.62
Menapozdaki Olgu Sayısı ve Yüzdesi (%)	52 (70.27)	6 (50.00)	6 (85.71)	82 (55.41)
Hafif Hiperplazideki Olgu Sayısı ve Yüzdesi (%)	9 (20.00)	1 (2.22)	0 -	20 (44.44)
Orta Derecede Hiperplazideki Olgu Sayısı ve Yüzdesi (%)	60 (26.79)	9 (4.02)	5 (2.23)	117 (52.23)
Şiddetli Hiperplazideki Olgu Sayısı ve Yüzdesi (%)	5 (29.41)	2 (11.76)	2 (11.76)	11 (64.71)

TABLO VII B : METAPLAZİLERİN HİPERPLAZİ TİPLERİ VE YAŞ İLE İLİŞKİSİ

Pembe epitel metaplazisi, 74 endometrial hiperplazili olguda görüldü. Bu olguların yaş ortalaması 45.89 olup, %70.27 si menapozda idi. Pembe epitel metaplazisi, H.H.'lerin %20.00 sinde, O.H.'lerin %26.79 unda ve Ş.H.'lerin %29.41 inde görüldü.

Skvamöz epitel metaplazisi, 12 olguda izlendi. Bu olguların yaş ortalaması 42.00 olup, %50.00 si menapozda idi. Bu tür metaplazi H.H.'lerin %2.22 sinde, O.H.'lerin %4.02 sinde, Ş.H.'lerin %11.76 sında saptandı.

Müsinöz epitel metaplazisi 7 olguda görüldü. Bunların yaş ortalaması 51.00 olup, %85.71 menapozdaydı. Bu tür metaplazi H.H.'lerde hiç görülmezken, O.H.'lerin %2.23 ünde, Ş.H.'lerin %11.76 sında izlendi.

Tubal metaplazinin bir türü olan intercalated hücre metaplazisi, endometrial hiperplazi olgularının 148 inde görüldü. Bu olguların yaş ortalaması 43.62 olup, %55.41 i menapozda idi. Bu tür metaplazi H.H.'lerin %44.44 ünde, O.H.'lerin %52.23 ünde ve Ş.H.'lerin %64.71 inde saptandı.

Bu tabloda da izlendiği gibi, metaplazilerin görülme oranı ile hiperplazi şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Müsinöz metaplazinin en ileri yaş grubunda ortaya çıktığı dikkati çekti.

Tablo VIII de izlendiği gibi nükleer atipili 43 hiperplazi olgusunda atipi ile polarite kaybı, mitoz ve stratifikasyonun ilişkisi araştırıldı.

Orta fokal hiperplazili olguların 2 (%3.57)'sinde hafif; O.D.H.'li olguların 23 (%13.69)'ünde hafif, 1 (%0.59)'inde orta derecede ; Ş.F.H.'li olguların 3 (%23.08)'ünde hafif, 10 (%76.92)'unda orta derecede ; Ş.D.H.'li olguların 4 (%100)

	T İ P L E R İ												TOPLAM	
	H İ P E R P L A Z İ				O R T A				Ş İ D D E T L İ					
	H A F İ F		D İ F F U Z		F O K A L		D İ F F U Z		F O K A L		D İ F F U Z			
S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	
NÜKLEER	0	-	0	-	2	100	23	95.83	3	23.08	1	25.00	29	67.44
ATİPİ	0	-	0	-	0	-	1	4.17	10	76.92	3	75.00	14	32.56
	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
POLARİTE	0	-	0	-	0	-	0	-	13	100	4	100	17	39.53
Ortalama	-	-	-	-	12.5000	10.0000	7.7692	8.7500	9.3256					
MİTOZ	0	-	0	-	2	100	17	70.83	9	69.23	4	100	32	74.42
	0	-	0	-	0	-	7	29.17	4	30.77	0	-	11	25.58
	0	-	0	-	2	100	8	33.33	1	7.69	0	-	11	25.58
STRATİFİ-	0	-	0	-	0	-	16	66.67	7	53.85	2	50.00	25	58.14
KASYON	0	-	0	-	0	-	0	-	2	15.38	1	25.00	3	6.98
	0	-	0	-	0	-	0	-	3	23.08	1	25.00	4	9.30
OLGU	0	-	0	-	2	100	24	100	13	100	4	100	43	100

TABLO VIII : NÜKLEER ATİPİ BULUNAN 43 OLGUDAKİ POLARİTE KAYBI, MİTOZ, STRATİFİKASYONUN DURUMU

ünde orta derecede nükleer atipi bulundu (Tablo V).

Tablo VIII de de görüldüğü gibi O.F.H.'li olgularda mitoz ortalaması 12.5000 idi ve tümünde mitoz beşin üzerinde olup, tümü 2-2 stratifikasyon gösterdi. Polarite kaybı görülmedi. Tümünde nükleer atipi hafifti. Orta diffuz hiperplazili olguların 23 (%95.83)'ünde hafif, 1 (%4.17)'inde orta derecede nükleer atipi görüldü. Bu olguların mitoz ortalaması 10.0000 olup, 17 (%70.83)'si beşten büyük, 7 (%29.17)'si beşten küçük mitoz gösterdi. Bez epitelindeki stratifikasyon sayısı 8 (%33.33)'inde 2-2, 16 (%66.67)'sında 2-3 bulundu. Şiddetli fokal hiperplazili olguların 3 (%23.08)'ünde hafif, 10 (%76.92)'ünde orta derecede nükleer atipi izlendi. Bu olgularda mitoz ortalaması 7.7692 olup, 9 (%69.23)'ünde beşten büyük, 4 (%30.77)'ünde beşten küçük mitoz görüldü. Stratifikasyon sayısı 1 (%7.69)'inde 2-2, 7 (%53.85)'sinde 2-3, 2 (%15.38)'sinde 3-2, 3 (%23.08)'ünde 3-3 bulundu. Polarite kaybı bu olguların tümünde saptandı. Şiddetli diffuz hiperplazili olguların 1 (%25.00)'inde hafif, 3 (%75.00)'ünde orta derecede nükleer atipi görüldü. Olguların mitoz ortalaması 8.7500 olup, tümünde mitoz beşten büyüktü ve polarite kaybı vardı. Stratifikasyon sayısı 2 (%50.00)'sinde 2-3, 1 (%25.00)'inde 3-2, 1 (%25.00)'inde de 3-3 bulundu.

Nükleer atipi gösteren 43 hiperplazi olgusunun 29 (%67.44)'ünde hafif, 14 (%32.56)'ünde orta derecede nükleer atipi bulunmasına karşın, hiç birinde şiddetli nükleer atipiye rastlanmadı. Polarite kaybı, 17 (%39.53) olguda saptandı. Kırk üç olgunun mitoz ortalaması 9.3256 olup, 32 (%74.42)'sinde beşten büyük, 11 (%25.58)'inde beşten küçük mitoz izlendi. Stratifikasyon sayısı ise 11 (%25.58)'inde 2-2, 25 (%58.14)'inde 2-3, 3 (%6.98)'ünde 3-2 ve 4 (%9.30)'ünde 3-3 bulundu. Nük-

leer atipi gösteren O.H.'lerde mitoz ortalamasının yüksek, stratifikasyonun fazla olduğu, Ş.H.'lerde ise bu iki özelliğe polarite kaybının eklendiği dikkati çekti.

Hiperplazi olgularımız içinde ard arda iki defa küretaj olan sekiz olgunun özellikleri Tablo IX da gösterildi. Bunlarda mitoz sayısı, stratifikasyon, nükleer atipi, polarite kaybı göz önünde bulundurularak prognozu etkileyen faktörler araştırıldı.

Her iki küretajında O.D.H. tanısı alan üç olguda, mitoz sayısı ve stratifikasyonun arttığı, birinde buna ek olarak hafif nükleer atipinin ortaya çıktığı saptandı. Primer infertilite ön tanısı ile gelen sekizinci olguda ise, ikinci küretajda mitoz sayısının düşmesine karşın, stratifikasyon ve nükleer atipinin arttığı, polarite kaybının ortaya çıktığı görüldü. Ard arda yapılan küretajlarda mitoz sayısı, stratifikasyonda artma ve nükleer atipinin görülmesi şeklinde yorumlanan özelliklerden en az ikisinin ortaya çıkması prognozun kötüye doğru gideceğini düşündürmektedir.

Histerektomi materyelinde, endometriyumun tümünü histolojik olarak inceleyebildiğimiz beş olgunun özellikleri Tablo X da gösterildi. Küretaj bulguları ile histerektomi bulguları karşılaştırıldı. İlk dört olgu küretajlarında O.D.H. tanısı, beşinci olgu ise altı yıl önce başka bir laboratuvarında kistik hiperplazi tanısı almıştı. Bu olguda histerektomi öncesi yapılan küretajında tipik endometriyum adenokarsinomu görüldü.

