

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM A.D.

**ANORMAL UTERİN KANAMALI OLGULARDA
ENDOMETRİAL KALINLIK, YAYMA ve BİYOPSİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. S.Burcu Torumtay Alıç

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal Malatyalıoğlu

SAMSUN–2009

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sürecinde ve tez dönemim boyunca yetişmemde gösterdiği çaba ve katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erdal Malatyalıoğlu başta olmak üzere tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Handan Çelik ve bütün hocalarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tezimde emeği geçen Prof. Dr. İlkser Akpolat ve bütün Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına, istatistik çalışmalarımı yapan Yrd. Doç. Dr. Leman Tomak'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen biricik oğluma, sevgili eşime, anneme ve babama sonsuz teşekkürler...

Dr. S.Burcu TORUMTAY ALIÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Histoloji	3
2.2. Normal Menstrüel Fizyoloji	5
2.3. Menstrüel Siklus Bozuklukları	9
2.3.1. Ovulatuar Anormal Uterin Kanama Nedenleri	10
2.3.2. Anovulatuar (Disfonksiyonel)Anormal Uterin Kanama Nedenleri	10
2.4. Premenopozal ve Postmenopozal Kanamalı Hastaların Değerlendirilmesi	12
2.4.1. Premenopozal ve Postmenopozal Kanamalı Olgularda Temel Tanısal Yaklaşımlar	14
2.4.1.1. Anamnez	14
2.4.1.2. Fizik Muayene	14
2.4.1.3. Laboratuvar İnceleme	15
2.5. Endometrial Değerlendirme	16
2.5.1. Endometrial Örnekleme Endikasyonları	16
2.5.2. Endometrial Örnekleme Kontrendikasyonları	17
2.5.3. Sitolojik Değerlendirme	17
2.5.3.1. Endometrial Sitolojik Tanı Yöntemleri	20
2.5.4. Histolojik Değerlendirme	22
2.5.4.1. Dilatasyon ve Küretaj (D&C)	22
2.5.4.2. Endometrial Biyopsi ve Biyopsi Yöntemleri	24
2.5.5. Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirme	27

2.5.5.1. Transvaginal USG (TvUSG)	27
2.5.5.1.1. TvUSG ile İncelenen Organ ve Yapılar	29
2.5.5.2. Salin infüzyon sonografisi	32
2.5.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	32
2.5.5.4 Endoskopik Yöntemler	32
2.6. Anormal Uterin Kanamada Ayırıcı Tanı	33
2.6.1. Kanser	33
2.6.2. Polipler	34
2.6.3. Leiomyoma Uteri	34
2.6.4. Adenomyozis	35
2.6.5. Endometrial ve Vaginal Atrofi	35
2.6.7. Endometrial Hiperplazi	35
2.6.8. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	35
2.6.9. Enfeksiyon	35
2.6.10. Komşu Organ Hastalıkları	36
2.6.11. Antikoagülan Tedavi	36
2.6.12. Post- radyasyon Tedavi	36
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	37
3.1. ÇALIŞMA PLANI	37
3.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEME	39
4. BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇLAR	68
7.KAYNAKLAR	69

ÖZET

Çalışmanın Amacı:

Bu çalışma, özellikle transvaginal ultrasonografi, likit bazlı endometrial sitoloji ve endometrial biyopsi yöntemlerinin sonuçlarını karşılaştırarak; endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için etkili bir tarama yöntemi bulunabilir mi sorusuna yanıt aramak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışma, premenopozal ve postmenopozal dönemde anormal uterin kanama yakınmasıyla başvuran toplam 200 hasta ile yapıldı. Öncelikle bütün hastaların transvaginal ultrasonografi ile endometrium kalınlıkları ölçüldü, ardından bütün hastalardan önce fırça ile likit bazlı endometrial sitoloji, sonra Karman kanül endometrial biyopsi alındı. Tüm hastaların sitoloji ve biyopsi materyalleri aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular:

Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığı ≤ 5 mm olan olguların hiçbirinde endometrial patoloji saptanmadı. Ortalama endometrium kalınlığı basit atipisiz hiperplaziler için 12,66 mm, kompleks atipili hiperplaziler için 18 mm ve endometrium adenokanseri için 17,00 mm olarak saptandı. 5 mm cut-off değeri olarak alındığında, bu eşik değerin üzerindeki kalınlıklarda histolojik tanımlar ile endometrial kalınlıkların ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Endometrial sitoloji materyallerinin %58'i, biyopsi materyallerinin ise %34'ü yetersiz olarak saptanmıştır. Ancak sitoloji malign lezyonları tespit etmekte yararlı bir yöntem olarak görünmektedir. Malign lezyonların tanısında sitolojinin sensitivitesi %100; spesifitesi %96, 923; pozitif prediktif değeri %71,429 ve negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.

Sonuçlar:

Transvaginal ultrasonografi spesifik tanı koydurucu bir yöntem olmasa da ileri araştırmalar gerektirecek olguların belirlenmesinde oldukça başarılı bir yöntemdir. Ayrıca non-invaziv olması nedeniyle endometrial patoloji düşünülen olgularda ilk basamak tetkik olmalıdır.

Malign lezyonları tanımlama gücünün yüksekliğine rağmen, hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda biyopsiye göre yetersiz materyal oranının fazla olması nedeniyle endometrial sitoloji; endometrium kanseri ve öncüllerinin taranması için tek başına kullanılacak bir yöntem olarak görünmemektedir.

Anahtar Sözcükler: Premenopozal, postmenopozal, anormal uterin kanama, transvaginal ultrasonografi, endometrial sitoloji, endometrial biyopsi

ABSTRACT

Objective:

This study, especially with comparing the results of transvaginal ultrasonography, endometrial cytology and endometrial biopsy was done to reply whether there is an effective screening method for endometrial cancer and hyperplasia of the uterus.

Methods:

Two hundred women complaining abnormal uterine bleeding in premenopausal and postmenopausal term, enrolled in the study. At first, for all patients, endometrial thickness was evaluated by transvaginal ultrasonography, and then liquid based endometrial cytology by brush and endometrial biopsy was done by Karman cannula. The all cytology and biopsy samples were examined by the same pathologist.

Results:

If the endometrial thickness evaluated by transvaginal ultrasonography was ≤ 5 mm, none of the subjects, endometrial pathologies was determined. The mean endometrium thikcness was determined 12,66 mm for simple hyperplasias without atypia, 18 mm for complex hyperplasias with atypia and 17,00 mm for adenocancer. When the cut-off value was accepted 5 mm, there was a difference between the hystological diagnosis and the endometrial thicknesses above this cut-off value, istatistically ($p < 0,05$).

Despite %58 inadequate rate by endometrial cytology and %34 inadequate rate by endometrial biopsy was obtained; cytology represented a useful method for malign lesions. For detection of malign lesions its sensitivity was %100, specificity was %96,923; positive predictive value was %71,429 and negative predictive value was %100.

Conclusions:

Although transvaginal ultrasonography is not a specific diagnostic method, it is a rather succesfull method to determine the cases which need further work-up. In addition, transvaginal ultrasonography because of it is a non-invasive method, should be the first step in the evaluation of endometrial pathology.

Despite the effectiveness of description of malign lesions, because of the inadequate tissue rate by endometrial cytology is much more than by biopsy in both premenopausal and postmenopausal women; the endometrial cytology seems as if it is not to be able to be used alone for screening endometrium cancer and preneoplastic lesions.

Key Words: Premenopausal, postmenopausal, abnormal uterine bleeding, transvaginal ultrasonography, endometrial cytology, endometrial biopsy

KISALTMALAR DİZİNİ

AUK	: Anormal Uterin Kanama
CBC	: Tam Kan Sayımı
D&C	: Dilatasyon ve Küretaj
DUK	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
LH	: Luteinizan hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PMK	: Postmenopozal Kanama
PRL	: Prolaktin
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
SHG	: Sonohisterografi
SIS	: Saline İnfüzyon Sonohisterografi
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TUR	: Transüretral Rezeksiyon
TvUSG	: Transvaginal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>Şekil 1 : Endometriumun histolojik yapısı</i>	4
<i>Şekil : Normal menstruel siklus</i>	8
<i>Şekil 3 : ×200 ‘‘kategorize edilemeyen hiperplazi lehine’’sitoloji örneği ×100 basit atipisiz endometrial hiperplazi biyopsi örneği</i>	55
<i>Şekil 4 : ×200 ‘‘malignite negatif ‘‘ sitoloji örneği × 100 proliferatif endometrium biyopsi örneği</i>	55
<i>Şekil 5 : × 400 ‘‘malignite şüpheli’’ sitoloji örneği ×100 endometrioid tip adeno ca. Grade I biyopsi örneği</i>	56
<i>Şekil 6 : × 100 ‘‘yüksek gradeli malign tümör’’ sitoloji örneği ×100 Yüksek gradeli mixt epitelyal tümör’’ biyopsi örneği</i>	56

TABLO ve GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>Tablo 1 : Anormal Genital Sistem Kanama Nedenleri</i>	13
<i>Tablo 2 : Endometriumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler</i>	16
<i>Tablo 3 : Endometrial Sitolojik Tanı Yöntemleri</i>	20
<i>Tablo 4 : Endometrial Biyopsi Yöntemleri</i>	24
<i>Tablo 5 : Likit Bazlı Sitoloji Tanı Kriterleri</i>	39
<i>Tablo 6 : Menopoz durumuna göre hasta sayılarının dağılımı</i>	40
<i>Tablo 7 : Olguların menopoz durumuna göre, milimetre cinsinden endometrium kalınlıklarına göre dağılım sayı ve yüzdeleri</i>	41
<i>Tablo 8 : Premenopozal olguların biyopsi tanıları ve endometrial kalınlıklara göre dağılımları</i>	42
<i>Tablo 9 : Postmenopozal olguların biyopsi tanıları ve endometrial kalınlıklara göre dağılımları</i>	43
<i>Tablo 10 : Histolojik tanılarına göre endometrial kalınlıkların ortalama değerleri</i>	43
<i>Tablo 11 : Premenopozal hastaların biyopsi tanılarının dağılımları</i>	45
<i>Tablo 12 : Postmenopozal hastaların biyopsi tanılarının dağılımları</i>	46
<i>Tablo 13 : Menopoz durumlarına göre sitoloji tanıları</i>	48
<i>Tablo 14 : Sitoloji ve biyopsi yeterliliklerinin karşılaştırılması</i>	53
<i>Tablo 15 : Sitolojik tanıları malignite şüpheli ve pozitif olanların histopatolojik tanıları</i>	54
<i>Grafik 1 : Grupların endometrium kalınlıklarına göre dağılımı</i>	41
<i>Grafik 2 : Endometrial sitolojik tanıların yüzde dağılımları</i>	47
<i>Grafik 3 : Menopoz durumlarına göre sitolojik tanıların sayısal dağılımları</i>	48
<i>Grafik 4 : Sitolojik yeterlilik yüzdeleri*** (***)Sınırlı grup dahil)</i>	49
<i>Grafik 5 : Sitolojik yeterlilik yüzdeleri</i>	49
<i>Grafik 6 : Biyopsi yeterlilik yüzdeleri</i>	49
<i>Grafik 7 : Premenopozal hastalarda tanı yeterlilikleri</i>	50
<i>Grafik 8 : Postmenopozal hastalarda tanı yeterlilikleri</i>	50
<i>Grafik 9 : Endometrium kalınlıklarına göre sitoloji yeterlilikleri</i>	51
<i>Grafik 10 : Endometrium kalınlıklarına göre biyopsi yeterlilikleri</i>	52

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Anormal uterin kanama premenopozal ve postmenopozal dönemde oldukça sık karşılaşılan bir jinekolojik problemdir ve jinekolojik başvuruların ortalama %70'i anormal uterin kanama nedeniyle olmaktadır. Bu hastalardaki en büyük zorluk sadece ilaç tedavisi ihtiyacı olan disfonksiyonel hastalığı olan hastalardan, cerrahiye ihtiyacı olan organik lezyonları olan hastaların ayrımıdır. Özellikle 40 yaş üzerindeki kadınlarda meydana gelen anormal uterin kanamalara hızlı bir şekilde tanı konması önemlidir.^{1,2,3,4}

Anormal uterin kanamaların en sık sebebi organik ve hormonal disfonksiyona bağlı nedenlerdir. Bu dönemde normal siklik kanamalar dışındaki kanamalarda, bu kanamanın organik bir nedenden kaynaklanmış olabileceği göz önüne alınarak malign bir tablonun temelde bulunabileceği akılda tutulmalıdır.^{2,3,4}

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve en iyi prognoza sahip olan genital kanserdir. Erken bulgu vermesi ve erken tanı alması iyi prognozun en önemli nedenleridir. Evre I hastalarda beş yıllık ortalama yaşam süresi %90 iken, bu oran evre II'de %75, evre III'de %40 ve evre IV'de %10'a düşmektedir. Bu durumda en azından endometrium kanseri için risk taşıyan kadınların taranmasında yarar vardır. Obezite, hipertansiyon, diyabet, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menopoz, tamoksifen kullanımı endometrium kanseri için başlıca risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ancak toplumun geniş kesitlerinde endometrium kanseri için kullanılabilen bir tarama yöntemi henüz mevcut değildir.^{3,4}

Premenopozal ve postmenopozal kanamalı olgularda endometrial patolojileri ortaya koymak amacıyla kullanılan en güvenilir, en kesin tanı yöntemi endometrial biyopsidir. Bu işlem doku örneklerinin alınarak histolojik tanı konmasına olanak sağlar. Güvenli bir test olmasına rağmen düşük oranda morbidite ve mortalitesi vardır. Enfeksiyon, kanama, sineşi, uterin perforasyon riski ve genel anestezi ihtiyacı, hastalar tarafından tolere edilebilme güçlüğü nedeniyle tarama amacıyla kullanılması mümkün değildir. Bu nedenle endometriuma ait premalign, malign lezyonları ve diğer patolojileri erken tanımlama ve bu araştırmaları daha geniş kitlelere yayabilmek için duyarlı bir preoperatif tanı yöntemi, daha az invaziv, daha ekonomik ve daha kolay uygulanabilir tekniklerin arayışına yönelinmiştir.^{3,4,19}

Ultrasonografi, jinekolojinin kullanımına girdikten sonra gerek doğru teşhis gerekse tedavi modalitelerinin çeşitliliği açısından oldukça ilerleme kaydedilmiştir.

Ultrasonografiye vaginal yolla uygulanabilen yüksek rezolüsyonlu 5-7.5 MHz frekanslı problemlerin eklenmesi ile yeni bir değerlendirme yolu açılmıştır.^{9,10}

Transvaginal ultrasonografi (TvUSG) anormal uterin kanaması olan premenopozal ve postmenopozal hastaların tanınmasında D&C, endometrial örnekleme ve histeroskopiye göre invaziv olmayan bir alternatiftir. Bu yolla endometriuma maksimal planda yaklaşarak daha detaylı ve daha kaliteli görüntü elde edilebilmesi nedeni ile bu yöntemin endometrial patolojilerin tanısında faydalı olabileceğine dair birçok çalışma yapılmıştır.^{9,10,11,16}

Endometrial kaviteden direkt sitolojik örnekleme yapılması ise endometrial patolojilerin teşhisinde kullanılan endometrial biyopsiye göre daha az invaziv ve daha ucuz bir yöntemdir. Daha kısa sürede tanı olanağı sağlar. Endometrium kanseri ve öncülleri açısından yüksek riskli hastalarda tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir.¹²⁴

Bu çalışma ile; premenopozal ve postmenopozal anormal uterin kanamalı olgularda; transvaginal ultrasonografi, endometrial sitoloji ve endometrial biyopsi sonuçları karşılaştırılarak endometrium kanseri ve öncülleri için etkili bir tarama yöntemi bulunabilir mi sorusuna yanıt aranmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

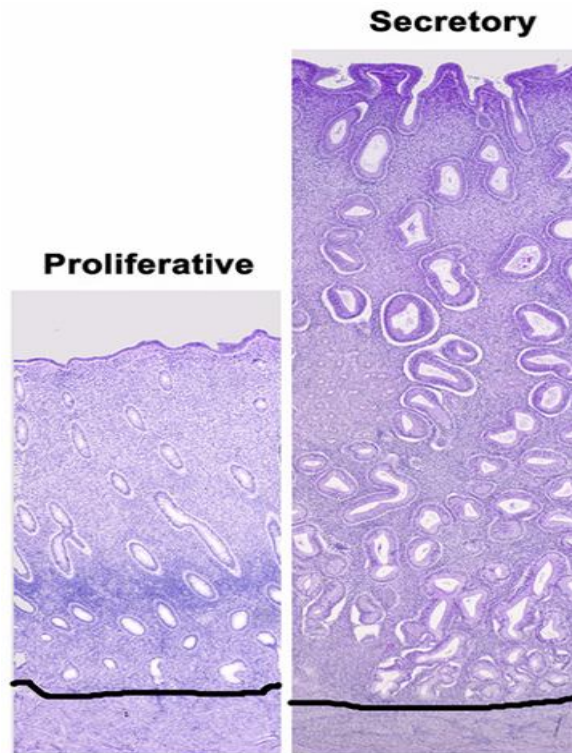
Uterus pelvis içerisine yerleşmiş mesane ile rektum arasında uzanan kalın musküler bir duvara sahip, lümeni müköz membranla örtülü bir organdır. Anatomik olarak fundus, korpus, isthmus, serviks olmak üzere dört bölüme ayrılır. Gebe olmayan bir uterusun duvarı yaklaşık 2,5 cm kalınlıktadır ve üç tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru perimetrium, myometrium ve endometriumdur. Perimetrium bağ doku yapısındadır, bazı alanlarda serozayı oluşturmak üzere mezotel ile örtülüdür. Myometrium birbirine bağlı oblik, longitudinal ve sirküler seyirli düz kas demetlerinden oluşur. Endometrium basit silindirik epitelin de katıldığı özelleşmiş bir mukozadır ve menstrüel siklus ile birlikte değişiklikler gösterir. Endometrium iki tabakadan oluşur. Daha kalın olan yüzeyel tabaka hormonlardan etkilenen ve menstruel siklusla birlikte rejenerasyon olarak dökülen tabakadır. Daha derindeki bazal tabaka hormonal değişikliklerden etkilenmez, menstruasyonda dökülmeden kalarak yüzeyel tabakanın rejenerasyonuna yardım eder.

Bu iki tabakanın kanlanması iki ayrı kaynaktan olur. Uterin arter, serozanın hemen altında uterusu çepeçevre kuşatan 6–10 adet arkuat artere dallanarak kan verir. Arkuat arterlerden ayrılan radial arterler, myometriumun iç tabakasına penetre olarak bazal arterler ve spiral arterler olarak bilinen iki ayrı arter grubunu oluşturur. Kısa ve düz olan bazal arterler bazal tabakayı kanlandırır ve dolaşımın kesintisiz olmasını sağlar. Tersine; kıvrımlı olan spiral arterler bazal tabakayı geçerek uterus bezlerine paralel olacak şekilde uzanarak endometrial yüzeye ulaşırlar. Daha sonra çevrede bulunan yoğun kapiller ağa drene olurlar. Spiral arterlerin distal segmentleri her menstrual siklusta dejenerasyon ve rejenerasyon olur. Menstruasyondan yaklaşık bir gün önce bu arterlerde ortaya çıkan güçlü vazokonstriksiyonlar bu damarlardan beslenen kapillerlerde iskemi ve rüptürlere neden olur. Uterus bezleri nekroze olur; kan, uterus sekresyonları ve doku debrisleri endometriumdan dökülerek vajinadan dışarı atılır.

Menstrual siklus kadın yaşamının reproduktif döneminde gebelik olmadığı durumda her 28 günde bir tekrarlayan bir dizi morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerdir. Endometrium ve ovaryumlar; hipofiz, ovaryum follikülleri ve korpus luteum tarafından üretilen hormonların karşılıklı etkileşimi sonucu siklik değişiklikler

geçirirler. Anatomik ve fizyolojik olarak normal bir kadında üreme yeteneği, siklik uterin kanamaların başladığı menarşla başlar.

Endometriumun histolojisi folliküler faz (proliferatif, östrojenik) ve luteal faz (sekretuar, progestasyonel) faz olmak üzere iki aşamada incelenir.(Şekil 1) Menstruasyondan hemen sonra başlayan folliküler faz ovulasyondan 1–2 gün sonra biter. Bu fazda endometrium rejenere olur. Uterus bezlerinin bazal bölümlerindeki silindirik epitelyum hücrelerinde yüksek oranda mitoz ve stromal bağ dokusu hücrelerinde çoğalma görülür. Uterus bezleri uzar ve sıklaşarak bir düzenlenme içine girerler. Geç folliküler fazda belirgin bir rejenerasyon gözlenir. Endometrium kalınlığı 0,5 mm'den 2–3mm'ye kadar artar. Luteal faz ise ovulasyondan menstrual siklusun 27–28. günlerine kadar sürer. Bu fazda bez epitelyum hücreleri ve mukozal yüzeyde, progesteronun etkisiyle oluşan sekretuar aktivitenin ilk belirtileri görülür. Uterus bezlerinde hipertrofi ve artmış ödem nedeniyle endometrial kalınlık 4 mm veya daha fazla olacak şekilde artar.^{8,19}



Şekil 1. Endometriumun histolojik yapısı

Birçok kadın kişisel menstrüel tecrübelerindeki herhangi bir değişikliği anormal olarak algılamakta ve bu değişiklik için tedavi aramaktadırlar. Tersine bazı kadınlar menstrüel fonksiyonlarındaki belirgin değişiklikleri kabul eder veya görmezden gelir ve bu durum bazen ciddi sağlık problemlerine yol açabilir (örneğin ciddi demir eksikliği anemisi).

Güncel tedaviler enfeksiyon, gebelik ve uterus tümörünün olmadığı durumlarda menstrüel fonksiyon bozukluklarının çoğunluğunun tedavisinde oldukça etkilidir. Tanı veya tedavi amaçlı planlar formüle etmek yararlı olmakla birlikte her bir menstrüel kanama anormalliğini direkt olarak belirli bir nedene bağlayabilmek mümkün değildir. Tedavilerin başarısı normal menstrüel fizyolojinin ve tedavide kullanılan mevcut birçok ajanın etkilerinin tamamen anlaşılmasına bağlıdır.

2.2. NORMAL MENSTRÜEL FİZYOLOJİ

Menstrüasyon; menarştan menopoza, aylık aralıklarla meydana gelen uterus kanamasıyla ilişkili endometriumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Bu iki fizyolojik dönüm noktası arasında bir kadın ortalama 400–500 kez menstrüasyon görür. Menstrüasyon sırasında endometriumun yüzeyel fonksiyonel tabakası dökülür ve rejenerasyon geride kalan sağlam bazal tabakadan meydana gelir. Aylık dökülme ve rejenerasyon süreci hiçbir kalıcı doku hasarı oluşturmadan meydana gelmektedir. Çünkü menstrüasyon sırasında fonksiyonel endometrium korunur ve proliferatiften sekretuar endometriuma dönüşüm sadece hücre deskuamasyonu ve repropoliferasyonu işlemleri ile değil bundan başka birçok organ sistemini gerektiren reproduktif ve endokrinolojik, dinamik ve interaktif işlemlerle kontrol edilir. Bu normal fakat oldukça kompleks siklik süreçteki herhangi bir duraklama, endometrial parçalanmada düzensizliklere ve disfonksiyonel uterin kanamalara (DUK) yol açar.

Endometrial siklus; proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon (menstrüasyonla sonlanır) ve rejenerasyon aşamalarını gösterir. Endometriumun siklik değişiklikleri ovarian östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir. (Şekil 2)

Proliferasyon Fazı

Her siklus başında endometrium ince olup taşıdığı bezler düz ve dar lümenlidir. Her menstrüel periyodun sonuna kadar endometriumun derin tabakası hariç her tarafı

dökülür. Menstrüasyonun başlamasından 5-6 gün önce östradiol, progesteron ve inhibinin plazma seviyelerinde azalma görülür. Bu esnada FSH seviyelerinde yükselme olur ve bu, daha sonra içlerinden birisi dominans kazanacak olan follikül gelişmesini sağlar. Follikül gelişmesi giderek artan östrojen salgısına neden olur, bu da endometriyumun proliferasyonunu sağlar.

Endometriyumun kalınlığı 3-5 kat artar. Bezler ve stromada mitozlar görülür, bezler büklümlü bir hal alır, spiral arterler uzarlar, buna 'Proliferasyon devresi' denir. Bu dönemde servikal mukus da östrojen etkisi ile bol hacimli, sulu ve esnek bir özellik kazanır, çekince iplik gibi esner, kurutulunca eğrelti otu manzarası gösterir. Artan östrojen, FSH salgısını baskılar, ancak östrojen salgısı belli bir düzeye gelince LH salgısını uyarır, 24-36 saat sonra ovulasyon meydana gelir.

Sekresyon Fazı

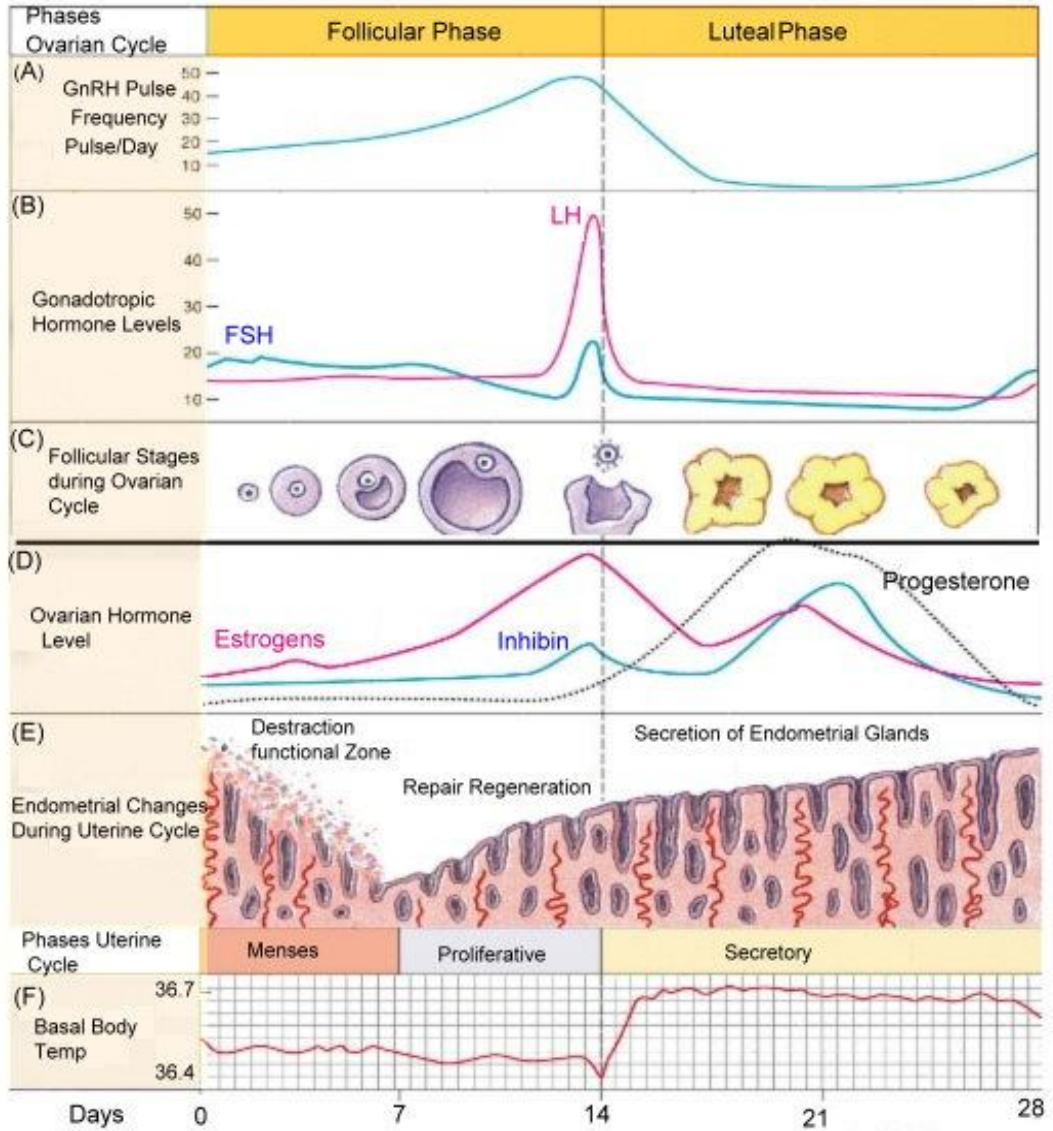
Ovulasyondan sonra korpus luteumdan progesteron ve östrojen salgılanır. Endometriyum bezleri çok daha büklümlü hal alır, glikojen birikir. Luteal evrenin ilerlemesiyle glikojen vakuolleri hücrenin tabanından lümeneye doğru hareket eder, bezler salgılarını artırır. Endometriyum yüksek derecede vaskülarize olur. Bu döneme 'sekresyon fazı' denir. Stroma ödemli olur, spiral arterler daha da uzar. Progesteron servikal mukusa yoğun, esnek olmayan görüntüsünü kazandırır. Geç luteal fazda endometriyum prolaktin üretir fakat fonksiyonu bilinmemektedir. Bir kere lutealiz başlayınca östrojen ve progesteron seviyeleri düşer, LH ve FSH artar, folliküllerin yeni bir grubu gelişir, daha sonra FSH ve LH'nin etkisinin sonucu olarak bir tek dominant follikül matür olur. Midsiklusa yakın follikülden östrojen sekresyonunda bir artış vardır. Bu yükselme GnRH'a LH'nin hassasiyetini artırır ve LH pikini tetikler. Ovulasyon olur, korpus luteum oluşur. Östrojen sekresyonunda azalma vardır, fakat progesteron ve östrojen sonra inhibin B ile birlikte yükselir. Yükselen seviyeler FSH ve LH düzeylerini inhibe eder, lutealiz olur ve yeni bir siklus başlar.

Menstrüasyon Fazı

Döllenme olmazsa progesteron ve östrojenin ani kaybı spiral arterlerde spazmodik kasılmalara sebep olur. Bu kasılmalara prostoglandin ve lökotrien aracılık eder. Kan desteği ortadan kalkarak doku ölümüne sebep olur. Yüzeyel endometriyum hücreleri pıhtılaşmış kan ile birlikte atılır, bu da adet kanamasını meydana getirir.