İlk iki olguda, tüm endometriyum incelendiğinde mitoz sayısında artma dışında bir değişiklik görülmedi. Her ikisinde de saptanan adenomyoz odakları hiperplazikti, ayrıca ilk olguda uterus myomatozus vardı. Üçüncü ve dördüncü olgularda O.D.H. alanları içinde Ş.F.H.'ye dönüşmeler, mitoz sayısı ve stratifikasyonda

OLGU SAYISI	YAŞ	KÜRETAJ	HİPERPLAZİ TİPİ	MİTOZ SAYISI	STRATİFİKASYON SAYISI	NUKLEER ATİPİ	POLARİTE KAYBI	MENAPOZ DURUMU
OLGU 1	62	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	4	2-2	Ø	Ø	+
		İKİNCİ	HAFİF DİFFUZ	2	1-2	Ø	Ø	
OLGU 2	33	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	3	2-1	Ø	Ø	-
		İKİNCİ	ORTA DİFFUZ	5	2-2	Ø	Ø	
OLGU 3	36	BİRİNCİ	HAFİF DİFFUZ	2	1-2	Ø	Ø	-
		İKİNCİ	HAFİF DİFFUZ	1	1-1	Ø	Ø	
OLGU 4	32	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	3	2-2	Ø	Ø	-
		İKİNCİ	ORTA DİFFUZ	8	2-3	H	Ø	
OLGU 5	45	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	4	2-2	Ø	Ø	+
		İKİNCİ	İLACA BAĞLI END.	-	-	-	-	
OLGU 6	48	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	4	2-2	Ø	Ø	+
		İKİNCİ	ORTA FOKAL	3	2-1	Ø	Ø	
OLGU 7	50	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	4	2-2	Ø	Ø	+
		İKİNCİ	ORTA DİFFUZ	6	2-2	Ø	Ø	
OLGU 8	27	BİRİNCİ	ORTA DİFFUZ	8	2-3	H	Ø	-
		İKİNCİ	ŞİDDETLİ FOKAL	6	3-2	O	+	

TABLO IX : İKİ KÜRETAJLI BULUNAN 8 OLGUDA MİTOZ SAYISI, STRATİFİKASYON SAYISI, NUKLEER ATİPİ VE POLARİTE KAYBININ KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU SAYISI	YAS	ALINMA SEKLI	HİPERPLAZİ TİPİ	MITOZ SAYISI	STRATİFİKASYON SAYISI	POLARİTE KAYBI	NUKLEER ATİPİ	HİSTEREKTOMİ MATERYELİNDEKİ HİSTOPATOLOJİK BULGULAR
1	48	K	O D	4	2-2	Ø	Ø	Adenomyoz odağı hiperplazik
		H	O D	8	2-2	Ø	Ø	Uterus myomatozus
2	41	K	O D	2	2-1	Ø	Ø	Adenomyoz odağı hiperplazik
		H	O D	4	2-1	Ø	Ø	
3	50	K	O D	3	2-2	Ø	Ø	Uterus myomatozus
		H	Ş F	5	2-3	+	Orta	Overlerde bilateral kortikal hiperplazi
4	46	K	O D	5	2-2	Ø	Ø	Uterus myomatozus
		H	Ş F	9	2-3	+	Orta	
İlk küretajı 6 yıl önce başka bir laboratuvarında kistik hiperplazi tanısı almış								
5	51	H	Ş F	7	3-2	+	Orta	Histerektomi öncesi yapılan küretajı endometriyum adenokarsinomu tanısı aldı
Adenomyoz odağı hiperplazik, leiomyom, Overlerde bilateral kortikal hiperplazi, Endometriyumda karsinoma in situ odağı, Tipik endometriyum adenokarsinomu.								

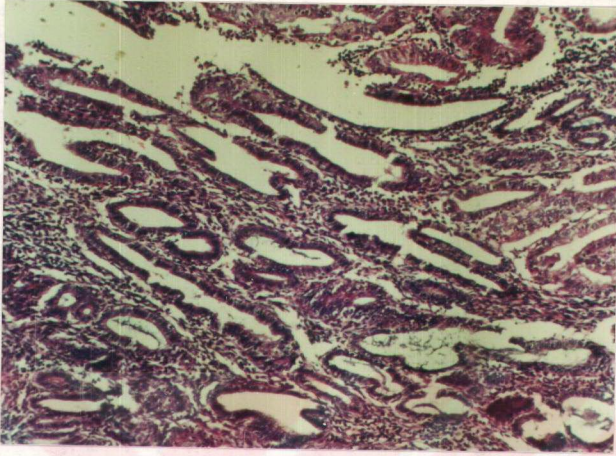
TABLO X : HİSTEREKTOMİ MATERYELİNDE TÜM ENDOMETRİYUM İNCELENEN 5 OLGUNUN ÖZELLİKLERİ

artma ile birlikte nükleer atipi ve polarite kaybının da ortaya çıktığı izlendi. Her iki olguda uterus myomatozus, üçüncü olguda ek olarak overlerde kortikal hiperplazi saptandı.

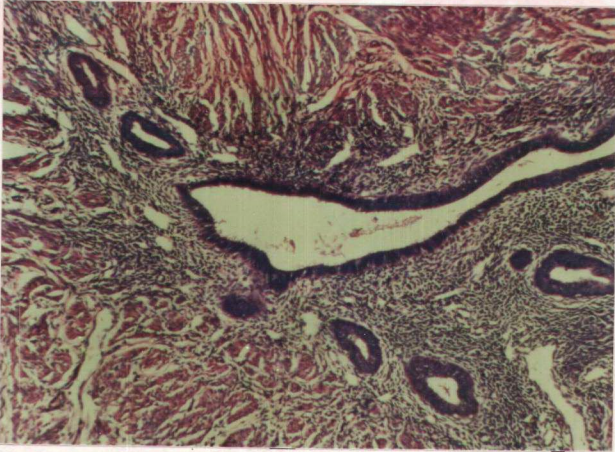
Beşinci olguda, H.H.'den tipik endometrium adenokarsinoma kadar giden değişiklikler gözlemlendi. Bu olguda ameliyat öncesi yapılan küretaj birimimizde incelendi ve tipik endometrium adenokarsinomu tanısı aldı. Histerektomi materyelinde ki endometriumda, Ş.F.H. odakları, karsinoma in situ dan iyi diferansiye adenokarsinoma geçiş alanları saptandı (Resim 22,23). Ayrıca adenomyoz odağında hiperplazi, uterus ta leiomyom ve overlerinde bilateral kortikal hiperplazi görüldü. İncelediğimiz tüm Ş.F.H.'li olgularda olduğu gibi, burada da Ş.F.H.'nin O.D.H. zemininde geliştiği gözlemlendi.

Tablo XI, 286 olguda incelenen 103 histerektomi materyelinin ana özelliklerini göstermektedir. Bu materyellerin 63 (%61.17)'ünde adenomyoz ve 60 (%58.25)'ında leiomyom saptandı. Adenomyoz odağı en fazla O.F.H.'li olguların 15 (%71.43)'inde, leiomyom ise en fazla Ş.F.H.'li olguların 7 (%87.50)'sinde görüldü. Olguların 8 (%7.77)'inde kortikal hiperplaziye, 9 (%8.74)'unda polikistik over hastalığına (P.K.O.) ve 7 (%6.80)'sinde granüloza-teka hücreli tümöre rastlandı.

Tablo XII de, tablo XI deki olgularda izlenen adenomyoz odaklarının nitelikleri, myom nodülünün tek veya çoğul oluşu, kortikal hiperplazi, polikistik over hastalığı ve over tümörünün bilateralitesi gösterildi. Bulgular içinde en çarpıcı özelliklerden biri, adenomyoz odaklarının H.F.H.'lerde hiç hiperplazik olmayışı, H.D.H.'lerin 3 (%17.65)'ünde hiperplazik, 4 (%23.53)'ünde normal ; O.F.H.'lerin 5 (%23.81)'inde hiperplazik, 10 (%47.62)'unda normal ; O.D.H.'lerin 24 (%48.00)'



Resim 23 : Endometrial hiperplazi (ODH, SFH)
zemininde gelişen tipik endometrium
adenokarsinomu (H.E. X 110).



Resim 24 : Adenomyoz odağında hiperplazi (H.E. X 110).