Endometriumun yüzeyel 2/3'si menstrüasyon sırasında dökülür. Menstrüasyondan 3-4 gün önce korpus luteum gerilemeye başlar, buna luteoliz denir. Bu dönemde endometriumun hormonal desteği çekilir ve endometrium daha ince hale gelir. Endometriumda nekroz odakları oluşur ve bunlar birleşir. İlave olarak spiral arterlerin duvarlarının nekrozu vardır, noktasal kanamalara yol açar, birlikte akarak birleşir ve menstrüel akıntıyı yapar.

Endometrial damarlarda vazospazm görülür, muhtemelen lokal olarak salınan prostaglandin tarafından oluşturulur. Sekretuar endometrium ve menstrüasyon kanında bol miktarda prostaglandin vardır. Prostaglandin F2 alfanın infüzyonları endometrial nekroz ve kanama yapar. Endometrial fonksiyonel bakış açısıyla proliferasyon fazı, menstrüasyondan sonra epitelin restorasyonunu, sekretuar faz ise uterusun fertilize ovumun implantasyonu için hazırlanmasını gösterir. Sekretuar fazın uzunluğu sabit olup 14 gündür, menstrüel siklusun uzunluğunda görülen değişiklikler proliferasyon fazının değişikliğinden kaynaklanır. Fertilizasyon olmazsa endometrium dökülür ve yeni bir siklus başlar. Üreme çağının başında ve sonunda yani perimenarşal ve perimenopozal yıllarda sikluslar daha uzun olmaya meyillidir.



Şekil 2. Normal menstrüel siklus

Menstrüel kan baskın olarak arterialdir, sadece %25'i venöz orjinlidir. Doku pıhtıları, prostaglandinler ve rölatif olarak fazla miktarda endometrial dokudan fibrinolizin kapsar. Fibrinolizin pıhtıyı eritir ve böylece menstrüel kan normal olarak akıntı çok fazla olmadıkça pıhtı içermez.

Menstrüasyonun normal süresi 3–5 gündür, 1–8 gün olabilir, bir menstrüasyonda ortalama kan kaybı 30 ml. - 80 ml. arasındadır, >80 ml anormal kabul edilir.^{8,19}

2.3. MENSTRÜEL SIKLUS BOZUKLUKLARI

Menstrüasyonu kontrol eden sistemlerdeki mevcut değişikliklerin çeşitliliği ve karışıklığından ötürü belirgin bir hastalık olmadığında dahi anormal uterin kanamanın (AUK) meydana gelmesi şaşırtıcı değildir.

Menstrüasyonun üç klinik karakteristiği vardır: menstrüel aralık veya siklus uzunluğu, kanamanın süresi ve kanamanın miktarı. Anormal uterin kanama normal parametrelerin dışındaki kanamaları tanımlar.

- Kanama süresinin 2 günden az veya 7 günden fazla olması.
- Kanama miktarının 30 ml'den az veya 80 ml'den fazla olması (veya subjektif olarak normalden daha fazla miktarda kanama olması).
- Menstrüel aralığın 21 günden az veya 35 günden fazla olması.
- İntermenstrüel kanama veya postkoital lekelenme.

Anormal uterin kanama paternlerini tanımlamak için karışık bir terminoloji geliştirilmiştir. Disfonksiyonel uterin kanama ise klasik olarak, sistemik hastalık veya uterusun anatomik lezyonları ile ilişkisi olmayan anormal uterin kanamaları tanımlar.

Primer nedeninin olmasından ötürü disfonksiyonel uterin kanamaların anovulatuvar kanama gibi düşünülmesi yararlıdır. Bu bir ekartasyon tanısıdır. 21–35 günlük menstrüel aralık normal olarak düşünülmesine rağmen ortalama siklus uzunluğu 28-29 gündür.

Menstrüel aralığın 21 günden kısa olmasına polimenore denir. Menstrüel aralığın 35 günden uzun olmasına oligomenore denir. Amenore 6 ay veya daha uzun süre menstrüasyonun olmamasına denir. Menstrüel aralık aydan aya birkaç gün değişebilir.

Menoraji düzenli aralıklarla meydana gelen aşırı veya uzamış menstrüel kanamaya denir. Teknik olarak her siklusta 80 ml'den fazla kan kaybı ve/veya menstrüel periyodların 7 günden daha uzun sürmesiyle tanımlanır

Hipermenore menorajiye benzerdir, kanama süresi normal olan, düzenli fakat aşırı kanamayı tanımlar.

Menorajinin tersine metroraji düzensiz aralıklarla meydana gelen normal veya azalmış kan kaybını, menometroraji ise düzensiz aralıklarla uzamış ve aşırı kanamayı tanımlar.

İntermenstrüel kanama düzenli menstrüel siklusların arasında meydana gelen kanamaları tanımlar. Premenstrüel lekelenme düzenli mestruasyondan önce gelen hafif kanamayı tanımlar.

Ardışık hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda beklenen siklik kanama dışında menopozal kadınlarda meydana gelen her türlü kanamaya postmenopozal kanama (PMK) denir. ^{12,13,14,15,17}

Tanısal kolaylık açısından anormal uterin kanamalar ovulatuvar ve anovulatuvar(disfonksiyonel) olarak iki alt gruba ayrılır. ⁸⁵

2.3.1. Ovulatuvar Anormal Uterin Kanama Nedenleri

1. Alt ve üst genital traktus enfeksiyonları (Klamidy, Mobilinkus)
2. Gebelik komplikasyonları, ektopik gebelik, abortus, gestasyonel trofoblastik hastalıklar
3. Servikal veya endometrial polip, adenomyozis, myoma uteri, gibi benign patolojiler
4. Malign genital neoplaziler
5. Hematolojik bozukluklar (Trombositopeniler, Von Willebrand hastalığı, Lösemiler)
6. Karaciğer ve böbreği etkileyen sistemik hastalıklar
7. Antikoagulan, analjezik, antienflamatuvar ilaçlar ve seks steroidlerinin uygun olmayan kullanımı
8. Korpus luteum yetmezliği veya korpus luteum persistansı (Halban sendromu)
9. Fonksiyonel over kistleri

2.3.2. Anovulatuvar (Disfonksiyonel) Anormal Uterin Kanama Nedenleri

Bu gruptaki kanamaların özelliği altta yatan organik patoloji veya enfeksiyon olmaksızın görülmesidir. ⁸⁵

Disfonksiyonel uterin kanamanın en önemli nedeni kronik anovulasyondur. Bu nedenle siklusların sıklıkla anovulatuvar olduğu perimenarş ve perimenapozal dönemde daha sık görülür.

Hipertiroidizm, hipotiroidizm, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi ve Polikistik Over Sendromu gibi endokrinopatiler, gonadotropin relasing hormonunun (GnRH) pulsatil salınımını engelleyerek; üreme çağının herhangi bir döneminde anovulatuvar kanamaya neden olabilirler. Anovulasyon sonucu progesteron salgılanmaması ve endometriumun sürekli olarak östrojen etkisi ile proliferen olması sonucunda; endometrium tabakasının beslenmesinin bozulması ve buna bağılı hücre nekrozu kanamanın temel nedenidir. Nekrozun endometriumun her bölgesinde eş zamanlı olmaması, kanamanın süresi ve şiddetinin farklı olmasını açıklamaktadır.

Disfonksiyonel uterin kanama normal ovulasyonu olan hastalarda da görülebilmektedir. Aksel ve Jones disfonksiyonel uterin kanması olan hastaların endometriumlarını histolojik olarak incelediklerinde; %17'sinde normal siklik hormonal fonksiyon ve ovulasyon saptamıştır. Bu grup hastalarda menstruasyonu kontrol eden prostoglandin, endotelin, ya da lizozomal enzim düzeyinde anormallikler mevcuttu. Smith ve arkadaşları metroraji tarzında disfonksiyonel uterin kanamalarda, endometriumda vazodilatör özellikteki PGE-2 artışı tespit edilmiştir.⁸⁶

Disfonksiyonel uterin kanamalar organik olmayan bir etyolojiye bağılı olduğı halde, kanser ya da hiperplazi gibi organik patolojilerle birlikte görülebilir.^{87,95} Özellikle 40 yaş üzeri bayanlarda anormal uterin kanama organik bir nedene bağılı olsa bile endometrial örneklemeyi gerektirir.^{12,95}

2.4.PREMENOPOZAL VE POSTMENOPOZAL KANAMALI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların üçte biri anormal uterin kanama nedeniyle başvurur ve vakaların büyük çoğunluğunu menarş sonrası veya perimenopozdaki kadınlar oluşturmaktadır.^{20,21}

Anormal uterin kanamalı grubun %20'sini adolesan, %50'sini peri ve postmenopozal, %30'unu da reproduktif çağıdaki kadınlar oluşturmaktadır.^{22,23}

Çok sayıda farklı genital ve genital olmayan sistem hastalıkları, sistemik hastalıklar ve ilaçlar anormal uterin kanamaya yol açabilir (Tablo I). Bununla beraber vakaların çoğunluğu gebeliğe, yapısal pelvik patolojilere (örn. myom, polip...vb), anovulasyona ve koagülasyon bozukluklarına bağlıdır.²⁹

Beklenmedik vajinal kanamalı postmenopozal kadınlarda endometrial karsinom, yaklaşık %10 oranında görülen (risk faktörlerine göre oran %1 ile %25 arasında değişir) ve en önemli göz önünde bulundurulması gereken durumdur.²⁴ Bununla beraber bu kadınlardaki en sık kanama nedeni vajinal mukoza ve endometriumdaki atrofidir.²⁵ Erken menopozal yıllarda endometrial hiperplazi, polipler ve submuköz myomlar da sık etyolojilerdir.²⁶

Dünyada özellikle 1950 li yıllardan itibaren gelişmiş ülkelerde görülme sıklığında artış gösteren endometrium kanseri 1970'li yıllardan sonra Batı ülkelerinde yapılan yayınlarda en çok görülen genital sistem kanseri olarak bildirilmiştir. Ayrıca kadın popülasyonunda meme, kolon ve akciğer kanserinden sonra en sık rastlanan kanser olup, kanser ölümlerinin 7. en sık sebebidir. Her yıl ortalama 142000 yeni endometrium kanseri vakası gelişmekte ve bunların 42 000'i ölümlle sonuçlanmaktadır.²⁸

271 postmenopozal kadını içeren bir çalışmada bir yıl boyunca günlük kanama kayıtları, kanama ile ilişkili olabilecek aldıkları tedavileri ve jinekolojik nedenlerle başvuruları postmenopozal kanama insidansını göstermek için değerlendirilmiştir. Menopozda geçen süre ile güçlü ilişkili olarak yaklaşık %11 oranında spontan postmenopozal kanama rapor edilmiştir. Hesaplanmış insidans menopozdan sonraki amenoreyi takip eden ilk 12 ay içerisinde 409/1000 kişi/yıl, menopozdan 3 yıl sonra bu oran 42/1000 kişi/yıla düşmüştür.²⁷

Tablo 1: Anormal Genital Sistem Kanama Nedenleri

Anormal genital sistem kanama nedenleri

Genital sistem hastalıkları	Travma
<i>Uterus</i> Benign durumlar Polip Endometrial hiperplazi Adenomyozis Leiomyomlar Kanser Adenokarsinom Sarkom Enfeksiyon Endometrit Anovulatuvar kanama	Cinsel ilişki Cinsel istismar Yabancı cisim Pelvik travma (örn. motorsiklet kazası) Perine kazaları
<i>Serviks</i> Benign durumlar Polip Ektropion Endometriozis Kanser Invazif kanser Metastatik (uterus, koriokarsinom) Enfeksiyon Servisit	İlaçlar Kontrasepsiyon Oral kontraseptif Bakırlı intrauterin araçlar Depo-provera HRT Antikoagülan Kortikosteroidler Kemoterapi Dilantin Antipsikotik ilaçlar Antibiyotikler(örn. toksik epidermal nekrolizis veya Stevens-Johnson sendromuna bağlı)
<i>Vulva</i> Benign durumlar Skin tag Sebase kist Kondiloma Anjiokeratoma Kanser Enfeksiyon Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Sistemik hastalık Vulvayı ilgilendiren hastalıklar Crohn hastalığı Behçet hastalığı Pemfigoid Pemfigus Erozif liken planus Lenfoma Koagülasyon hastalıkları Von Willebrand hastalığı Trombositopeni Akut lösemi İleri karaciğer hastalığı Tiroid hastalığı Hiperprolaktinemi Polikistik over sendromu Kronik karaciğer hastalığı Cushing sendromu Hormon üreten adrenal ve over tümörleri Böbrek hastalığı Duygusal veya fiziksel stres Sigara içimi
<i>Vajina</i> Benign durumlar Gardner kanalı kistleri Polipler Adenozis (aberran glandüler dokular) Kanser Vajinit/enfeksiyon Bakteriyel vajinozis Cinsel yolla bulaşan hastalıklar Atrofik vajinit	Genital sistemi etkilemeyen hastalıklar Üretrit Mesane kanseri Üriner sistem enfeksiyonları İnflamatuvar barsak hastalıkları Hemoroid
<i>Üst genital sistem hastalıkları</i> Fallopian tüp kanseri Over kanseri Pelvik inflamatuvar hastalık	
Gebelik komplikasyonları	

Goodman A. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. Uptodate 13.1, 2005'den alınmıştır.

2.4.1. Premenopozal ve Postmenopozal Kanamalı Olgularda Temel Tanısal Yaklaşımlar

Vaginal kanamalı hastalarda tanısal yaklaşımda; ayrıntılı anamnez alınmasından başlayarak, tam bir fizik muayene, bimanuel jinekolojik muayene, sitolojik inceleme amaçlı örnek alımı, kolposkopik muayene, servikal ve/veya endometrial biyopsi alınması, hormon değerlerinin tespiti, rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler, radyolojik tetkikler (USG, BT, MR) yapılmalıdır.

2.4.1.1. Anamnez

Hikayedeki önemli bilgiler aşağıdakileri içermelidir:

- Kanama ne zaman başladı?
- Travma gibi kanamaya yol açacak faktörler var mı?
- Kanamanın doğası nasıl (geçici patern, süre, postkoital, miktar)?
- Ağrı, ateş, vajinal koku veya barsak ve mesane fonksiyonlarında değişiklik gibi eşlik eden faktörler var mı?
- Ailede veya kişide kanama bozukluğu var mı?
- Hastanın tıbbi hikayesi var mı (özellikle karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı veya splenomegali) ve herhangi bir tıbbi tedavi alıyor mu?
- Cinsel ilişkisi var mı?
- Yeme bozukluğu, aşırı egzersiz, kronik hastalık veya stresle ilişkili kilo değişikliği var mı?

Bu soruların cevapları, klinisyenin anormal uterin kanamanın kategorilerinden birine yönlenmesine yardımcı olacaktır: gebelik; neoplazm; travma; enfeksiyon; endokrinopati; tedavi ilişkili; veya kanama diatezi.

2.4.1.2. Fizik Muayene

İç ve dış kadın genital sistem anatomisinin dikkatlice fizik muayenesi çok önemlidir. Pelvik muayene yapılmadan tanı konamaz ve tedavi planı yapılamaz. Değerlendirme kanama odağının saptanmasına (vulva, vagen, serviks, uterus, mesane, rektum), herhangi bir şüpheli lezyona dikkat edilmesine (örn. tümör, yabancı cisim, laserasyon, ülserasyon) ve uterusun boyutunun, konturunun ve hassasiyetinin değerlendirilmesine odaklanmalıdır. Ek olarak, genel fizik muayenede sistemik hastalık

işaretleri aranmalıdır, örneğin ekimoz, büyümüş tiroid bezi veya hiperandrojenizm belirtileri (kılınma, sivilce, klitoromegali veya erkek tipi kellik). Akantozis nigrikans sıklıkla anovulasyon ve insülin direnci olan kadınlarda görülür.

2.4.1.3. Laboratuvar İnceleme

Özellikle intermenstrüel veya anovulatuvar kanama şeklinde anormal uterin kanaması olan bütün üreme çağındaki kadınlarda gebelik testi (serumda veya idrarda) yapılarak gebelik ekarte edilmelidir. Bu cinsel aktiviteyi inkar eden adölesanlar ve kontrasepsiyon (tüp ligasyonu öyküsü olanlar dahil) kullanan kadınlarda da geçerlidir. Ultrasonografi (USG) gebe kadınlarda mevcut kanama nedenlerinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Servikal ve üst uterin kanamanın ayırımının zor olduğu anormal kanamaların değerlendirilmesinin bir parçası olarak tüm kadınlardan servikal sitoloji alınmalıdır. Servikal sitoloji normal bile olsa gözle görülen her lezyondan biyopsi alınmalıdır. Servikal kanserin ortalama yaşı 52.2'dir. Olgular 35-39 ve 60-64 yaşlarında tepe yapan bimodal dağılıma sahiptir.³⁰ Yakın zamanda gebe kalmış kadınlarda trofoblastik hastalık ekarte edilmelidir. Bu yüzden sensitif beta insan korionik gonadotropin (bHCG) testi yapılmalıdır. Ek testlerin yapılması hastanın yaşı, fizik muayene ve hikayeden elde edilen bilgilerle bu testlerin sonuçlarının birleştirilmesine bağlıdır. Gonadotropin seviyeleri yararlı değildir.

Ek laboratuvar çalışmaları şunlardır:

- Anemi ve trombositopeninin saptanması için tam kan sayımı (CBC)
- Mukokutanöz kanama, menstrüasyonun başlangıcından beri menoraji, ailede koagulopatisi olan kadınlarda özellikle adölesanlarda parsiel tromboplastin zamanı (PTT), protrombin zamanı (PT) veya bazı vakalarda faktör VIII ve von Willebrand faktör bakılmalıdır.³¹
- Hipotiroidizmin ekarte edilmesi için serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) konsantrasyonu bakılmalıdır.³² Hipertiroidizm genellikle aşırı kanama ile ilişkili olmamasına rağmen hipomenore, oligomenore ve amenoreye yol açar.
- Oligomenore ve galaktoresi olan kadınlarda prolaktin seviyesi ölçülmelidir.
- Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı semptom ve işaretleri olan kadınlarda karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalıdır.

2.5. ENDOMETRİAL DEĞERLENDİRME

Hikayenin, fizik muayenenin, laboratuvar çalışmalarının ve yaşın değerlendirilmesine rağmen kanama açıklanamıyorsa yapısal hastalıkların ekarte edilmesi için endometriumun değerlendirilmesi gereklidir. Endometriumun değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler

Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	
Sitolojik değerlendirme	Endoskopik değerlendirme
Servikovajinal papanicolaou smear	Histeroskopi
Endometrial lavaj	Operatif histeroskopi
Endometrial fırça	
Histolojik değerlendirme	Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme
Dilatasyon ve fraksiyone küretaj	USG (Transabdominal veya Transvajinal)
Endometrial biopsi yöntemleri	Salin infüzyon sonografi
<i>Novak küret</i>	Bilgisayarlı tomografi
<i>Vabra aspiratör</i>	Manyetik rezonans
<i>Tis U tuzağı</i>	
<i>Pipelle</i>	

2.5.1. Endometrial Örneklem Endikasyonları

1. Postmenopozal kanama
2. Perimenapozal anormal uterin kanama
3. Servikal smearda patolojik yapıda endometrial hücre bulunması ya da postmenopozal dönemde endometrial hücrelerin görülmesi
4. Postmenopozal dönemde histerektomi dışındaki vaginal operasyonlardan önce
5. Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan hastalarda anormal kanamalar
6. Endometrium kanseri için risk taşıyan hastalarda 30 yaş ve üstü anormal uterin kanamalar
7. İnfertil hastalarda luteal fazın değerlendirilmesi
8. Adjuvan hormonal terapi alan hastalarda anormal uterin kanamalar.^{12,87}

2.5.2. Endometrial Örnekleme Kontrendikasyonları

Özellik gösteren hastalarda endometrial örnekleme işlemi ertelenmeli ve elektif şartlar sağlandıktan sonra gerçekleştirilmelidir. Ayaktan endometrial örnekleme şu durumlarda kontrendikedir.¹²

1. Gebelik
2. Pelvik enflamatuvar hastalık
3. Kanama diyatezleri
4. Ciddi servikal stenoz
5. Aşırı anksiyete

Endometrial patolojilerin tanısında kullanılacak bir yöntemin bazı özelliklere sahip olması gerekir.^{12,87}

- Uygulanması kolay ve hasta tarafında tolere edilebilir olmalı
- Ucuz olmalı
- Hasta ve hekim için zaman kaybettirici olmamalı
- Elde edilen materyal histolojik tanı koyduracak düzeyde yeterli olmalı
- Perimenapozal ve postmenapozal hastalarda endoservikal kanal dar olabileceği için ince olmalı, kaviteye sokulabilmeli
- Prekanseroz ve kanseroz lezyonlar için yüksek spesifite gösterebilmeli

2.5.3. Sitolojik Değerlendirme

Endometrial sitoloji için fırçalama, yıkama veya endometrial kaviteden aspirasyon uygulamaları yapılmaktadır. Bunlar özel bir ekipman ve sitolojik değerlendirme ustalığı gerektirdiği için, endometrium karsinomunun tanısında çok tercih edilen yöntemler olmamaktadırlar. Milojkovic ve arkadaşları geç menopozda kanama şikayeti ile başvuran hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada endometrial fırçalama, pap smear ve D&C'yi karşılaştırmışlar ve endometrial fırça yöntemi ile elde ettikleri örneklemin güvenilirliğini yeterli olarak bulamadıklarını belirtmişlerdir.³³ Wu ve arkadaşları ise endometrial fırça yönteminin poliklinik hastalarında sensitivitesinin %100 spesifitesinin ise %96 olduğunu göstermişler ve bu yöntemin oldukça geçerli olduğunu söylemişlerdir.³⁴

Klemi ve arkadaşları 1042 semptomatik hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada bu yöntemin tanısal yeterliliğinin %92,3 ve %97,8 arasında değiştiğini göstermişler ve sitoloji normal olsa dahi postmenopozal kadında kanama devam ediyorsa küretajın endike olduğunu belirtmişlerdir.³⁵

Vuopala ve arkadaşları 'jet wash' 'vabra küretaj' ve 'pistolet aspirasyon' yöntemleriyle örneklem alınabilme oranlarını sırasıyla %57,2, %76,1 ve %83,1 olarak bildirmişlerdir. Hasta kabulü, tanısal güvenilirlik ve tatminkâr olmayan örneklemin düşük insidansı açısından en kabul edilebilir metodun 'pistolet aspirasyon' olduğunu belirtmişlerdir.³⁶

Henderson ve arkadaşları 1975 yılında yayınladıkları bir çalışmada intrauterin jet washing cihazıyla elde edilen materyalin konvansiyonel küretaj ile elde edilen örneklemden daha güvenilir sonuçlar verdiğini belirten çalışmasını yayınladılar da bu çalışmacıları yıllar içinde başka çalışmacılar desteklememişlerdir.³⁷

Endometrial hücreler hormonal olarak değiştikleri için birkaç tip endometrial hücre bilinmektedir. Görünümleri, siklus gününe, menopoz durumuna, tespit durumlarına, örneklere, boyama yöntemlerine ve en önemlisi orjinlerine bağlı olarak değişir.

Proliferatif endometriumda smear hücrelidir. Sınırları belirgin, dar stoplazmalı, tek sıralı bal peteği şeklinde tabakalar halinde düzenlenmiş hücreler görülür. Hücreler büyüklük ve şekil bakımından düzenli olan yuvarlak oval nükleuslar, bazen küçük kromosenterleri olan ince granüler kromatin yapısına sahiptirler.

Sekretuar endometriumda smear hücrelidir. Geniş stoplazmalı, bazen vakualizasyon içeren, sınırları belirgin hücrelerden oluşan bal peteği şeklinde tabakalar görülür. Nükleusları büyüklük ve şekil bakımından düzenli olan yuvarlak veya oval şekildedir. Bazen küçük kromosenterleri olan ince granüler kromatin yapısına sahiptirler.

İnaktif (postmenopozal) endometriumda smearlar aktif endometriumda olduğundan daha az hücresel komponent içerirler. Hücreler proliferasyon ve sekresyon fazında görülenlerden küçüktürler. Soluk stoplazmalı, birbirinden ayrı duran hücrelerin düzenli boyut ve şekilde, yuvarlak veya oval çok az kromatin yapısı gösteren nükleusları vardır.^{103,104,105}

Eksojen progesteron tedavisinde ve oral kontraseptif alan hastaların endometrium örneklerinde atrofi bulguları ve stromal desidual değişiklikler görülebilir. Aria-Stella reaksiyonu değişiklikleri nadiren tanımlanabilir. Örneklemede inflamatuvar hücrelerin bulunması endometrial enfeksiyonu belirtmediğinden akut ve kronik endometritin sitolojik tanısı zordur. Eğer doku parçalarının stromasında plazma hücreleri görülürse kronik endometrit tanısı konulabilir. Bununla beraber plazma hücreleri çok muhtemelen endoservikal kanaldan kaynaklandıklarından hücresel örneklemede serbest olarak görünmeleri kronik endometrit hakkında bilgi vermez. Endometrial polip teşhisi doku parçaları elde edilmedikçe zordur.^{103,104,105}

Endometrial sitolojik yöntemlerin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Anestezi ve servikal dilatasyon gerektirmez.
2. Perforasyon riskleri çok azdır.
3. Kanama ve enfeksiyon riski azdır.
4. Uygulama ve sonuç alma zamanı kısa, basit, düşük maliyetli yöntemlerdir.
5. Muayenehane koşullarında uygulanabilir.
6. Perimenopozal kadınlarda elde edilen materyalin yeterliliği küretajla eşdeğer olmasına karşın; postmenopozal kadınlarda küretaja oranla daha iyi örnekleme imkanı sağlar.
7. Sitolojik olarak maligniteyi saptamadaki başarı oranı %95, prekürsör lezyonlardaki başarı oranı ise %80 lere ulaşmaktadır. Anında fiksasyon özelliği nedeni ile hücrelerin detayları daha iyi incelenmekte, laboratuvarında sitolojik yöntemlerin hazırlanması, okunması ve işlemlerin yapılması daha kısa sürede olmakta ve daha düşük maliyetle uygulanmaktadır.^{107,108,109}

Endometrial sitolojik yöntemlerin dezavantajları ise şöyledir:

1. Endometriumun derininde bulunan malign ya da premalign lezyonları görüntülemeyebilir.
2. Bazen normal endometrial hücrelerle, hiperplazik hücreleri ayırtetmesi zor olabilir.
3. Tecrübeli sitopatolog tarafından değerlendirilmelidir.^{107,108,109}

2.5.3.1. Endometrial Sitolojik Tanı Yöntemleri

Tablo 3: Endometrial Sitolojik Tanı Yöntemleri

<i>ENDOSCANN</i>	<i>ISAACS CELL SAMPLER</i>
<i>GRAVLEE-JET WASHER</i>	<i>GYNECANN</i>
<i>ENDOPAP</i>	<i>Mİ MARK R-HELİKS</i>
<i>ENDOSEACH</i>	<i>MİKROKÜRETAJ</i>
<i>ENDOCYTE</i>	<i>ENDOBRUSH</i>

ENDOSCANN

23.5 cm uzunluğunda, 3mm çapında, esnek, disposable bir alettir. Distal uç kavitede ikiye ayrılır. 360° döndürülerek örnek alınır. Servikal dilatasyon ve traksiyona gerek kalmaz. İnfertilite olgularında endometrial günlendirmede, postmenopozal kanaması olan hastalarda, endometrial kanser yönünden riskli hastalarda yararlıdır. Hiperplazi için tanı oranı %90'dır. Endometrium kanseri için sensitivitesi %100, spesifitesi %90'dır. ^{110,111}

GRAVLEE-JET WASHER

5 mm çapında endometriumu yıkama tekniğine dayanan bir alettir. Dilatasyon gerektirmesi ve atrofik endometriumlarda doku kaybına yol açması nedeniyle pek kullanılmaz. Olguların %57'sinde yeterli materyal sağlanır. ¹⁰⁸

ENDOPAP

15 cm uzunluğunda, 1cm genişliğinde, tek parça plastik bir alettir. %96 oranda yeterli materyal sağlanır. Hiperplazi için tanı oranı %31-46 ve sensitivitesi %58'dir. Endometrium kanseri için sensitivitesi %90, spesifitesi %84'dür ve endometrium kanseri olanlarda %96 oranında anormal sitoloji saptanır. ^{112, 113}

ENDOSEARCH

Analjezi gerektirmeyen bir örnekleme yöntemidir.%98 oranda yeterli materyal sağlanır. Endometrium kanseri için doğru tanı oranı %80, hiperplazi için %60'dır. ¹¹⁴

ENDOCYTE

16 cm uzunluğunda, 3.2 mm çapında, şeffaf polipropilen kılıf içinde ucu V harfi şeklinde materyal toplayan, 21,6 cm uzunluğunda hareket edebilen mandrenden oluşur. Hem endometrial hem de endoservikal örnek almak mümkündür. Olguların %8'inde yetersiz materyal sağlanır. Endometrium kanserinde doğru tanı değeri %92-100'dür. ¹¹⁵

ISAACS CELL SAMPLER

24 cm uzunluğunda, 1.9 mm çapında, bir kanül ile bunun ucundaki 10 cc'lik plastik bir enjektörden oluşur. %85-92 oranında yeterli materyal sağlanır. Hiperplazi için doğru tanı oranı %33-78, endometrium kanseri için ise %100'dür. Endometrium kanserinin ayırt edilmesinde birinci basamak tanı yöntemi olarak kullanılabilir. ¹¹⁶

GYNECANN

Bir kanülü olan, aspirasyon esasına dayanan disposable plastik bir emme aletidir. %84 oranında yeterli materyal sağlanır. Hastaların %89'u ağrı hissetmez, kolay tolere ederler. Hormonal terapi ve histerektomi öncesinde ve endometrial kanser yönünden riskli olan hastalarda tarama testi olarak kullanılmaktadır. ¹¹⁷

Mİ MARK R-HELİKS

Plastik bir sap kısmı ve buna bağlı plastik spiral bir uçtan oluşur. %96 oranında yeterli materyal sağlanır. Hiperplazi için çok başarılı değildir, ancak endometrium kanserinde doğru tanı değeri %91-100'dür. ¹¹⁸

MİKROKÜRETAJ

20 cm uzunluğunda, disposable, hastaya az rahatsızlık veren plastik bir kürettir ve emici bir şırıngası vardır. %91 oranında yeterli, %8 oranında yetersiz materyal elde edilir. ¹¹⁹

ENDOBRUSH

20 cm uzunluğunda, 0.3 cm dış çapında, disposable, esnek plastikten yapılmıştır. Plastik kanül içerisinde ileri geri hareket ettirilebilen ve ucunda sitolojik örnek almaya yarayan fırça olan bir alettir. Ucuz, kolay uygulanabilen komplikasyonu olmayan, hasta tarafından iyi tolere edilebilen bir endometrial örnekleme aletidir. Muayenehane koşullarında kolayca uygulanabilir olması, basit, ağrısız, hızlı ve güvenli bir metod olması avantajlı yönleridir. Endobrush'ın üzerindeki yumuşak koruyucu kalkan; endoservikal kanalda oluşabilecek bir travmayı ve fırçanın endoservikal veya vaginal hücre materyali ile kontamine olmasını önler.