H İ P E R P L A Z İ		T İ P L E R İ												
H A F İ F		O R T A					Ş İ D D E T L İ					TOPLAM		
FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ				
S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	
ADENOMYOZ	2	50.00	7	41.18	15	71.43	33	66.00	5	62.50	1	33.33	63	61.17
LEİOMYOM	3	75.00	8	47.06	14	66.67	26	52.00	7	87.50	2	66.67	60	58.25
KORTİKAL HİPERPLAZİ	0	-	3	17.65	0	-	3	6.00	2	25.00	0	-	8	7.77
POLİKİSTİK OVER HAST.	0	-	1	5.88	1	4.76	7	14.00	0	-	0	-	9	8.74
OVER TUMÖRÜ	0	-	1	5.88	0	-	4	8.00	1	12.50	1	33.33	7	6.80
OLGU SAYISI	4	100	17	100	21	100	50	100	6	100	3	100	103	100

TABLO XI : TOPLAM 103 OLGUNUN HİSTEREKTOMİ MATERYELİNDEKİ HİSTOLOJİK BULGULAR

	H İ P E R P L A Z İ						T İ P L E R İ						TOPLAM	
	H A F İ F			O R T A			Ş İ D D E T L İ							
	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%	FOKAL	DİFFUZ	%		
ADENO- MYOZ	0	-	3	17.65	5	23.81	24	48.00	5	62.50	1	33.33	38	56.89
ODAĞI	2	50.00	4	23.53	10	47.62	9	18.00	0	-	0	-	25	24.27
MYOM	2	50.00	5	29.41	6	28.57	15	30.00	5	62.50	0	-	33	32.04
	1	25.00	3	17.65	8	38.09	11	22.00	2	25.00	2	66.67	27	26.21
KORTİ- KAL	0	-	1	5.88	0	-	1	2.00	1	12.50	0	-	3	2.91
HİPER.	0	-	2	11.76	0	-	2	4.00	1	12.50	0	-	5	4.85
P.K.O.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	0	-	1	5.88	1	4.76	7	14.00	0	-	0	-	9	8.74
OVER	0	-	1	5.88	0	-	4	8.00	1	12.50	1	33.33	7	6.80
TÜMÜRÜ	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
OLGU	4	100	17	100	21	100	50	100	8	100	3	100	103	100

TABLO XII : TOPLAM 103 HİSTEREKTOMİ OLGUSUNDAKİ HİSTOLOJİK BULGULAR

ünde hiperplazik, 9 (%18.00)'unda normal ; Ş.H.'lerin tümünde hiperplazik olması idi (Resim 24). Yani hiperplazinin şiddeti arttıkça ve lokalizasyonu büyüdükçe adenomyoz odağının hiperplazi gösterme oranı artıyordu. Tabloda da görüldüğü gibi, hiperplazi tiplerinde kortikal hiperplazi, P.K.O. ve over tümörü ile adenomyoz odaklarında hiperplazinin ortaya çıkışı arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Küretaj ve/veya histerektomilerinde endometrial hiperplazi bulunan 65 olgunun diğer özellikleri Tablo XIII de gösterildi. Bu olgularda adenomyoz odaklarında hiperplazi görülme oranı daha yüksek bulundu. Tüm 65 olgunun, 26 (%40.00)'sında adenomyoz odağı hiperplazikti. Bu görünüm en fazla O.D.H.'de olup, 17 olgu (%54.84) da saptandı. Altmışbeş olgunun 21 (%32.31)'inde overlerde patolojik görünüm saptandı. Tüm olgularda polikistik over hastalığı bilateral idi. Over tümürlü olgularda ise bilateraliteye rastlanmadı. Otuz olgu (%46.15) da myomatöz bir görünümle karşılaşıldı.

Tablo XIV - XV de, küretaj ve/veya histerektomilerinde hiperplazi görülen olguları iki ayrı bölümde de değerlendirdik.

Küretaj ve histerektomilerinde hiperplazik endometrium gösteren 23 olgunun özelliklerini Tablo XIV de gösterdik. Bunların 9 (%39.13)'unda adenomyoz odağı hiperplazikti ve bu görünüm en fazla O.D.H. de (5 olgu, %41.67) bulundu. Küretajlarında H.F.H. tanısı alan hiçbir olguya histerektomi uygulanmadı. Toplam 23 olgunun, 10 (%43.48)'unda myom, 7 (%30.43)'sinde overlerde patoloji saptandı.

Yalnız histerektomi materyeli incelenebilen ve bunda endometriumu hiperplazik bulunan 42 olgunun özellikleri Tablo XV de gösterildi. Bunların 17 (%40.48)'sinde adenomyoz odağı hi-

	H İ P E R P L A Z İ										T İ P L E R İ										TOPLAM			
	H A F İ F					O R T A					S İ D D E T L İ													
	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	S		%	S	%	S		%	S	%
ADENO- MYOZ	0	-	3	20.00	4	40.00	17	54.84	1	25.00	1	50.00	1	50.00	26	40.00								
ODAĞI	1	33.33	3	20.00	2	20.00	1	3.23	0	-	0	-	0	-	7	10.77								
MYOM	1	33.33	5	33.33	2	20.00	7	22.58	2	50.00	0	-	0	-	17	26.15								
	1	33.33	1	6.67	3	30.00	5	16.13	2	50.00	1	50.00	1	50.00	13	20.00								
KORTİ- KAL	0	-	1	6.67	0	-	1	3.23	1	25.00	0	-	0	-	3	4.62								
HİPER.	0	-	2	13.33	0	-	1	3.23	1	25.00	0	-	0	-	4	6.15								
P.K.O.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-								
	0	-	1	6.67	1	10.00	6	19.35	0	-	0	-	0	-	8	12.31								
OVER TUMÖRÜ	0	-	1	6.67	0	-	3	9.68	1	25.00	1	50.00	1	50.00	6	9.23								
	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-								
OLGU	3	100	15	100	10	100	31	100	4	100	2	100	65	100										

TABLO XIII : KÜRETAJ VE/VEYA HİSTEREKTOMİ MATERYELİNDE HİPERPLAZİ BULUNAN

65 OLGUDAKİ HİSTOLOJİK BULGULAR

H İ P E R P L A Z İ		T İ P L E R İ													
H A F İ F		O R T A					Ş İ D D E T L İ					TOPLAM			
FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ		FOKAL		DİFFUZ	
S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
ADENO- MYOZ	0	-	1	50.00	1	25.00	5	41.66	1	33.33	1	50.00	9	39.13	
ODAĞI	0	-	0	-	1	25.00	1	8.33	0	-	0	-	2	8.70	
MYOM	0	-	1	50.00	2	50.00	1	8.33	2	66.67	0	-	6	26.09	
	0	-	0	-	0	-	2	16.67	1	33.33	1	50.00	4	17.39	
KORTİ- KAL	0	-	0	-	0	-	0	-	1	33.33	0	-	1	4.35	
HİPER.	0	-	0	-	0	-	0	-	1	33.33	0	-	1	4.35	
P.K.O.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	
	0	-	0	-	0	-	2	16.67	0	-	0	-	2	8.70	
OVER	0	-	0	-	0	-	1	8.33	1	33.33	1	50.00	3	13.04	
TÜMÖRÜ	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	
OLGU	0	-	2	100	4	100	12	100	3	100	2	100	23	100	

TABLO XIV : KÜRETAJ VE HİSTEREKTOMİSİNDE HİPERPLAZİ BULUNAN 23 OLGUDAKİ

HİSTOLOJİK BULGULAR

	H İ P E R P L A Z İ				T İ P L E R İ				TOPLAM				
	H A F İ F		O R T A		Ş İ D D E T L İ								
	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ	FOKAL	DİFFUZ					
S	%	S	%	S	%	S	%	S	%				
ADENO- MYOZ	0	-	2	15.38	3	50.00	12	63.16	0	-	17	40.48	
ODAĞI	1	33.33	3	23.08	1	16.67	0	-	0	-	5	11.90	
MYOM	1	33.33	4	30.77	0	-	6	31.58	0	-	11	26.19	
	1	33.33	1	7.69	3	50.00	3	15.79	1	100	0	9	21.43
KORTİ- KAL	0	-	1	7.69	0	-	1	5.26	0	-	2	4.76	
HİPER.	0	-	2	15.38	0	-	1	5.26	0	-	3	7.14	
P.K.O.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	
	0	-	1	7.69	1	16.67	4	21.05	0	-	6	14.29	
OVER	0	-	1	7.69	0	-	2	10.53	0	-	3	7.14	
TÜMÜRÜ	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	
OLGU	3	100	13	100	6	100	19	100	1	100	0	42	100

TABLO XV : YALNIZ HİSTEREKTOMİ MATERYELİ BULUNAN 42 OLGUDAKİ HİSTOLOJİK BULGULAR

perplazikti ve en fazla O.D.H. (12 olgu, %63.16) de görüldü. Toplam 42 olgunun, 20 (%47.62)'sinde myom nodülü, 14 (%33.33)'ünde over patolojisi saptandı. Kırkiki olgunun hiçbirinde S.D.H.'ye rastlanmadı.

Tablo XVI da küretajlarında hiperplazi görülen, daha sonra yapılan histerektomi materyelinde hiperplazi bulunmayan 38 olgu değerlendirildi. Bu olguların endometriumunda normal sıklusa ait değişiklikler ve ilaca bağlı endometrium değişiklikleri bulundu. Tabloda izlendiği gibi toplam 38 olgunun 12 (%31.58)'sinde adenomyoz odağı hiperplazik iken, 18 (%47.37)'inde normal bulundu. Aynı zamanda olguların 30 (%78.95)'ünde myom nodülü, 3 (%7.89)'ünde over patolojisi saptandı.