Endometriumun birleşmiş sitohistolojik değerlendirilmesi, peri ve postmenopozal kanaması olan hastaların etiyolojik tanısında ve hormon replasman tedavisindeki hastaların takibinde oldukça tatminkâr sonuçlar verir.

Endometrium kanseri için doğru tanı değeri %96 olmakla birlikte bu oran hiperplazi için %70'dir.¹²⁰

2.5.4.Histolojik değerlendirme

2.5.4.1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)

D&C 'yi ilk kez 1843 yılında Recaimer kullanıma sokmuştur. Günümüzde halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. D&C endometrial örnekleme için en sık kullanılan yöntem olmuştur.^{5,38}

Larson ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial biyopsi ile D&C' yi endometrial kanseri saptama güçlerine göre karşılaştırmışlar ve D&C' nin kanseri tanımakta daha üstün olduğunu göstermişlerdir. D&C ile hastalığın son evre tahmini de daha iyi yapılmaktadır.³⁹ Fakat D&C' nin yalancı negatiflik oranı endometrial kanser tanısı için %2–6 kadar yüksek olabilmektedir.^{5,38,40,41,42} Negatif histolojiye rağmen kanaması devam eden postmenopozal kadınlarda tekrarlayan değerlendirmeler ve şüphenin sürekli devam etmesi gerekmektedir. Tanı değeri %90'larda olmakla birlikte yeterli materyal elde etme olasılığı % 77-94'lerdedir. Histeroskopiyle birlikte uygulandığında tanı değeri artar.¹¹⁸

Dilatasyon ve fraksiyone küretaj kesin sonuçlar vermeye birlikte hastaların %50-60'ında uterin kaviteye girmekte problem yaşanmaktadır. Servikal stenozun daha önce

uygulanmış radyoterapiye bağılı olduğu durumlarda, sklerozan atrofide, ileri derecede yaşlı, daha önce pek çok defa manüplasyon yapılmış olanlarda eş zamanlı USG yapılarak yanlış kaviteye girilmesine engel olunup perforasyon engellenebilir.⁴³

Birçok kadına ofis şartlarında D&C uygulanmaktadır. Servikal stenozlu kadınlarda, çok yaşlılarda ve yüksek riskli kardiyovasküler sistem ve pulmoner hastalığı olanlarda bu prosedürün ameliyathane şartlarında yapılması gerekebilmektedir.

*D&C'nin Endike Olduğu Özel Durumlar*¹²

- Endometrial biyopsi sonucu negatif gelmesine rağmen, kanamanın devam ettiği postmenopozal hastalarda
- Servikal stenozdan dolayı biyopsi yapılamayan anormal uterin kanamalı hastalar
- İnatçı kanaması ve büyük uterusu olan hastalarda adenomyozis ve submuköz myomu ayırmak ve uygun tedaviyi belirlemek
- 15 haftadan büyük inkomplet abortus olguları

D&C, hekimin muayene ve olası anatomik varyasyonları tespit yeteneği, tanı ve komplikasyonlar açısından büyük öneme sahiptir. Riskleri en aza indirmek için D&C'nin bazı kuralları mevcuttur.

Bu kurallar şöyle özetlenebilir:

1. D&C öncesi hastanın mesanesi boş olmalıdır. Böylelikle bimanuel muayenede uterus ve adneksleri değerlendirmek kolay olur.
2. Özellikle retrovert uteruslarda tenekulum ile serviksin tutulması aksın düzelmesine yardımcı olarak; hem dilatasyonu kolaylaştırır hem de perforasyon riskini azaltır.
3. Küretaj öncesi histerometri yapılarak uterin kavitenin boyutlarının ve kavsinin saptanması, perforasyon riskini azaltır.
4. D&C için 8-10 mm dilatasyon yeterlidir. En uygun dilatör seçilmelidir.
5. Uterin kavite sistematik olarak kürete edilmelidir. Tüm duvarları özellikle kornual bölgenin kürete edildiğinden emin olunmalıdır.
6. Tüm perimenapozal ve postmenapozal hastalara fraksiyone küretaj uygulanmalıdır.

7. Servikal kanal, dilatasyon ve endometrial küretajdan önce kürete edilmelidir.

*D&C komplikasyonları*¹⁹

- Uterin perforasyon
- Enfeksiyon
- Servikal laserasyon, servikal stenoz veya yetmezlik
- Servikal dilatasyonda malign hücrelerin myometriuma taşınması
- İntrauterin adhezyon
- Kanama
- Anestezi komplikasyonları

2.5.4.2. Endometrial Biyopsi ve Biyopsi Yöntemleri

Ofis endometrial biyopsi, endometrial patolojiyi histolojik olarak değerlendirmek için oldukça yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Ofis ya da klinikte endometrial örnekleri elde etmek için kullanılacak birçok cihaz mevcuttur. Seçim hastanın yaşı, klinisyenin deneyimi ve stenoz gibi anatomik pozisyonlar ve hastanın psikolojisi ile yakından ilişkilidir. Ofis endometrial biyopsi sıklıkla çeşitli aspirasyon cihazları kullanılarak yapılmaktadır. (Tablo 4)^{49,50}

Tablo 4: Endometrial Biyopsi Yöntemleri

NOVAK KÜRET	VAKUTAJ
KARMAN KANÜL	ACCURATE
PIPELLE (ENDOMETRIAL SUCTION KÜRET)	EXPLORA
VABRA ASPİRATÖR (TİS-U TRAP)	Z-SAMPLER

NOVAK KÜRET

Dış çapı 4.2 mm, iç çapı 3.2 mm, 25 cm boyunda paslanmaz çelikten yapılmış bir endometrial biyopsi aracıdır. Geleneksel Novak Küret standart endometrial örneklem için kullanılan bir araç olup endometrial karsinomu saptamak için kullanılmaktadır. Meeks ve arkadaşları bu aracın tenekulum kullanılmadan da endometrial örneklem

alınması için kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Kullanımdaki konforsuzluğundan dolayı kaviteden örneklem alması sınırlıdır. İlk basamak tanısal teknik olarak kullanılmamaktadır.⁴⁸

KARMAN KANÜL

Değişik çaplarda, distal ucunda iki adet delik olan fleksibl plastik bir aspirasyon kanülü ve negatif basınç oluşturan plastik bir enjektörden oluşur. Uygun örnek almak için endometrium içerisinde sirküler, ileri geri hareket ettirilir. %92 oranında yeterli materyal sağlanır. D&C ile aynı tanısal doğruluktadır. Daha çok gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan alettir.¹²¹

PIPELLE (ENDOMETRIAL SUCTION KÜRET)

Pipelle ise (Unimar Wilton Connecticut) daha yumuşak daha esnek endometrial suction küretidir. Pipelle, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen ve yeterli örnek alan bir alettir. Serviksin traksiyonu için tenekulum kullanımından sonra genellikle dilatasyona ihtiyaç olmadan örneklem alınabilmektedir.

Sardo ve arkadaşları klasik Pipelle aletini geliştirerek vagina içine ek bir alet yerleştirmeden “no touch biopsy at no touch hysteroscopy” tanımını ile “H pipelle” adını verdikleri yeni bir alet tariflemişlerdir.⁴⁴

Stoval ve arkadaşları bilinen endometrial kanserli hastalarda Pipelin %97,5 sensitivitesi olduğunu göstermişlerdir.⁴⁵ Guido ve arkadaşları ise endometrial alanın %5’inden daha azını kaplayan tümörlerde ve poliplerde daha az sensitif olduğunu göstermişlerdir.⁴⁶

Tanrıverdi ve arkadaşları ise Pipelle ile elde edilen sonuçları D&C sonuçları ile karşılaştırmış ve Pipelle ile ancak %79 oranında yeterli bir örneklem alabildiklerini göstermişlerdir. Bu çalışmalara göre Pipelle sadece endometrial kanser yönünden minimal risk taşıyan gruplardan örneklem alınması için kullanılmalıdır.⁴⁷

VABRA ASPİRATÖR (TİS-U TRAP)

Vabra Aspiratör (Berkeley medures, Berkeley, California) ve tis-U-Trap (Milex products, Chicago, Illinois) gibi araçlar genellikle 3–4 mm çapında plastik ya da rijit metal kanüllü, vakum kaynağına bağlanabilen aspirasyon cihazlarıdır. Endometrial örnekleme sirküler, ileri geri hareketle yapılır. Histerektomi materyalleriyle

karşılaştırıldığında endometrial patolojiyi tespit etmedeki doğruluk oranı %90'nın üzerindedir.¹²²

VAKUTAJ

Değişik kalınlıklarda yarı esnek kanül ve negatif basınç oluşturan cam bir enjektörden oluşur.¹²³

ACCURATE

Distal ucunda ve tüm yanlarında keskin uçlar içeren plastik bir alettir. Dış kabı geriye çekince küret ortaya çıkar. Oldukça ağırlı bir yöntemdir ve yetersiz doku oranı %30'dur.¹²³

EXPLORA

Enjektörü dışında Pipelle'ye benzer bir alettir. Endometrial örnekleme sonuçları da Pipelle ile birbirine benzerdir.¹²³

Z-SAMPLER

Pipelle'ye benzer başka bir örnekleme yöntemidir. Diagnostik doğruluk ve örnekleme yeterliliği Novak küret ile benzerdir.¹²³

Son yıllarda birçok farklı araç tanımlanmaya başlamıştır. Klinisyen kullanacağı aracı oldukça yakından tanımalı ve tercihini ona göre yapmalıdır. Daha sonra elde edilen sonuçları da izlemek zorundadır. Herhangi bir araca tam olarak güvenmekten kaçınılmalıdır. Negatif biyopsiye rağmen devam eden semptomatik kanamalar olduğu vakit tekrar değerlendirme ve izleme devam etme, tanı yetmezliklerini önlemek için önemli bir yaklaşımdır.

Endometrial örnekleme anormal uterin kanama için tanısal çalışmaların başlıca dayanağı sayılmaktadır. Bu işlem için az sayıdaki kontraendikasyonlar arasında servikal stenoz, enfeksiyon ve gebelik yer almaktadır. Endometrial örnek yalnız hastanın hormonal durumu ilgili fikir vermekle kalmaz aynı zamanda premalign veya malign bir hastalık varlığı ihtimalini elimine etmek için de önemlidir.⁴⁹

Endometrial biyopsi adolesan dönemde nadiren gereklidir.⁵⁰ Postmenopazal hastalarda ise HRT verilmeden önce endometrial biyopsi yapmak tercih edilir. Bununla beraber siklik östrojen ve progestoren alan hastalarda progestoren alımının 11. günü kanama meydana geldiyse endometrial biyopsi gereksizdir.⁵¹ Tamoksifen meme kanserinin adjuvan terapisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve meme üzerine antiöstrojenik, endometrium üzerine ise östrojenik etkileri olan bir 'Selektif Östrojen Reseptör Modülatörüdür'. Endometriumda neoplastik değişiklikler meydana getirme potansiyeli vardır. Bu ilacı alan hastalardaki herhangi bir anormal uterin kanamada endometrial biyopsi yapılmalıdır.⁵² Eğer bir hastanın servikal pap-smearında anormal endometrial hücreler varsa negatif endometrial biyopsi tatmin edici değildir ve endometrial kavitenin daha ileri değerlendirilmesi yapılmalıdır.⁴⁹

2.5.5. Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme

2.5.5.1. Transvaginal USG (TvUSG)

Jinekoloji ve obstetriğe 1950'lerde giren ultrasonografi, teknik açıdan giderek mükemmelleşerek, günümüzde uzmanlık dalımızın en önemli tanısal araçlarından biri olarak yerini almıştır.^{4,18} Ultrasonografi tek tanısal yöntem olarak güvenilmemeli, ancak şüphe edilen patolojinin varlığını veya yokluğunu onaylayacak fizik muayeneye yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmelidir.^{4,53,54,55}

TvUSG ve transabdominal ultrasonografi (TAS)'nin kesin tanı koymaya yardımcı yöntemler olduğu gösterilmiştir. Anormal pelvik bulguların büyüklük, yer ve yapısı yönünden (kistik, solid veya mikst kitle) objektif değerlendirmesinde etkin bir tekniktir.^{56,57}

Pelvik yapıların görüntüsüne, mümkün olduğunca detaylı olarak ulaşabilmek için, her iki ultrasonografik yaklaşımın da avantaj ve dezavantajı vardır.⁵³

Transabdominal USG ile pelvik organların daha panoramik görüntüsü elde edilebilir. Ancak vaginal probun sağladığı anatomik detaylar gösterilemez. Transabdominal yöntemde akustik bir pencere elde edilmesi ve barsakların yukarı doğru itilebilmesi için mesanenin dolu olması gerekir. Mesanenin dolmasını beklemek oldukça zaman alır ve yöntemin süresini uzatır. Ayrıca dolu bir mesane hastaya rahatsızlık verir.^{53,56}

TvUSG ise, vaginal yolla kullanılabilen yüksek frekanslı (5-7.5 MHz) problarla pelvik organ ve dokuları incelemeye yarayan, tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilen endosonografik tekniktir.⁵⁸ TvUSG literatürde vaginal ultrasonografi, vaginosonografi, endovaginal sonografi gibi değişik isimlerle anılmaktadır.^{59,60}

TvUSG 1984'te tanımlanmasından bu yana kadın pelvisinin incelenmesinde yaygın kullanım alanı bulmuş ve transvaginal yaklaşım günümüzde pelvik sonografinin vazgeçilmez bir yöntemi olmuştur.⁶¹