	H İ P E R P L A Z İ										T İ P L E R İ										TOPLAM
	H A F İ F					O R T A					Ş İ D D E T L İ										
	FOKAL	DİFFUZ	S	%	S	FOKAL	DİFFUZ	S	%	S	FOKAL	DİFFUZ	S	%	S						
ADENO-MYOZ	0	-	0	-	1	9.09	7	36.84	4	100	0	-	0	-	12	31.58					
ODAĞI	1	100	1	50.00	8	72.73	8	42.11	0	-	0	-	0	-	18	47.37					
MYOM	1	100	0	-	4	36.36	8	42.11	3	75.00	0	-	0	-	16	42.11					
	0	-	2	100	5	45.45	6	31.58	0	-	1	100	0	-	14	36.84					
KORTİ-KAL	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-					
HİPER.	0	-	0	-	0	-	1	5.26	0	-	0	-	0	-	1	2.63					
P.K.O.	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-					
	0	-	0	-	0	-	1	5.26	0	-	0	-	0	-	1	2.63					
OVER	0	-	0	-	0	-	1	5.26	0	-	0	-	0	-	1	2.63					
TÜMÜRÜ	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-					
OLGU	1	100	2	100	11	100	19	100	4	100	1	100	1	100	38	100					

TABLO XVI : KÜRETAJLARINDA HİPERPLAZİ BULUNAN FAKAT HİSTEREKTOMİLERİNDE HİPERPLAZİ

BULUNMAYAN 38 OLGUNUN HİSTEREKTOMİ MATERYELİNDEKİ HİSTOLOJİK BULGULAR

T A R T I Ş M A

Endometrium kanserinin histogenezinde endometrial hiperplazilerin belli bir yere sahip olduğu kesin olarak bilinmektedir. Endometrium hiperplazilerinin kanser gelişmesinde prekürsör bir lezyon olduğu şeklindeki kanıtlar, aşağıdaki şekilde özetlenebilir ;

1- Biyopsi ile adenomatöz hiperplazi tanısı alan ve izlenen hastalarda daha sonraki dönemde endometrium kanserinin gelişmiş olması,

2- Anovulatuvar siklus, disfonksiyonel kanama, adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinom arasındaki ilişkiyi ortaya koyan olgu sunuları,

3- Endometrial hiperplazi ve kanserin aynı endometriumda birlikte görülmüş olması,

4- Korus kanserli hastaların daha önceki küretaj materyellerinin retrospektiv olarak gözden geçirilmesinde endometrial hiperplazi varlığının gösterilmesi.

Bütün bunlar konunun önemini çok açık bir biçimde ortaya koymaktadır.

Endometrial biyopsi örneklerinde doğru tanıya giderken, endometrial hiperplazi özelliklerinin ayrıntılı bir biçimde bilinmesi bize daima büyük kolaylık sağlayacaktır. Biz bu çalışmamızda, son yıllarda kabul edilen pratiğe yönelik bir sınıflandırma ile endometrial hiperplazileri hafif, orta ve şiddetli olmak üzere ayırarak bunların ayrıntılarını iyi bir biçimde değerlen-

dirmeye çalıştık.

İncelenen 286 olgunun 45 (%15.73)'i hafif hiperplazi, 224 (%78.32)'ü orta derecede hiperplazi ve 17 (%5.95)'si şiddetli hiperplazi olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar bize disfonksiyonel uterus kanamalı hastalarda rastlanan hiperplazilerin büyük bir bölümünün orta derecede bir hiperplazi olduğunu göstermektedir. Bu konuda Gusberg ve Kaplan (22)'ın yapmış olduğu ayrıntılı bir çalışmada da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar hastalarının 48 inde hafif, 93 ünde orta derecede ve 50 sinde şiddetli bir hiperplaziye rastlamışlardır.

Kaynaklar gözden geçirildiğinde endometrial hiperplazilerin en sık olarak beşinci onyılıda görüldüğü belirtilmektedir ve bugüne değin tanımlanmış en genç hasta 15, en yaşlı hasta ise 84 yaşındadır (20,21,22,31,48,51,54). Olayın en fazla perimenopozal ve postmenopozal evrede karşımıza çıktığı bilinmektedir. Nitekim bu konuya eğilen Gusberg ve Kaplan, hastaları üç ana grup içinde toplamaya çalışmışlardır.

1- Premenopozal grup ; hastaların %49 unu oluşturur. Bunlar hastaneye başvuruncaya kadar düzenli menstrüasyon gören hastalardır.

2- İkinci grupta ise menapozal hastalar yer almaktadır ve bunlar hiperplazili olguların %21 ini oluşturmaktadırlar. Bunlar vazomotor semptomlarla birlikte menstrüasyon bozukluğu gösteren hastalardır.

3- Üçüncü grup hastalar ise olguların %30 unu oluşturmaktadır olup, en az 6 aydan bu yana hiç menstrüasyon görmeyen hasta grubudur.

Tüm olgularımıza baktığımızda Şekil I de görüldüğü gibi

hiperplaziler birinci sıklıkla dördüncü ve ikinci sıklıkla beşinci onyıllarda izlenmektedir. Ayrıca 45 ve 50 yaş grubunda iki kez pik yapmaktadır ve Tablo IV de görüldüğü gibi hiperplazi şiddeti arttıkça yaş ortalaması da yükselmektedir. Şiddetli hiperplazinin en yüksek yaş grubunda karşımıza çıkması dikkat çekici bir özellik olarak görülmektedir. Bunlarda yaş ortalaması 56.75 olup, olgular 45 ilâ 74 yaşlar arasındadır.

Biz bu çalışmamızda endometrial hiperplazileri değerlendirirken özellikle epitelial komponentin değişik özellikleri üzerinde durduk. Başlıca üzerinde durduğumuz özellikler, epitelial komponentteki mitotik aktivite, nükleer atipinin derecesi, nukleoluslar, stratifikasyon sayısı ve polarite kaybı idi, Tablo V de de görüldüğü gibi hafif hiperplazilerin tümünde mitoz sayısı beşten az iken, şiddetli hiperplazilerin tama yakın bölümünde mitoz beşin üzerinde bulunmuştu. Nükleer atipiyeye hafif hiperplazilerde hiç rastlanmadı. Buna karşın orta hiperplazilerin %11.61 inde, şiddetli hiperplazilerin ise %100 ünde nükleer atipi görüldü. Ayrıca polarite kaybı sadece şiddetli hiperplazilerde karşımıza çıkan bir özellik olarak göze çarptı. Bez epitelinin stratifikasyonuna gelince, H.H.'lerin %75.56 sında epitel 1-2 sıralı, O.H.'lerin %46.87 sinde 2-2 sıralı, Ş.H.'lerin %52.94 ünde ise 2-3 sıralı idi.

Sonuç olarak, özellikle üzerinde tartışılan öncelerin atipik hiperplazisi ve günümüzün şiddetli hiperplazisi ;
 1- Mitozun beşten fazla, 2- Nükleer atipinin belirgin olduğu,
 3- Polarite kaybının ortaya çıktığı ve 4- Bez epitelinin 2-3 sıralı olduğu bir endometrial hiperplazi şekli olarak tanımlanabilir. Burada kesinlikle nekroz ve stromaya invazyon söz konusu değildir.

Bazı yetersiz küretaj materyellerinde bize tanı yönünden ışık tutabileceğini düşündüğümüz yüzey epiteli üzerinde durduk; hafif hiperplazilerin küçük bir bölümünde, buna karşın O.H.'lerin %79.46 sında ve Ş.H.'lerin %100 ünde yüzey epitelini proliferere bulduk. Bilindiği gibi atipik hiperplaziyi tanıma şansı, biopsi materyelinde %68, dilatasyon ve küretaj materyelinde ise %76 dır (20). Bazı durumlarda ise yeterli materyel olmadığından tanıya gidilemez. Çalışmamızın sonuçlarına göre, bu tür olgularda yüzey epitelinin stratifikasyonunda ki artma, tanı yönünden bize yardımcı olabilir görünmektedir.

Kuşkusuz özellikle postmenapozal evrede, menstrüel olmayan bir kanama varlığında diagnostik olmayan ya da yetersiz biopsi durumlarında dilatasyon ve küretaj ile materyel alınmağa çalışılmalıdır (20).

Hiperplazilerde izlenen stroma değişikliklerine gelince, Tablo VII de görüldüğü gibi tüm hiperplazi olgularının %76.92 sinde sellüler bir stroma ile karşılaşmış, sadece %30.42 olguda stroma ödemli bulunmuştur. Bu da bize tüm hiperplazi şekillerinde stromanın hücresel oluşunu önemli bir özellik olarak ortaya koymaktadır. Nitekim bu konu ile ilgili yapılmış olan pekçok çalışmada stroma sellüler olarak tanımlanmıştır (20,22,23,31, 50,54,55).