Vagen içindeki probun, uterus ve overlere yakınlığı ile daha fazla detaylı bilgi elde edilebilmektedir. TvUSG'nin tek bir dezavantajı transduser hareketlerinin introitustaki vagen sınırları ile engellenmesidir. Vagen apeksinden 6–8 cm'den daha uzakta olan yapılar vaginal prob sınırları dışında kalabilir ayrıca hekim serbest elini kullanarak karın ön duvarından palpasyonla vaginal yoldan da proba baskı yaparak uterus, overler veya herhangi bir pelvik yapının mobilitesini anlayabilir. Böylece organların proba yakınlığı artırılmış olur.^{4,53,61} Kadın pelvisi benzer akustik özellikleri olan değişik organlar içerir. Transabdominal USG kullanıldığında probun pelvik doku ve organlara uzaklığı nedeniyle yüksek frekanslı probaların kullanılmasını engeller. Dokular arası ayrımı yapabilmek için daha yakından kullanılabilen, yüksek frekanslı (5-7.5MHz) probalar gerekir. Bu probalar ile rezolasyon diye tarif edilen iki nokta ayrımının daha iyi yapılması mümkün olmaktadır. Transvaginal ultrasonografideki probun dokulara yakınlığı, yüksek frekanslı probaların kullanılabilmesine imkan vermiştir. TvUSG ile 0.5-1.5 mm arasında rezolasyon sağlanmıştır. .^{18,61,62}

Transabdominal USG hastanın obezitesi, aşırı dolu-gergin mesane, barsak gazları, retrovert uterus, kalsifiye miyomlu uterus ve yalancı pelvik kitle yansıması sebebi ile incelemelerde her zaman yeterli olamamaktadır. Bu nedenlerle TvUSG, transabdominal USG'ye avantajlar sağlar. Ayrıca hastaların %16-60'ında ek bilgiler sağlanması ve görüntü kalitesinin transabdominal USG'ye göre %22–87 oranında daha iyi olmasıyla avantaj sağlar.^{56,61}

Büyük pelvik kitlelerde ise kitlenin probun alanının dışına taşması nedeniyle TvUSG yetersiz kalır.^{56,61}

Hastaya yapılacak işlem önceden ayrıntılı şekilde anlatılıp, kendisinin katkısının olması için cesaretlendirip mesanesinin boşaltılması istenir. Jinekolojik muayenede olduğu gibi hemşire yardımıyla hasta litotomi pozisyonunda jinekolojik masaya

hazırlanır. Kullanılan vaginal prob üzerine ses geçirgenliğine engel olmayacak jel sürülür. Vagenle teması engellemek için proba bir kılıf takılır (örneğin bir latex kondom, latex eldiven parmağı). Ardından prob kılıfının üzerine bir kayganlaştırıcı (lumbrikan) sürülerek probun kolay uygulanması sağlanır. Prob vagene yerleştirildikten sonra pelvis içerisindeki yapılar, sagittal, koronal ve transvers planda sistematik şekilde taranır. Ultrasonografi kayıtları tıbbi dökümantasyonun önemli bir parçası olarak kabul gördüğünden uygun şekilde kaydedilmeli ve saklanmalıdır. ^{53,57,59,60, 61,62,63}

2.5.5.1.1. Transvaginal Ultrasonografi ile İncelenen Organ ve Yapılar

Ultrasonografi tanıya yardımcı bir yöntemdir; kesin tanı ultrasonografi ile konulamaz. Tüm klinik faktörler değerlendirilip bunlara göre tedavi yönlendirilmelidir. ⁵³

Uterus

Sistemik bir tarama ile endometrium, myometrium, vasküler yapılar ve ligamentlerin çeşitli patolojileri incelenebilir. İlk adım önde mesaneyi, arkada rektosigmoidi tanımlamaktır. Uterusun pozisyonu, mesane veya rektosigmoidin distansiyonuna, uterus içerisindeki veya dışındaki kitlelere bağlı olarak değişir. ^{4,61,62,64}

Serviks Uteri

Eksternal ve internal os, servikal kanal, servikal myomlar, servikal gebelikler ve nabothi kistleri görüntülenebilir. Servikal yetmezlik riski olan gebelerin takibinde transvaginal ultrasonografinin faydalı olduğu ortaya konmuştur. Servikste hipoekojen veya hiperekojen bölgeler ile birlikte düzensiz sınırların olması serviks karsinomunu gösterebilir. ^{61,62,65}

Uterin damarlar

Transvaginal ultrasonografi ile hipogastrik damarlar, uterin damarlar gösterilebilir. Ayrıca gebe ve gebe olmayan uterus kan akım hızları Doppler sistemi ile ölçülebilir. ^{62,65,69}

Korpus Uteri

Reproduktif dönemdeki kadınlarda normal korpus uteri longitudinal kesitte, armut şeklinde, 5-7 cm uzunluğunda görülür. Endometrium düşük dansiteli ekosu ile santral

bir çizgi şeklinde korpusun ortasında görüntülenebilir. Uterusun büyüklüğünde, şeklinde veya ekojenitesindeki herhangi bir değişiklik kolayca gösterilebilir. Ayrıca 5 mm'ye kadar küçük çaptaki uterin fibroidler veya bunların submuköz, intramural, subseröz yerleşimleri ayrıntıları ile gösterilebilir. Uterus myomlarının gelişimleri ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ile tıbbi tedaviye cevaplarını izlemek mümkündür. Diğer yandan myomdaki hyalin dejenerasyon, yağlı dejenerasyon, kalsifikasyon ve hemorajik nekroz gibi değişiklikler de görüntülenebilir.^{61,65}

Farklı yapıda 2 ayrı endometrial çizgi; uterus dubleks, bikornis, septus, arkuatus gibi konjenital anomalileri düşündürür. Uterus kavitelesinin eksenleri arasındaki açı 70 derecenin altında ise uterus septus, 105 derecenin üzerinde ise bikornial uterus tanısı konur. Şüphelenilen bir uterus anomalisini değerlendirmek için en iyi faz sekretuar fazdır. Çünkü hiperekojenik endometrium kavite veya kavitelesinin şeklini çok güzel belirler.

Uterin anomalilerde histerosalpingografi (HSG) ile tanısall doğruluk %55 iken transvaginal sonografi ile %90'a yükselir.^{4,61,65}

İntrauterin araçların lokalizasyonu, yer değiştirmeleri, uterus perforasyonu, varsa beraberindeki gebelik kesesi ile ilişkisi gibi komplikasyonlar transvaginal ultrason ile kolayca görüntülenebilir.^{58,62,65}

Uterusa yapılacak dilatasyon ve küretaj (D&C) gibi cerrahi girişimlerde komplikasyon sebebi olan uterus pozisyon değişiklikleri, eski uterin skarlar, Ashermann sendromuna bağlı yapışıklıklar da transvaginal ultrason ile gösterilebilir.^{4,61}

İntrauterin gebeliklerin tanısı transvaginal ultrason ile transabdominal ultrasona göre 1-2 hafta daha erken konabilir. Gebeliğin 4-5. haftasında transvaginal ultrasonografi ile görülen gestasyonel kese gebeliğin ilk kesin belirtisidir.⁶⁶

Ektopik gebeliklerin %5-28 kadarında yolk sac veya kardiyak aktivite ya da her ikisi birden tespit edilebilir. Böyle gebeliklerin %41-83'ün de cul-de-sac' ta serbest sıvı görülür. Transvaginal ultrasonografi ektopik gebelikte de erken tanı yöntemlerinden biridir.^{67,68}

Ovulasyon indüksiyonu ile tedavi edilen infertil hastalarda çoğul gebelik beklenen bir komplikasyondur. Bunların follikül takip ve tedavisinin yanında selektif embriyo redüksiyonunda transvaginal ultrasonografinin işlemi kolaylaştıracağı gösterilmiştir.^{61,66}

Gestasyonel trofoblastik hastalık, trofoblastik dokunun proliferasyonu ile karakterizedir. Benign (mol hidatiform) veya malign (koryokarsinoma) olabilir. Mol hidatiform insidansı 1000–2000 gebelikte 1 iken, daha önce mol hidatiform öyküsü olanlarda rekürrens riski 10 kat fazladır. Mol hidatiform, TvUSG ile son adet tarihine göre 6. hafta gibi çok erken dönemde tanınabilir. Teka lutein kistleri bu hastaların %20-50'si kadarında görülür. Molar gebeliğin boşaltılmasını takiben kistler 2–4 ay içinde kaybolur.⁶⁸

Endometrium

İki endometrial yüzeyin karşı karşıya geldiği bölge sonografik olarak ince, eksojenik bir çizgi olarak görülür ve tüm menstruel siklus boyunca izlenir. Menstruel siklusun dönemine veya eksojen hormon kullanımına bağlı olarak endometriumun kalınlığı ve görünümü değişir. Endometriumun kalınlık ölçümü uterusun uzun eksenine boyunca ve ön arka doğrultuda yapılmalıdır. Uterin kavitede sıvı varsa ölçüm sırasında sıvı kalınlığı ölçüme dahil edilmemelidir. Tüm bu görüntüler hastanın hormonal durumu hakkında bilgi verir. Bu yöntem infertil hastaların tedavisinde de yardımcı olur. Transvaginal ultrasonografide postmenopozal endometrium kalınlığı ince lineer bir ekodan (single line, pencil line) fazla değildir. Bu eko yapısına sahip endometriumda postmenopozal kanama nedeni atrofik endometriumdur. Bu hastaların jinekolojik muayenesinde uterus hacmi oldukça küçüktür.^{53,61,65}

Transvaginal ultrasonografinin kullanıma girmesi ve endometriumun uzun süre incelenebilmesi ile endometrial, subendometrial ve myometrial peristaltizm gösterilmiştir.⁶⁰

Overler

Transvaginal ultrasonografi ile overlerin yeri, mobilitesi ve yapısı hakkında bilgi edinebildiği gibi, kistik veya solid büyümeleri görüntülenebilir. Overdeki folliküler büyümenin ultrasonografik ölçümünün, serum östradiol ve Luteinizan Hormon (LH) artışı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak ovulasyon indüksiyonu yapılan infertil hastalarda folliküler büyümenin gelişimi izlenebilir ve ovulasyon zamanı tayin

edilebilir. İnvitro fertilizasyon (IVF)'da ovulasyon indüksiyonu ile gelişimi sağlanan oositler transvaginal ultrasonografi ile aspire edilmektedir. Transvaginal ultrasonografinin gelişimi ile diğer yardımla üreme tekniklerinde de ilerlemeler kaydedilmiştir.^{4,61,62}

Mesane, üretra

Ultrasonografi mesanede ekstresek veya intrensek patolojik kitlelerin varlığını saptamak amacıyla kullanılabilir. Üretra ve mesane sagittal ve koronal düzlemin ön kısmında gösterilebilir. Mesanenin üst kısmının transvers kesitte incelenmesinde mesane yuvarlak görünür. Mesanenin kalınlığı, polip veya taş varlığı sonolusent idrar sayesinde kolaylıkla tanınır. Ultrasonografi postvoiding rezidüel idrar miktarının tahmininde ve inkontinansı olan kadında üreto-vezikal birleşimin mobilitesinin tahmininde de kullanılabilir.⁶³

2.5.5.2. Salin infüzyon sonografisi

Sonohisterografi (SHG), histerosonografi veya salin infüzyon sonohisterografi (SIS) adıyla da bilinir. SIS endometrial kavitenin steril serum fizyolojik ile distansiyonu sağlanarak ultrason eşliğinde görüntülenmesidir. Amaç normal ve anormal uterus oluşumlarını saptamak ve endometrium hakkında detaylı bilgi edinmektir.

2.5.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Fibroidlerin veya adenomyozisin varlığının saptanmasında bazen ultrasonografi tanımlayıcı olmaz. Bu vakalarda MRG yardımcı olur. Noninvaziv bir yöntemdir ve güvenli olarak bu tip pelvik patolojileri lokalize eder ve boyutlarını saptar.^{70,71}

2.5.5.4 Endoskopik yöntemler

Histeroskopi servikal kanaldan uterin kaviteye ulaştırılan histeroskop ile intrauterin tanısal tedavi edici işlemlerin yapılabildiği endoskopik bir girişimdir.

2.6. ANORMAL UTERİN KANAMADA AYIRICI TANI

Genital bölgede saptanan anormal kanama genellikle uterin kaynaklı olarak düşünülse de alt genital sistemi (vulva, perianal bölge, vajina ve serviks) veya üst genital sistemi (uterus da dahil fallop tüpleri ve overler) içine alan birçok anatomik bölgeden kaynaklanabilir. Ek olarak kanamanın kaynağı üretra, mesane ve barsak gibi jinekolojik olmayan bir bölge olabilir. Postmenopozal kanamadaki ayırıcı tanılar çeşitli anovulasyon nedenleriyle ilişkili olmadığından premenopozal kanamadan daha azdır. 41 yaşından 91 yaşına kadar 1138 (351 HRT kullanan hastayı içeren) postmenopozal kanamalı kadının geniş serisinde histopatoloji tipleri ve sıklığı; %59 atrofi, %12 polip, %10 endometrial kanser, %9.8 endometrial hiperplazi, %7 hormonal etki, %1'den az servikal kanser ve %2 diğerleri (hidrometra, piyometra, hematometra) olarak bulunmuştur.²⁴

Postmenopozal erken meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi başlamadan önce endometrial kavitenin değerlendirildiği iki geniş çalışmada asemptomatik kadınlar arasında %17–18 oranında endometrial anormallik saptanmıştır.^{72,73}

Ek olarak

- 44 ile 80 yaşları arasındaki 268 jinekolojik olarak asemptomatik kadını içeren bir seride histereskopi/biyopsi yapıldığında %82 normal endometrial kavite, %46 inaktif endometrium, %7 benign polip, %6 sekretuar endometrium, %3 proliferatif endometrium, %1 atipik hiperplazi ve <%1 fibroid bulunmuştur.⁷⁴

- Benzer 510 hasta içeren ikinci seride transvaginal USG yapılmış, anormal USG bulgusu olan hastalara (endometrial kalınlık 5 mm ve üzerinde ise) ofis histeroskopi ve endometrial biyopsi yapılmıştır. İki tanesi atipik hiperplazi içeren 85 (%17) tane endometrial polip saptanmıştır.⁷⁴

2.6.1. Kanser

Endometrium karsinomu kadın genital yollarının en sık rastlanan kötü huylu tümürüdür. Endometrium kanseri, meme, barsak ve akciğer kanserinin ardından kadınlarda dördüncü en sık rastlanan kanser olup kanser ölümlerinin yedinci en sık sebebidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %2,3'ünde endometrium kanseri gelişecektir.⁷⁵ Hastaların %70'i 50 yaş üzerindedir, sadece %5'i

40 yaşın altındadır. En sık 55–65 yaş arasında görülürken pik yaşı 61'dir.⁷ Ortaya çıkan ilk semptom %90 oranında intermenstruel veya postmenopozal vaginal kanamalardır. Histopatolojik olarak doğrulanan endometrium kanseri hastalarının sadece %67'sinde servikal yolla arka fornikse dökülen hücrelerde atipi (eksfoliyatif sitoloji) pozitif (+) bulunmuştur. Tanısı konulmuş endometrium kanserlerinin %60-90'ı endometrial biyopsi veya smear ile tanınmıştır. Postmenopozal kanama ile gelen hastaların ancak %20'sinde genital malignensi tespit edilmiştir.^{4,53,59,61,76,77,78}

Endometrium kanserinde yaşam süresi tümörün grade'i ile birlikte stage'inin de artması ile hızla azalır. Myometriuma infiltrasyon fazla ise hızlı ilerleme gösterir. Bu, tümörün erken tanısının önemini daha da arttırmaktadır. Endometrium kanserinin erken tanısında transvaginal USG ile endometrial kalınlığın değerlendirilmesi uyarıcı bir yaklaşımdır.^{61,76,79}