Endometrial hiperplazilerin tanısında damar yapısının niteliği de önem taşımaktadır ve bilindiği gibi venül tipi damarlar hiperplazinin özelliklerinden biridir. Biz,olgularımızın incelenmesi sırasında özellikle bu damar yapıları ve bunların lümeninde gelişen fibrin trombüsleri üzerinde de durduk. Tüm hiperplazi olgularının 119 (%41.61)'unda venül tipi sinuzoidlere ve 6 (%2.10)'sında da venüller içinde fibrin trombüsüne rastladık.

Venül tipi sinuzoidler, H.H.'lerin %31.11 inde, O.H.'lerin %44.20 sinde ve Ş.H.'lerin %35.29 unda görülmüştür. Sonuçlar gözden geçirildiğinde orta ve şiddetli hiperplazilerde venül tipi damarlar daha yüksek oranda görülmüştür. Ayrıca hiperplazilerin alt grupları göz önüne alındığında, hafif olgular göz ardı edilecek olursa orta ve şiddetli olguların diffuz tiplerinde venül tipi sinuzoidleri görme şansı artmaktadır. Kaynaklarda ise bu özelliğin hafif ve orta derecede hiperplazilerde daha çarpıcı olduğu belirtilmektedir (5,11,31,50). Bizim olgularımızda da görüldüğü gibi, bu damar yapılarının bir kısmında fibrin trombüsü görülmekte ve bunlar damar lümenini kısmen ya da tamamen obliterasyona uğratmaktadır. Aynı görünüme sahip hyalen depolanmalar olguların endometrial stromasında da izlenebilir ve bunlar büyük olasılıkla yırtılan damar duvarından stromaya geçen trombüs yapılarını temsil ederler ve zaman içerisinde bu fibrin depolanmaları organize dahi olabilirler. Sonuçta hiperplazik endometrium alanlarında taze ve eski hemorajiler ve hatta fokal hemorajik nekroz odakları gelişebilir.

Tablo VII A da da görüldüğü gibi tüm hiperplazilerin 95 (%33.22)'inde stromada spiral arterioller izlenmiştir. Spiral arteriollerin görülme oranı hafif hiperplazilerde %28.89, orta hiperplazilerde %34.38 ve şiddetli hiperplazilerde %29.41 dir. Endometrial hiperplazilerde spiral arteriollerin görülme oranının az olması ya da spiral arteriollerin az gelişmiş olması, progesteron hormon düzeyinin düşük olmasına bağlıdır. Çünkü progesteron spiral arteriollerin proliferasyonu için gereklidir.

Subnükleer vakuolizasyon, olguların 48 (%16.78)'inde izlenmiş olup, en fazla O.D.H. (%22.02)'lerde gözlemlendi. Kaynaklarda hormonal sağaltım görmeyen glandüler kistik hiperplazilerde

subnükleer vakuollere %3-6.2 oranında rastlandığı belirtilmektedir (5,31). Bu vakuoller, genel olarak glikojen içeren bazal vakuoller biçimindedir ve sekretuvar endometriyumda izlenen üniform görünümlü vakuollere oranla daha küçük ve daha az sayıdadırlar (5,11). Endometrial hiperplazilerde izlenen bu vakuollerin, ya proliferatif faz sonunda olduğu gibi, olgunlaşan folliküllerden ya da persistan folliküllerdeki kalıcı luteinize hücreler tarafından salgılanan az miktardaki progesteronun etkisi ile oluştuğu düşünülür. Aynı vakuoller progesteron sağaltımından ya da klomifen verilmesinden sonra da karşımıza çıkabilir (5,11). Bizim olgularımızda subnükleer vakuollerin görülme oranlarının yüksek olması, hastaların öykülerini bilmemiş olmamıza bağlı olabilir. Çünkü, kaynaklarda belirtilen yüzdeler hormonal sağaltım görmeyen olgulara aittir. Halbuki biz, olgularımızın sağaltım görüp görmediği yönünde bir bilgiye sahip değiliz.

Lipidle yüklü köpük hücreleri, endometrial hiperplazilerde izlenen bir diğer özelliktir. Çalışmamızda hiperplazi olgularının 186 (%65.03)'sında bu hücreler izlenmiştir ve hiperplaziler, hafiften şiddetliye doğru gittikçe bu hücrelerin görülme oranında belirgin bir artma görülmüştür (Tablo VII A). Nitekim şiddetli fokal hiperplazilerin %92.31 inde ve şiddetli diffuz hiperplazilerin ise %100 ünde köpük hücrelerine rastlanmıştır (Tablo VII). Hiperplazi olgularının stromasında karşılaşılan stromanın hücresel oluşundan sonraki en önemli değişiklik lipidle yüklü köpük hücrelerinin görülmesi olayıdır. Kaynaklarda, hafif hiperplazilerin %30 unda, diğer hiperplazilerin %53 ünde stromada köpük hücreleri görüldüğü belirtilmektedir (5,31). Bizim olgularımızda köpük hücrelerinin fazla görülmüş olması büyük

olasılıkla hastaların tekrar, yeniden iki ayrı gözle değerlendirilmiş olmasına bağlanabilir. Yine kaynaklarda bu hücrelerin adenomatöz hiperplaziden karsinoma doğru gidildikçe sayılarında bir artma olduğu da belirtilmiştir. Köpük hücreleri desidual hücrelere benzer şekilde değişiklik gösteren stroma hücreleridir ve daima hiperestrinizm ile birlikte bulunur. Hatta östrojen sağaltımından sonrada aynı tip hücrelere rastlanabilir. Bu hücrelerin yüksek östrojen düzeyinin güvenilir işaretleri olduğu kabul edilir ve bazı yazarlarca da adenomatöz hiperplazilerin prognozunu değerlendirmede sağlıklı bir kriter olduğu da vurgulanmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda, endometrium stromasında izlenen köpük hücrelerinin sitoplazması içersinde östrojenin depolanmış olduğu belirtilmektedir (5,11,14,15,21,31,46).

Endometrial hiperplazi olgularında epitelial komponentte değişik yönlerde metaplazi modelleri ile karşılaşmıştır ve bunlar içersinde en sık görülen tubal metaplazidir. Biz yapmış olduğumuz çalışmada, tubal metaplazilerin bir tipi olan intercalated hücre tiplerini %51.75 olarak izledik ve bunun görülme oranı, hafiften şiddetliye doğru gidildikçe belirgin bir artma gösterdi. Nitekim yapmış olduğumuz çalışmada, H.F.H.'lerde %16.67, H.D.H.'lerde %48.72 buna karşın Ş.F.H.'lerde %61.54 ve Ş.D.H.'lerde ise %75.00 oranında bu tür hücreleri gördük. Bilindiği gibi tubal metaplazi, endometrium epitelinin tuba epiteli yönündeki bir diferansiasyonudur ve östrojen uyarısı ile artma gösterir. Tubal metaplazinin bir tipi olan silli hücre metaplazisi özellikle siklusun orta bölümünde ve hiperplazik endometriumlarda belirgin artma gösterdiğine ilişkin elimizde kayıtlar mevcuttur. Buna karşın postmenopozal bir kadında ise bu tür bir metaplaziye rastlanmamıştır (5,11,31). Çalışmamızda silli hü-

re metaplazisi üzerinde durmadık. Bunun da nedeni silli hücrelerin rutin histolojik kesitlerde çok rahat ayrılamaması ve bir takım artefakt nitelikteki yapılarla karıştırılabilmemesidir. Bizce tubal metaplazinin en rahat görülebileceği model intercalated hücrelerdir ve bu hücrelerin de artmış olması endometrial hiperplaziyi değerlendirmede önemli bir kriter gibi görülmektedir.

Bez epitel hücrelerinde gördüğümüz bir diğer metaplazi modeli pembe epitel metaplazisi olup, olguların 74 (%25.87)'ünde görülmüştür ve aynı metaplaziye %2.10 oranında yüzey epitelinde rastlanmıştır.

Skvamöz epitel metaplazisi, olgularımızda izlediğimiz bir diğer metaplazi şekli olup %4.20 oranında görülmüştür. Bu metaplazi tipi hafiften şiddetliye doğru gidildikçe belirgin bir artma göstermektedir. Nitekim H.D.H.'lerde %2.56, O.D.H.'lerde %4.17 ve Ş.D.H.'lerde %25.00 oranında bu tür metaplaziyi izledik. Skvamöz epitel metaplazi nodülleri, kaynaklarda hafif hiperplazilerin %2.5 inde, şiddetli hiperplazilerin %25 inde ve karsinomların en az yarısında görüldüğü belirtilmektedir (5,31). Bu nodüllerin gelişmesi diğer metaplazi tiplerinde olduğu gibi müllerian epitelin çok katlı yassı epitel yönündeki bir değişimi sonucu olmaktadır. Bu hücreler tipik skuamöz epitelin histolojik karakteristiklerini gösterirler. Çoğu kez hücreler arasında intersellüler köprülere rastlanmaz. Sıklıkla nodüller bez yapılarının lümenlerine doğru gelişme gösterirler, fakat ender durumlarda stromaya doğru da gelişme gösterebilirler. Olgularımızın tümünde bir olgu hariç skuamöz epitel metaplazisinin lümen içersine doğru gelişme gösterdiği saptanmıştır. Skvamöz metaplazinin ortaya çıkması yüksek östrojen sevi-

yelerine bağlanmaktadır ve hatta bazı araştırmacılara göre glandüler kistik hiperplazi (Endometrial hiperplazinin hafif tipi) olgularında skuamöz epitel nodüllerinin saptanması ileriki günlerde adenomatöz bir hiperplazinin ve hatta bir adenoakantomun gelişeceğini belirten bir özellik gibi kabul edilir (11). Hatta bazı araştırmacılar, bu konuda daha da ileriye gider ve bir atipik hiperplazi olgusunda yassı epitel hücrelerinin proliferasyonu bezleri doldurur, şişirir, solid kitleler halinde bezlerin yerine geçer ve bir küçük büyütme alanının en az yarısını aşarsa stromal bir invazyondan söz ederler (31).

Müsinöz metaplazi, olguların 7 (%2.45)'sinde izlenmiştir. Bu metaplaziye hafif hiperplazilerde hiç rastlanmazken, orta hiperplazilerde %2.23 ve şiddetli hiperplazilerde %11.76 oranında rastlanmıştır. Bu olay müllerian duktus epitelinin kadın genital traktusunda bulunan değişik epitel tiplerine diferansiye olma yeteneği ile açıklanabilir. Sıklıkla perimenapozal ya da postmenopozal kadınların endometriumunda fokal bir değişiklik olarak karşımıza çıkar ve genellikle endoservikal bezlerin alt uterus segmente doğru ilerlemesi ile açıklanabilir. Nadiren postmenopozal kadınlarda tüm endometrial kaviteyi döşeyen mukus hücreleri gözlenebilir. Ayrıca fokal müsinöz metaplazi endometrial poliplerde de izlenebilen bir durumdur.

Araştırmamızda olduğu gibi müsinöz metaplazi gösteren hücreler yüksek silindirik olup, nukleuslar bazalde yerleşmiştir ve sitoplazma PAS pozitif, diastaza dirençli bir materyel içerir. Bu tür metaplazi çok nadiren endometrial hiperplazilerde de izlenebilen bir durum olarak belirtilmektedir (5).

Hiperplazi olgularınının 2 (%0.70)'sinde şeffaf hücre metaplazisi görülmüştür. Şeffaf hücre metaplazisi, endometriumda

izlenen ender bir metaplazi formudur. Proliferatif ya da atrofik endometriumlarda görülür. Bu tür metaplazi, adenomatöz hiperplazi odağına sahip proliferatif endometriumlu infertil bir kadında da gözlenmiştir (11). Ayrıca benzer değişiklikler östrojen tedavisi gören postmenopozal kadınların endometriumlarında da tanımlanmıştır.

Papiller metaplazi, endometriumda izlenen bir diğer metaplazi modelidir ve ender görülen bir şeklidir. Gerek endometriumda bez yapılarının lümeninde gerekse satıhta gözlenir. Bez epitelindeki papiller metaplaziye en fazla Ş.F.H.'lerde %38.46 oranında rastlanmıştır.

Nükleer atipi bulunan 43 hiperplazi olgusunda nükleer atipi ile polarite kaybı, mitoz ve stratifikasyon arasındaki ilişkiler Tablo VIII de gösterilmiştir. Bu tabloda da izlendiği gibi orta ve şiddetli hiperplazi gösteren olgularda nükleer atipiyeye rastlanmıştır. Nükleer atipi, O.F.H.'den Ş.D.H.'ye doğru gittikçe artmakta ve Ş.D.H.'lerin tümünde orta derecede bir nükleer atipi görülmektedir.

Hafif nükleer atipi gösteren orta fokal hiperplazilerde mitoz ortalaması 12.5 idi ve bu grubun tümünde (genelde) beşin üzerinde mitoz gözlemlendi. Büyük bir bölümü (%95.83) hafif nükleer atipi gösteren, orta diffuz hiperplazili 24 olgunun mitoz ortalaması 10, bunların büyük bir bölümünde (%70.83) de beşin üzerinde mitoz görüldü. Dikkatle incelendiği zaman orta fokale oranla diffüzlerde gerek mitoz ortalaması, gerekse beşin üzerinde mitoz gösteren olgu sayısında bir düşme söz konusu idi. Buna karşılık stratifikasyonda belirgin bir artma vardı. Orta diffuz hiperplazili olguların %66.67 sinde 2-3 stratifikasyona rastlanmıştır. Şiddetli hiperplazilerde, ister fokal isterse dif-

fuz nitelikte olsun, orta derecede nükleer atipi belirgindi. Mitoz ortalaması ise hafif ve orta hiperplaziye oranla düşük görüldü. Buna karşın stratifikasyonda yine belirgin bir artma söz konusu idi ve bu grupta polarite kaybı ortaya çıkmıştı. Görülüyor ki nükleer atipiye paralel olarak stratifikasyonda belirgin bir artma var ve şiddetli hiperplazilerde polarite kaybı ortaya çıkmakta. Bu da şiddetli hiperplazi değerlendirmesinde önemli bir histolojik kriter gibi görülmektedir.

Tablo IX da ard arda iki kez küretaj geçiren 8 olgunun özellikleri görülmektedir. Bu olgular dikkatli bir biçimde incelendiğinde, üçünde ikinci küretajda stratifikasyonda kesin artma görülmüş. Buna karşılık üç olguda buna paralel olarak mitoz sayısı artmış ve iki olguda ise nükleer atipide artma görülmüştür. O halde, stratifikasyon, mitoz ve nükleer atipi şeklinde tanımlanan üç özellikten en az ikisinde artmanın görülmesi prognozun kötüye gidişinin belirleyicisi olabilir.

Bilindiği gibi Kurman ve arkadaşları (31)'nın yapmış olduğu bir çalışmada, küretaj materyellerindeki endometrial bezlerde nükleer atipi, mitotik aktivite, epitel hücrelerinin stratifikasyonu ve nekroz üzerinde durulmuş ; ve sonuçta hafif nükleer atipi görülen olguların %31 inde, orta derecede atipi görülen olguların %47 sinde, düşük mitotik aktivite gösteren olguların %38 inde, buna karşılık orta derecede nükleer atipi gösteren olguların %45 inde ve tek ya da iki sıralı bez yapılarına sahip örneklerin %34 ünde, ikiden fazla hücre sırasına sahip örneklerin ise %40 ında daha sonraki uterus incelemelerinde karsinoma rastlamışlardır. Bu sonuçlara göre nükleer atipi, mitotik aktivite ve epitel stratifikasyonundaki artmalar diaagnozda eşit değere sahip gibi görülüyor. Buna karşılık aynı araştırmacılar,

minimal nekroz izledikleri küretaj örneklerinin %36 sı ile orta derecede nekroz izledikleri olguların %73 ünde daha sonraki incelemelerde karsinom görmüşlerdir. Sanki nekroz, olayın daha kötüye ya da karsinoma gidişinde daha önemli ya da çarpıcı bir kriter gibi görülmektedir. Araştırmacılar, karsinomun tanısına yönelik çalışmalarında küretaj örneklerinde stromal invazyonun saptanmasının kesin histolojik kriter olduğunu göstermişler ve bunun yanısıra bir küretaj örneğinde orta derecede nükleer atipi, mitoz, nekroz ve stratifikasyonun büyük olasılıkla uterusta karsinomla birlikte olabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılara göre küretaj örneğinde stromal invazyon saptandığı takdirde olguların yarısında uterusta rezidüel bir karsinom vardır ve karsinomların 1/3 ünden fazlası orta ya da az diferansiyedir ve bunların 1/4 ünde myometriyumun derin katları tutulmuştur (31).

Olgularımızın 5 inde daha sonra yapılan histerektomi örneklerinde tüm endometriumu inceleme olanağına sahip olduk. Bunlardan ikisinde küretaj ile histerektomi materyelindeki endometriumlarda büyük fark yoktu. Sadece histerektomi örneklerinde mitoz sayısında bir artma gözlemlendi. Buna karşın geriye kalan üç olgudan ikisinde olayın orta diffüzdən şiddetli fokal hiperplaziye doğru geçtiği gözlemlendi. Bir diğer olgumuzda ise hafif hiperplaziden adenokarsinoma kadar giden tüm değişiklikler saptandı. Özellikle son üç örnek bize hiperplazi olayının endometrial neoplazinin bir prekürsörü olduğunu gösteren çok açık kanıtlar olmaktadır. Eichner ve arkadaşları (13), uterus didelphys unicolis'li bir olguda sol uterusta invaziv endometrial karsinom, buna karşın sağ uterusta ise atipik adenomatöz hiperplazi bulmuşlar.