Uterus sarkomları tüm uterus kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Bu kanserler endometrial stromadan (endometrial stromal sarkom) veya myometriumdaki köken alırlar, benign leiomyom gibi hissedilir ve görünürler; tanı histerektomiye gerektirir. Leiomyosarkomu olan kadınlar genellikle menoraji, postmenopozal kanama veya hızla büyüyen myomla prezente olurlar.¹⁹

Nadir olmakla beraber fallop tüp veya over kanserlerinde anormal uterin kanama olabilir. Vulvar kanserler hariç servikal ve vajinal kanser tipik olarak vaginal kanama ile prezente olur.¹⁹

2.6.2. Polipler

Perimenopoz ve erken postmenopoz dönem kanamalarının sık nedenleri olan polipler etyolojisi bilinmeyen benign endometrial tümörlerdir. Vakaların çoğunda endometriumun bazal tabakasından kaynaklanır. Probe küretaj sırasında bol materyal gelebilir veya sapı ile total olarak çıkartılabilir. Postmenopozal kadınların %10'unda endometrium kanseri ile birlikte olabilir.⁶

2.6.3. Leiomyoma uteri

Uterus myomları, myometriumdaki düz kas liflerinin uni veya multinoduler benign proliferasyondur. 35 yaş ve üzerindeki kadınların % 20-25'inde, 50 yaşındaki kadınların %40'unda myom olduğu düşünülürse, uterusun en sık görülen benign tümörü denilebilir. Lokalizasyonuna göre intramural, subseröz ve submuköz olabilir. Myomlar

genellikle asemptomatik olmasına karşın ilk ve en sık semptomu menoraji tarzında vaginal kanamadır. Bunlar arasında da en sık submuköz myomlar kanama nedenidir.⁸⁰

2.6.4. Adenomyozis

Adenomyozis benign endometrial glandların myometrial duvara infiltre olduğu uterusun benign histolojik bulgusudur. Klasik belirtileri hipermenore veya menoraji tarzında kanamalar, dismenore ve giderek büyüyen hassas uterustur. USG ve MRG tanıda yardımcıdır ama kesin tanı histerektomi mataryalinin histolojik incelemesiyle doğrulanır.⁸¹

2.6.5. Endometrial ve Vaginal Atrofi

Hipoöstrojenizme bağlı atrofi özellikle travma sonrasında kanamaya meyilli ince yüzeye yol açar.

2.6.7. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, endometrial stroma ve bezlerin, fizyolojik durumun abartılı şekli ile karsinoma in situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler.⁸²

2.6.8. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Östrojen replasman tedavisi alan birçok postmenopozal kadında vajinal kanama görülür. Sıklık kullanılan rejime bağlıdır. Endometrial biyopsi veya transvaginal USG ile endometrial değerlendirme gereklidir.

2.6.9. Enfeksiyon

İntrauterin enfeksiyon, postmenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla altta yatan malignensi ile ilişkilidir. Servikal stenoz olduğunda kan uterus içinde birikir ve enfekte olur.

2.6.10. Komşu organ hastalıkları

Divertikülit gibi komşu organların inflamasyonları da bazen üst genital sistemde benzer inflamasyona yol açar. Rüptüre sigmoid divertikül uterusu fistülize olur ve uterin

kanama, akıntı ve endometrit ile kendini gösterebilir. Kalın barsak (örn. İnflamatuvar barsak hastalıkları, hemoroid), mesane (örn. kanser veya üriner sistem enfeksiyonları) ve üretra hastalıkları (örn. üretrit) yanlışlıkla genital sistem olarak düşünülen kanamalara yol açarlar. Belirgin genital sistem etyolojisi olmayan kanamalı kadınlarda bu hastalıklar düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Özellikle osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda travmadan sonra genital kanama varsa kırığı ekarte etmek için düz grafi çekilmelidir.

2.6.11. Antikoagölan tedavi

Antikoagölan tedavi menorajiye yol açabilir.

2.6.12. Post- radyasyon tedavi

Vajinal kanama radyasyon tedavisinin geç etkisi olabilir. Yaşlanmayla vasküler daralma, tıkaçıcı end arterit ve arterioskleroz radyasyona maruz kalmış dokuların devaskülarizasyonuna yol açar. Doku nekrozu, organ perforasyonuna, dokuların dökülmesine ve kanamaya neden olur. Hemorajik sistit ve proktit belirgin kan kaybına yol açabilir. Vajinal cuff nekrozu kontrol edilemeyen kanama ve ağrıya neden olur.⁸³

4. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında başvuran premenopozal ve postmenopozal vaginal kanama yakınması olan 200 hasta ile yapıldı.

33 yaşın üzerinde ve anormal uterin kanama yakınmasıyla polikliniğimize başvuran premenopozal 111 hasta ve yine 39 yaş üzerinde en az bir yıldır menstrüasyon kanaması olmayıp, vaginal kanama şikayeti ile gelen postmenopozal 89 hasta bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındıktan sonra çalışma kapsamına alındı.

Tüm olguların detaylı jinekolojik öyküleri alındı, sistemik fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Alt ya da üst genital sistem enfeksiyon bulguları olan, serumda ya da idrarda gebelik testi pozitif olan, oral kontraseptif ya da hormon replasman tedavisi alan, meme kanseri nedeni ile opere olmuş ve tamoksifen kullanan, sistemik hastalığı bulunan ve rahim içi araç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma kapsamına alınan 200 hastanın yaşları 33 ile 85 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması $50,04 \pm 10,39$ idi.

Araştırma kapsamındaki tüm hastalara rutin pelvik muayene yapıldıktan sonra endometrial fazdan bağımsız olarak transvaginal ultrasonografi ile değerlendirildi.

Transvaginal ultrasonografi incelemesi Siemens Sonoline Sienna serisi, yüksek rezolusyona sahip, 6.5 MHz mikrokonveks transvaginal problu bir ultrasonografi cihazıyla yapıldı. Transvaginal ultrasonografi hasta idrarını yaptıktan sonra mesanesi boşken dorsal litotomi pozisyonunda yapıldı. Probun ucuna jel sürülerek latex kondom yerleştirildi. Kayganlığı sağlayıp tahrişe bağlı rahatsızlığı en aza indirmek amacıyla kondom üzerine de jel sürüldü. Prob vaginaya yerleştirilerek serviks, servikal kanal, endometrial kavitenin konturları, overler koronal ve sagittal kesitler alınarak değerlendirildi.

Normal endometrium ve uterin kavite uterusun ortasında sınırları belirgin olarak myometriumdaki ayrılmış, homojen ve hiperekoik çizgi olarak kabul edildi. Herhangi bir devamsızlık, endometrial çizgide deformasyon, santral eko yoğun çizginin yokluğu, sınırları belirgin olan ve olmayan değişik eko ve yoğunluktaki herhangi bir yapı anormal olarak kabul edildi. Kavitede bulunan myom, polip gibi anormallikler

kaydedildi. Endometrial polipler düzgün sınırlı, değişik boyut ve şekillerde oldukça homojen yapıya sahip ekojenik kitleler olarak değerlendirildi. Endometrial kalınlık longitudinal planda dondurulmuş ultrasonografi görüntüsünde bir taraf endometriumun dış sınırından diğerinin dış sınırına ve en kalın alan ölçülerek saptandı. Myometrium incelendi, her iki over patolojiler yönünden değerlendirildi.

Olgularımız endometrial kalınlıklarına göre, 5 mm ve altında, 6–10 mm, 11-15 mm, 16-20 mm ve 20 mm üstü olmak üzere beş gruba ayrıldı.

Transvaginal ultrasonografi sonrasında tüm hastalara dorsal litotomi pozisyonunda, vaginaya spekulum takılarak serviks izlendi. Vagen ve serviks antiseptik solusyon povidon-iodin ile temizlendikten sonra endometrial sitolojik örnekleme yapıldı. Bu işlem için Gynobrush^R isimli endobrush benzeri ancak kılıfı olmayan bir endoservikal fırça kullanıldı. Kılıf için ise rahim içi araç kılıfı kullanıldı. Fırça serviksten geçirilip endometrial kaviteye ulaşıncaya kılıfı geri çekildi ve endometrial kavite içerisinde döndürülerek endometrial doku örneği alındı ve tekrar kılıf içerisine yerleştirilerek serviksten geri çekildi. Bu sayede endoservikal hücreler ile kontaminasyon engellenmeye çalışıldı. Bu endometrial yayma fırçalarının ucuna hiç dokunulmaksızın daha yukarı bir seviyeden makas ile kesilerek sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile çalışılması için etiketli SurePathTM numune toplama kabı içine konuldu.

Ardından serviks üst dudağı tenekulum ile tutulduktan sonra serviks saat 5 ve 7 hizasından paraservikal blokaj yapıldı. Servikal os 5 numaralı Hegar bujiye kadar dilate edildi ve Karman kanül ile tüm endometrial kavite kürete edildi. Alınan materyal %10'luk formalin içine konularak ve etiketlenerek, SurePathTM numune toplama kabı ile birlikte Patoloji Anabilim Dalına gönderildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların endometrial sitoloji ve endometrial biyopsi materyalleri aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Sitopatolojik değerlendirmede aşağıdaki tabloda özetlenen kriterler kullanıldı. Ancak atrofik, sekretuar ve proliferatif olarak tanımlanan olgular malignite negatif; atipisiz hiperplazi olarak tanımlanan olgular kategorize edilemeyen; atipili hiperplazi olarak tanımlanan olgular malignite şüpheli ve karsinom olarak tanımlanan olgular ise malignite pozitif olarak adlandırıldı.

Tablo 5:Likit Bazlı Sitoloji Tanı Kriterleri ¹²⁷

	Endometrial Hücreler					Stromal Hücreler	Zemin
	Epitelyal Hücreler						
	Miktar	Şekil	Polarite	Sitoplazma	Nükleus		
Proliferatif	Bol	Üç boyutlu silindirik kümeler	Korunmuş	Dar	İzomorfik, iyi granüler kromatin, nükleolus küçük ya da yok	İğsi şekilli	Temiz
Sekretuar	Bol	Üç boyutlu silindirik kümeler veya iki boyutlu plaklar	Korunmuş	Geniş	İzomorfik, dağınık kromatin, nükleolus küçük ya da yok	Epiteloid	Orta derecede inflamatuvar hücreler
Atrofik	Az	Küçük üç boyutlu kümeler	Korunmuş	Dar	Küçük, izomorfik, dens kromatin, nükleolus küçük ya da yok	Bol miktarda iğsi şekilli	Temiz, multinükleuslu histiositler
Atipisiz Hiperplazi	Bol	Geniş üç boyutlu kümeler ve uniform hücre kalabalıklar	Bozulmuş	Dar	İzomorfik, iyi granüler kromatin, nükleolus küçük ya da yok	İğsi şekilli	Orta derecede inflamatuvar hücreler
Atipili Hiperplazi	Bol	Geniş üç boyutlu kümeler ve multiform hücre kalabalıklar	Bozulmuş	Gözlenebilir	Pleomorfik, granüler kromatin, belirgin nükleolus	Az, iğsi şekilli	Orta derecede inflamatuvar hücreler
Karsinom	Bol	Farklı boyutlarda endometrial kümeler ve hücre kalabalıklar, hücre kohezyon kayıpları	Bozulmuş	Gözlenebilir	Pleomorfik, kalın granüler kromatin, nükleolus var ve/veya makronükleoluslar	Az, iğsi şekilli	Bol miktarda inflamatuvar hücreler

3.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, Excel 2000 for Windows ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası genel karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve iki grup arasındaki farklılığın tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran toplam 200 hasta ile yapılmıştır. Bu hastaların 111'i (%55,5) premenopozal, 89'u (%44,5) postmenopozal dönemdedi.

Tablo 6: Menopoz durumuna göre hasta sayılarının dağılımı

Menopoz Durumu	Hasta sayısı	%
Premenopoz	111	55,5
Postmenopoz	89	44,5
Toplam	200	100,0

Hastaların yaşları 33 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama değeri $50,04 \pm 10,39$ 'dur.

Premenopozal hastalar 33 ile 53 yaşları arasında olup, ortalaması $43,22 \pm 4,50$ postmenopozal hastalar 39–85 yaşları arasında olup, ortalaması $58,55 \pm 9,32$ 'dir.

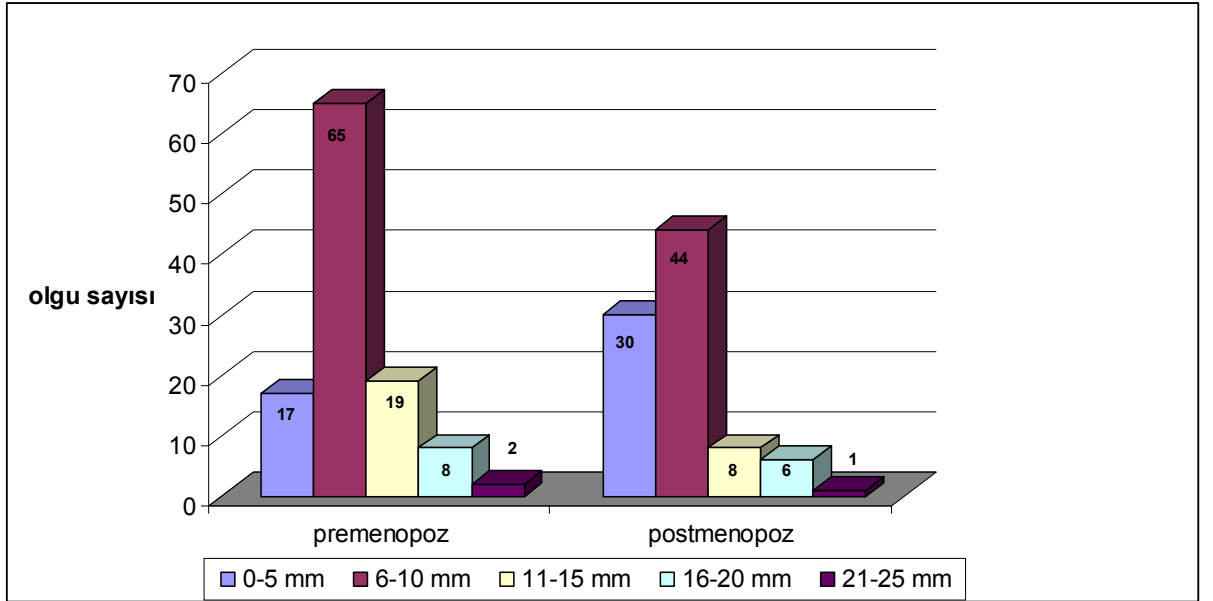
Hastalar transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlıklarına göre 5 farklı grupta değerlendirildi. Premenopozal olguların endometrial kalınlıklarına göre dağılımları incelendiğinde en büyük grubu 65 olgu ile (%58,6) 6-10 mm endometrial kalınlığa sahip, postmenopozal olgularda da ise en büyük grubu 44 olguyla (%49,50) 6-10 mm kalınlığa sahip olanların oluşturduğu görülmektedir.