Tablo XI de de izlendiği gibi incelenen 103 histerektomi materyelinde endometrial hiperplaziye %61.17 oranında adenomyoz,

%58.25 oranında da leiomyom eşlik etmektedir. Uteruslarda izlediğimiz adenomyozlar ve leiomyomlarda tıpkı endometrial hiperplazilerde olduğu gibi hiperestrinizmin etkisi altında karşımıza çıkan olaylardır. Ayrıca endometrial hiperplazi gördüğümüz olguların %7.77 sinde overlerde kortikal hiperplazi, %8.74 ünde polikistik over hastalığı ve %6.8 inde granüloza-teka hücreli tümörler görülmüştür. Ovarian stromal hiperplazi, polikistik over hastalığı ve granüloza-teka hücreli tümörlerde endometrial hiperplazi ve endometrium karsinom beraberliği pekçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir ve burada olayın östrojen salgılayan over patolojisi sonucu geliştiği bilinmektedir (21,45). Nitekim Rome ve arkadaşları (45)'nin yapmış olduğu bir çalışmada atipik hiperplazili hastaların %72 sinde kontrollere oranla östrojen seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu arada çalışmada preoperatif östrojen değerleri ile ovarian fibrozis arasındaki negatif bir korelasyonun varlığı östrojenin ovarian kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Sonuçta araştırmacılar ovarian östrojenlerin, atipik hiperplazi evresine kadar giden endometrial bir proliferasyona neden olduğunu belirtmişlerdir.

Tablo XII de izlendiği gibi adenomyoz odaklarının histolojik görünümü ile hiperplazi tipleri arasında da bir ilişki söz konusudur. Örneğin hafif hiperplazilerde adenomyoz odakları normal ektopik endometrium görünümüne sahip iken, orta fokal hiperplazilerin %23.81 inde ve orta diffüzlerin ise %48.00 inde hiperplazikti. Ayrıca şiddetli hiperplazilerin tümünde yine hiperplazik bulunmuştur. Bu sonuçlar bize, hiperplazinin şiddeti arttıkça ve lokalizasyonu büyüdükçe adenomyoz odağının hiperplazi gösterme oranında bir artmanın ortaya çıktığını göstermektedir. Bu da hiperestrinizmin şiddetine bağlanabilir.

Küretaj ve/veya histerektomilerinde endometrial hiperplazi saptadığımız olgular ile sadece küretajlarında hiperplazi görülen histerektomilerinde hiperplazi görülmeyen olgular karşılaştırıldığında, küretaj ve histerektomilerinde hiperplazi görülen olgularda adenomyoz odaklarının hiperplazik olma oranı diğerlerine oranla daha yüksekti. Örneğin ilk grupta %40 olguda adenomyoz odağı hiperplazik iken, ikinci grupta bu oran %31.58 di. Ayrıca iki grup arasında dikkat çeken bir diğer özellik over patolojisi ile ilgili idi. Küretaj ve/veya histerektomilerinde hiperplazi izlediğimiz olguların %32.31 inde overlerde patolojik bir görünüme rastlanır iken, ikinci grupta bu oran %7.89 dur. Overde rastlanan patolojide, polikistik over hastalığı genellikle bilateral ve ayrıca olguların bir grubunda da östrojen salgılayan over tümörleri görüldü.

Ö Z E T

Bu çalışmada 286 endometrial hiperplazi olgusu değişik yönleri ile incelendi: Bunların 45 (%15.73)'i hafif, 224 (%78.32)'ü orta derecede ve 17 (%5.95)'si şiddetli hiperplazi idi. Örneklerin 75 (%26.22)'i fokal, 211 (%73.78)'i diffuz gelişme gösteriyordu.

Tüm hiperplazi tiplerinde endometrium ve yüzey epitelindeki değişiklikler üzerinde duruldu. Hafif hiperplazilerin tümünde beşin altında mitoz izlenirken, şiddetli hiperplazilerin tama yakın bölümünde mitoz beşe yakın bulundu. Nükleer atipiyeye hafif hiperplazilerde hiç rastlanmadı. Buna karşın orta derecede hiperplazilerin %11.61 inde, şiddetli hiperplazilerin ise %100 ünde nükleer atipi görüldü. Polarite kaybı ise şiddetli hiperplazilerin bir özelliği olarak karşımıza çıktı. Ayrıca bez ve yüzey epitellerinde stratifikasyona bakıldı ve bunun hiperplazi şiddetine paralel olarak arttığı gözlemlendi. Bu gözlemlerin ışığında mitozun beşten fazla, nükleer atipinin belirgin olduğu, polarite kaybının ortaya çıktığı ve bez epitelinin 2-3 sıralı olduğu bir endometrial hiperplazinin, şiddetli hiperplazi olarak değerlendirilebileceği sonucuna varıldı. Ayrıca yetersiz küretaj materyellerinde satıh epitelinin de tanıya kısmen yardım edebileceği sonucu ortaya çıktı. Çünkü, satıh epiteli hafif hiperplazilerin çok az bir bölümünde, buna karşılık orta derecede hiperplazilerin %79.46 sında ve şiddetli hiperplazilerin %100 ünde proliferasyon idi.

Endometrial hiperplazilerin tümünde stroma sellülerdi. Yine bu olguların %65.03 ünde stromada köpük hücreleri izlendi ve hafiften şiddetliye doğru gidildikçe bu hücrelerin görülme oranında belirgin bir artma saptandı. Bu hücrelerin görülme oranındaki artma, hiperplazilerde mevcut yüksek östrojen hormon düzeylerine bağlandı. Ayrıca endometrial hiperplazi tanısında epitelial komponent dışında stromadaki artmadan sonra ikinci derecede önemli değişikliğin köpük hücrelerinin varlığı sonucuna varıldı. Hiperplazi olgularında venül tipi damar yapılarında da artma görüldü. Buna karşılık spiral arteriol gelişimi zayıftı. Bu olay da hiperplazilerde östrojen hormon düzeyinin arttığını gösteriyordu.

Endometrial hiperplazi olgularında epitelial komponentte değişik metaplazi modelleri görüldü. Bunlar içersinde en sık izlenen tubal metaplazi tipindeki değişiklikti. Bunu sıra ile pembe epitel, skuamöz epitel, müsinoz epitel, şeffaf hücreli metaplazi ve papiller metaplazi izledi. Bu metaplazilerin görülme oranı, hiperplazi şiddetine paralel olarak artma gösterdi. Metaplazilerin belirgin bir biçimde ortaya çıkması östrojen hormon düzeyinin artmasına bağlı müllerien duktus epitelinin değişik yönlere diferansiye olmasına bağlandı.

Nükleer atipi gösteren olgularda, nükleer atipi ile polarite kaybı, mitoz ve stratifikasyon arasındaki ilişkiler araştırıldı. Nükleer atipiyeye paralel olarak stratifikasyonda belirgin artma görüldü. Nükleer atipili şiddetli hiperplazilerde polarite kaybı belirgin bir histolojik özellik olarak karşımıza çıktı.

Yine bu çalışmada, aralıklı yapılan küretaj örneklerinin incelenmesinde stratifikasyon, mitoz ve nükleer atipi şeklinde

tanımlanan üç özellikten en az ikisindeki artmanın varlığı, prognozun kötüye gittiğini belirten özellikler olarak değerlendirildi.

Çalışmamız içinde yer alan 103 histerektomi materyelinde endometrial hiperplaziye %61.17 oranında adenomyoz ve %58.25 oranında da leiomyom eşlik ediyordu. Endometrial hiperplazili bu olguların %7.17 sinde overlerde kortikal hiperplazi, %8.74 ünde polikistik over hastalığı ve %6.8 inde granüloza-teka hücreli tümörler vardı. Adenomyoz odaklarının histolojik görünümü ile hiperplazilerin tipleri arasında da bir ilişki söz konusu idi. Hafif hiperplazilerde adenomyoz odakları normal ektopik görünümde iken, orta fokallerin %23.81 inde, orta diffuzların %48 inde ve şiddetli hiperplazilerin ise tümünde bu odaklar hiperplazikti.

K A Y N A K L A R

- 1 - AABYE, R.: Cartilage in the endometrium. Acta Obstet. Scand.
34 : 105, 1955.
- 2 - ADAMSON, N.E. Jr., SOMMERS, S.C.: Endometrial ossification -
Report of two cases. Am. J. Obstet. Gynecol.,
67 : 187, 1954.
- 3 - BAGGISH, M.S., WOODRUFF, J.D.: The occurrence of squamous
epithelium in the endometrium. Obstet. Gynec.
Surv., 22 : 69, 1967.
- 4 - BEUTLER, H.K., DOCKERTY, M.B., RANDALL, L.M.: Precancerous
lesions of the endometrium. Am. J. Obstet.
Gynecol., 86 : 433, 1963.
- 5 - BLAUSTEIN, A.: Pathology of the female Genital Tract. New
York, 2 nd, Springer - Verlag, p 235, 1982.
- 6 - BOSAEUS, W., SWANBERG, H.: A case of glioma of the uterus.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 28 : 39, 1949.
- 7 - BUEHL, I.A., VELLIOS, F., CARTER, J.E., HUBER, C.P.: Carci-
noma in situ of endometrium. Am. J. Clin.
Pathol., 42 : 594, 1964.
- 8 - CAMPBELL, P.E., BARTER, R.A.: The significance of atypical
endometrial hyperplasia. J. Obstet. Gynaecol.
Br. Commonw., 68 : 668, 1961.
- 9 - COURPES, A.S., MORRIS, J.D., WOODRUFF, J.D.: Osteoid tissue
in utero. Report of 3 cases. Obstet. Gynecol.,
24 : 636, 1964.

- 10 - DALLENBACH - HELLWEG, G.: Uber die schaumzellen im stroma des endometriums : Vorkommen und histochemische Befunde. Virchows Arch. Pathol. Anat., 338 : 51, 1964.
- 11 - DALLENBACH - HELLWEG, G.: Histopathology of the endometrium. New York, Springer - Verlag, p 22, 1975.
- 12 - DUTRA, F.: Intraglandular morules of the endometrium. Am. J. Clin. Pathol., 31 : 60, 1959.
- 13 - EICHNER, E., SIMAK, K.A.: Uterus didelphys unicollis with adenocarcinoma in one horn and atypical endometrial hyperplasia in the other : Case report. Am. J. Obstet. Gynecol., 139 : 222, 1981.
- 14 - FECHNER, R.E., BOSSART, M.I., SPJUT, H.J.: Ultrastructure of endometrial stromal foam cells. Am. J. Clin. Pathol., 72 : 628, 1979.
- 15 - FECHNER, R.E.: Ultrastructure of endometrial stromal foam cells. Letter to editor. Am. J. Clin. Pathol., 73 : 731, 1980.
- 16 - FERENCZY, A., BERTRAND, G., GEFLAND, M.: Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration III - In vitro short - term incubation histo-radioautography. Am. J. Obstet. Gynecol., 134 : 297, 1979.
- 17 - GANEM, K., PARSONS, L., FRIEDEL, G.: Endometrial ossification. Am. J. Obstet. Gynecol., 83 : 1592, 1962.
- 18 - GERBIE, A.B., GREENE, R.R., REIS, R.A.: Heteroplastic bone and cartilage in the female genital tract. Obstet. Gynecol., 11 : 573, 1958.

- 19 - GORE, H., HERTIG, A.T.: Carcinoma in situ of the endometrium.
Am. J. Obstet. Gynecol., 94 : 134, 1966.
- 20 - GREENWOOD, S.M., WRIGHT, D.J.: Evaluation of the endometrial biopsy in the detection of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia. Cancer, 43 : 1474, 1979.
- 21 - GUSBERG, S.B.: Precursors of corpus carcinoma. Estrogens and adenomatous hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 54 : 905, 1947.
- 22 - GUSBERG, S.B., KAPLAN, A.L.: Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as Stage 0 carcinoma of the endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol., 87 : 662, 1963.
- 23 - GUSBERG, S.B., MOORE, D.B., MARTIN, F.: Precursors of corpus cancer. II. A clinical and pathological study of adenomatous hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 68 : 1472, 1954.
- 24 - HALL, K.U.: Irregular hyperplasia of the endometrium. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 36 : 306, 1957.
- 25 - HARRIS, H.R.: Foam cells in the stroma of carcinoma of the body of the uterus and uterine cervical polypi. J. Clin. Pathol., 11 : 19, 1958.
- 26 - HENDRICKSON, M.R., KEMPSON, R.L.: Surgical pathology of the uterine corpus. Philadelphia, W.B. Saunders, p 209, 1980.
- 27 - HERTIG, A.T., GORE, H.: Tumors of the female sex organs, part 2. In : Atlas of tumor pathology, sect: IX, fasc: 33. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C., 1960.

- 28 - HERTIG, A.T., SOMMERS, S.C.: Genesis of the endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsies. *Cancer*, 2 : 946, 1949.
- 29 - HERTIG, A.T., SOMMERS, S.C., BENGLOFF, H.: Genesis of endometrial carcinoma. III. Carcinoma in situ. *Cancer*, 2 : 964, 1949.
- 30 - HILLENIUS, L., KNUTSON, F., ANBERG, A.: Osseous tissue in the uterus. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 33 : 387, 1953.
- 31 - KURMAN, R.J., NORRIS, H.J.: Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well - differentiated adenocarcinoma. *Cancer*, 49 : 2547, 1982.
- 32 - LANE, M.E., DACALOS, E., SORRERO, A.J., OBER, W.B.: Squamous metaplasia of the endometrium in women with an intrauterine contraceptive device. Follow - up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119 : 963, 1974.
- 33 - LIU, F.T.Y., LIN, H.S., BURICH, R.L., WAGNER, J.E.: Effect of some oral contraceptive steroids on the development of endometrial squamous metaplasia and cysts in rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114 : 685, 1972.
- 34 - McEUEEN, C.S.: Metaplasia of uterine epithelium produced in rats by prolonged administration of oestrin. *Am. J. Cancer*, 27 : 91, 1936.
- 35 - MEYER, R.: Über seltenere gutartige und zweifelhafte Epithelveränderungen der Uterusschleimhaut im Vergleich mitden ihnen ähnlichen Karzinomformen.

1. Endometritis, 2. Schleimhauthyperplasie,
3. Plattenepithelknötchen, 4. Polypen, 5. Pa-
pillome. Ztschr. Geburtsh. Gynak., 85 : 440,
1923.
- 36 - MULLER, J.H., KELLER, M.: Atypische Proliferationserscheinun-
gen des Endometriums und ihre Beziehung zum
manifesten und latentten Corpus - Carcinom.
Gynaecologia (Basel), 144 : 31, 1957.
- 37 - NEWTON, C., ABELL, M.: Iatrogenic fetal implants. Obstet.
Gynecol., 40 : 686, 1972.
- 38 - NOVAK, E., RUTLEDGE, F.: Atypical endometrial hyperplasia
simulating adenocarcinoma. Am. J. Obstet.
Gynecol., 55 : 46, 1948.
- 39 - NOVAK, E., YUI, E.: Relation of endometrial hyperplasia to
adenocarcinoma of the uterus. Am. J. Obstet.
Gynecol., 32 : 674, 1936.
- 40 - OBER, W.B., BERNSTEIN, J.: Observations on the endometrium
and ovary in the new born. Pediatrics. 16 :
445, 1955.
- 41 - PATTON, W., SQUIRES, G.: Ichthyosis uteri : A case report.
Am. J. Obstet. Gynecol., 84 : 858, 1962.
- 42 - POULSON, H.E., TAYLOR, C.W., SOBIN, L.H.: Histologic typing
of female genital tract tumors. Geneva, World
Health Organization, p 63, 1975.
- 43 - RAHN, J.: Zur nosologischen Bewertung der Infiltrate des
menschlichen Endometriums. Gegenbaurs
Morphol. Jahrb., III : 605, 1968.

- 44 - RAHN, J., UEDEL, J.: Rundzelleninfiltrate des Endometrium und ihre nosologische Bewertung. Zeitschr. Gynakol., 87 : 737, 1965.
- 45 - ROME, M., BROWN, J.B., MASON, T., SMITH, M.A., LAVERTY, C., FORTUNE, D.: Oestrogen excretion and ovarian pathology in postmenopausal women with atypical hyperplasia, adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. Brit. J. Obstet. Gynecol., 84 : 88, 1977.
- 46 - SALM, R.: Macrophages in endometrial lesions. J. Pathol. Bacteriol., 83 : 405, 1962.
- 47 - SCHARDEIN, J.L., KAUMP, D.H., WOOSLEY, E.T., JELLEMA, M.M.: Long - term toxicologic and tumorigenesis studies on an oral contraceptive agent in albino rats. Toxicol Appl Pharmacol., 16 : 10, 1970.
- 48 - SCHRÖDER, R.: Endometrial hyperplasia in relation to genital function. Am. J. Obstet. Gynecol., 68 : 294, 1954.
- 49 - SPEERT, H.: The premalignant phase of endometrial cancer. Cancer, 5 : 927, 1952.
- 50 - TAVASSOLI, F., KRAUS, F.T.: Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. Am. J. Clin. Pathol., 70 : 770, 1978.
- 51 - TAYLOR, H.C.Jr.: Endometrial hyperplasia and carcinoma of body of uterus. Am. J. Obstet. Gynecol., 23 : 309, 1932.

- 52 - TE LINDE, R.W., JONES, H.W., GALVIN, G.A.: Earliest endometrial changes justifying a diagnosis of adenocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 66 : 953, 1953.
- 53 - URBANKE, A.: Proliferating glia in the endometrium. *Gynaecologia*, 153 : 349, 1962.
- 54 - VELLIOS, F.: Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma, *Pathology Annual*. Edited by Sommers, S.C., New York, Appleton - Century - Crofts, 7 : 201, 1972.
- 55 - VELLIOS, F.: Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ. *Gynecol. Oncol.*, 2 : 152, 1974.
- 56 - ZETTERGEN, L.: So - called glioma of the uterus. *Acta Obstet. Gynecol.*, 35 : 375, 1956.