Tablo 7: Olguların menopoz durumuna göre, milimetre cinsinden endometrium kalınlıklarına göre dağılım sayı ve yüzdeleri

	Endometrium kalınlığı					TOPLAM
	0-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	16-20 mm	21-25 mm	
	n(%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)
Premenopoz	17(%15,30)	65(%58,60)	19(%17,10)	8(%7,20)	2(%1,80)	111(%100)
Postmenopoz	30(%33,80)	44(%49,50)	8(%8,90)	6(%6,70)	1(%1,10)	89 (%100)
TOPLAM	47(%23,50)	109(%54,50)	27(%13,50)	14(%7,00)	3(%1,50)	200(%100)

χ^2 : 16.282; p :0,003** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Grafik 1: Grupların endometrium kalınlığına göre dağılımı



Endometrial kalınlıklara göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görölmektedir ($p<0.01$).

Premenopozal ve postmenopozal kadınların biyopsi materyallerinin histopatolojik sonuçları ve transvaginal ultrasonografi ile ölçölen endometrial kalınlık değerleri arasındaki ilişki Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 8: Premenopozal olguların biyopsi tanıları ve endometrial kalınlıklara göre dağılımları

Menapoz Durumu	Biyopsi Tanısı	0-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	16-20 mm	21-25 mm	TOPLAM
Premenopoz	Non-diagnostik	3	13	2	-	1	19
	Proliferatif endometrium	6	11	1	-	-	18
	Sekretuar endometrium	2	15	4	-	-	21
	Endometrial polip	-	9	7	3	-	19
	Atrofik endometrium	2	1	1	-	-	4
	Menstrüel endometrium + Endometrial polip	2	-	-	-	-	2
	Proliferatif endometrium + Endometrial polip	-	1	-	-	-	1
	Sekretuar endometrium + Endometrial polip	-	-	-	2	-	2
	Kronik endometrit	-	3	-	-	-	3
	Disordered proliferatif end	-	2	3	-	-	5
	Basit atipisiz endometrial hiperplazi	-	5	1	-	-	6
	Erken sekretuar end	-	-	-	-	1	1
	Kronik endometrit+ Proliferatif endometrium	1	3	-	-	-	4
	Mixt müllerian tümör	-	1	-	-	-	1
	Fokal hiperplazi	1	1	-	-	-	2
Toplam		17	65	19	8	2	111

Tablo 9: Postmenopozal olguların biyopsi tanıları ve endometrial kalınlıklara göre dağılımları

Menapoz Durumu	Biyopsi Tanısı	0-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	16-20 mm	21-25 mm	TOPLAM
Postmenopoz	Non-diagnostik	23	23	3	-	-	49
	Proliferatif endometrium	-	-	2	-	-	2
	Endometrial polip	1	12	1	-	1	15
	Atrofik endometrium	3	5	-	-	-	8
	Proliferatif endometrium + Endometrial polip	1	-	-	-	-	1
	Kronik endometrit	1	1	-	-	-	2
	Kronik endometrit + Endometrial polip	-	1	-	-	-	1
	Endometrioid adeno ca.	-	-	2	2	-	4
	Leiomyosarkom	1	-	-	-	-	1
	Basit atipisiz endometrial hiperplazi	-	1	-	2	-	3
	Kronik endometrit + Proliferatif endometrium	-	1	-	-	-	1
	Kompleks atipili endometrial hiperplazi	-	-	-	1	-	1
	Yüksek gradeli mixt epitelyal tümör	-	-	-	1	-	1
	Toplam		30	44	8	6	1

Tablo 10: Histolojik tanılarına göre endometrial kalınlıkların ortalama değerleri

Histolojik Tanı	Endometrial Kalınlık Ort ± SD
Non-diagnostik	5.93±2.98
Proliferatif Endometrium	8.00±3.92
Sekretuar endometrium	9.43±3.67
Atrofik Endometrium	6.25±1.89
Endometrial polip	11.73±4.66
Kronik Endometrit	8.00±2.82
Basit atipisiz Endometrial Hiperplazi	12.66±5.50
Kompleks atipili endometrial hiperplazi	18±0.00
Endometrium adenokanseri	17.00±3.55
Yüksek gradeli mikst epitelyal tümör	19.00±0.00

KW: Kruskal Wallis Test **p<0.01 ileri düzeyde anlamlı
* p<0.05 anlamlı

Fizyolojik durumlarda (proliferatif, sekretuar, menstrüel, atrofik endometrium) ortalama endometrium kalınlığı $8,02\pm 3,67$ mm olarak saptandı. Malignite ve kompleks atipili endometrial hiperplazi dışında patolojik lezyonlarda (endometrial polip, kronik endometrit, basit atipisiz endometrial hiperplazi) ortalama endometrium kalınlığı $10,34\pm 4,79$ mm olarak saptandı. Endometrial adenokarsinom için ortalama endometrium kalınlığı $17,0\pm 3,55$ mm olarak saptandı. Bu üç grup birbirleriyle karşılaştırıldığında endometrial kalınlık açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

Basit atipisiz endometrial hiperplazi görülen olguların ortalama endometrium kalınlıkları atrofik, proliferatif ve yetersiz endometrium görülen olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p:0.010$; $p:0.037$; $p:0.024$; $p<0.05$).

Kompleks atipili endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olan olguların endometrial kalınlıkları ise atrofik, proliferatif, yetersiz, sekretuar endometrium, endometrial polip ve basit atipisiz endometrial hiperplazi grubu olgularının endometrial kalınlıklarından anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

Diğer grupların endometrial kalınlıkları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

Karman kanül ile alınan endometrial biyopsi materyallerinin histopatolojik tanılarına göre dağılımı incelendiğinde premenopozal gruptaki olguların en büyük kısmını %17,1 (n=19) non-diagnostik, %16,2 (n=18) proliferatif endometrium, %18,2 (n=21) sekretuar endometrium, %17,1 (n=19) endometrial polip oluşturmaktadır. Bu dört olgu grubu tüm premenopozal histopatolojik tanılarının % 68,6'sını oluşturmaktadır ve diğer premenopozal histopatolojik tanılar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Tablo 11: Premenopozal hastaların biyopsi tanılarınun dağılımları

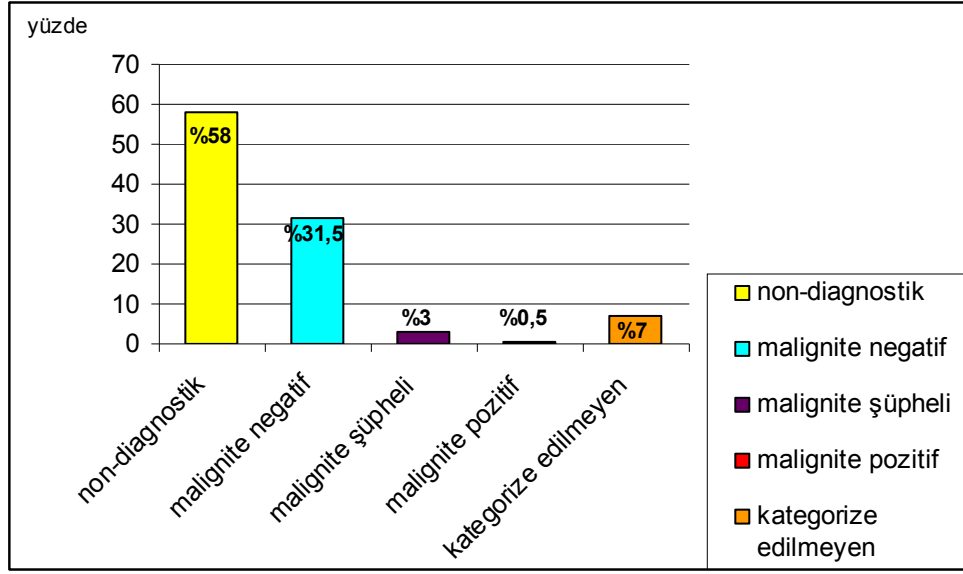
Menapoz durumu	Tanı	Hasta sayısı	%
Premenopoz	Non-diagnostik	19	17,1
	Proliferatif endometrium	18	16,2
	Sekretuar endometrium	21	18,9
	Endometrial polip	19	17,1
	Atrofik endometrium	4	3,6
	Menstrüel endometrium + Endometrial polip	2	1,8
	Proliferatif endometrium + Endometrial polip	1	,9
	Sekretuar endometrium + Endometrial polip	2	1,8
	Kronik endometrit	3	2,7
	Disordered proliferatif end	5	4,5
	Basit atipisiz endometrial hiperplazi	6	5,4
	Erken proliferatif endometrium	2	1,8
	Erken sekretuar end	1	,9
	Kronik endometrit+ Proliferatif endometrium	4	3,6
	Geç sekretuar end	1	,9
	Mixt müllerian tümör	1	,9
	Fokal hiperplazi	2	1,8
	Toplam	111	100,0

Postmenopozal gruptaki olguların en büyük kısmını ise %55,1 (n=49) non-diagnostik, %16,9 (n=15) endometrial polip ve %9 (n=8) atrofik endometrium oluşturmaktadır. Bu üç olgu grubu tüm postmenopozal histopatolojik tanıların %81'ini oluşturmaktadır ve aynı zamanda diğer tanıları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.05).

Tablo 12: Postmenopozal hastaların biyopsi tanılarının dağılımları

Menapoz durumu	Tanı	Hasta sayısı	%
Postmenopoz	Non-diagnostik	49	55,1
	Proliferatif endometrium	2	2,2
	Endometrial polip	15	16,9
	Atrofik endometrium	8	9,0
	Proliferatif endometrium + Endometrial polip	1	1,1
	Kronik endometrit	2	2,2
	Kronik endometrit + Endometrial polip	1	1,1
	Endometrioid adeno ca.	4	4,5
	Leiomyosarkom	1	1,1
	Basit atipisiz endometrial hiperplazi	3	3,4
	Kronik endometrit + Proliferatif endometrium	1	1,1
	Kompleks endometrial hiperplazi	1	1,1
	Yüksek gradeli mixt epitelyal tümör	1	1,1
	Toplam	89	100,0

Endometrial fırça ile alınan ve likit bazlı sitolojik işleme tabi tutulan endometrial örneklerin tanıları; %58 (n=116) non-diagnostik, %31,5 (n=63) malignite negatif, %7 (n=14) kategorize edilemeyen, %3 (n=6) malignite şüpheli, %0,5 (n=1) malignite pozitif olarak saptanmıştır (p<0.05).

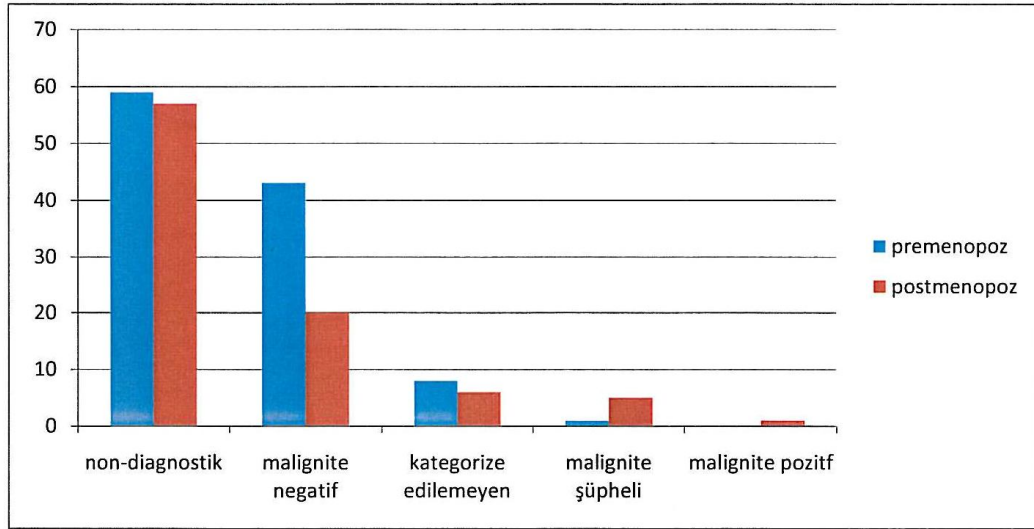


Grafik 2: Endometrial sitolojik tanıların yüzde dağılımları

Endometrial sitoloji tanıları hastaların menopoz durumlarına göre incelendiğinde: Non-diagnostik olarak değerlendirilen hastaların n=59 (%50,9) premenopozal, n=57 (%49,1) postmenopozal; malignite negatif olarak değerlendirilen hastaların n=43 (%68,3) premenopozal, n=20 (%31,7) postmenopozal; kategorize edilemeyen hastaların n=8 (%57,1) premenopozal, n=6 (%42,9) postmenopozal; malignite şüpheli olarak değerlendirilen hastaların n=1 (%16,7) premenopozal, n=5 (%83,3) postmenopozal; malignite pozitif olarak değerlendirilen hastaların n=0 (%0,0) premenopozal, n=1 (%100,0) postmenopozal grup tarafından oluşturulmaktaydı (Tablo 13 ve Grafik 3).

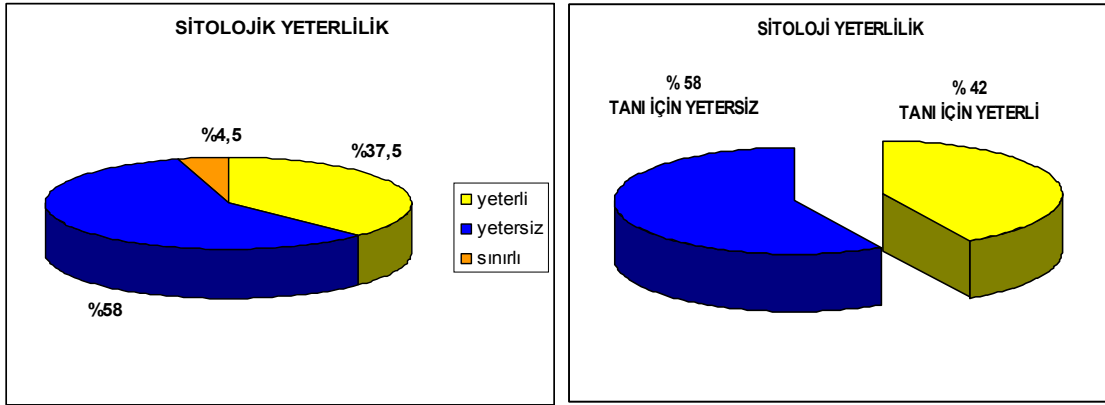
Tablo 13: Menopoz durumlarına göre sitoloji tanuları

	Tanı		Menopoz Durumu		Toplam
			Premenopoz	Postmenopoz	
Sitoloji	Non-diagnostik	Hasta sayısı	59	57	116
		%	53,15	64,06	58
	Malignite negatif	Hasta sayısı	43	20	63
		%	38,75	22,47	31,5
	Malignite şüpheli	Hasta sayısı	1	5	6
		%	0,90	5,61	3
	Kategorize edilemeyen	Hasta sayısı	8	6	14
		%	7,20	6,74	7
	Malignite pozitif	Hasta sayısı	0	1	1
		%	0,0	1,12	0,5
Toplam	Hasta sayısı	111	89	200	
	%	100,0	100,0	100,0	



Grafik 3: Menopoz durumlarına göre sitolojik tanuların sayısal dağılımları

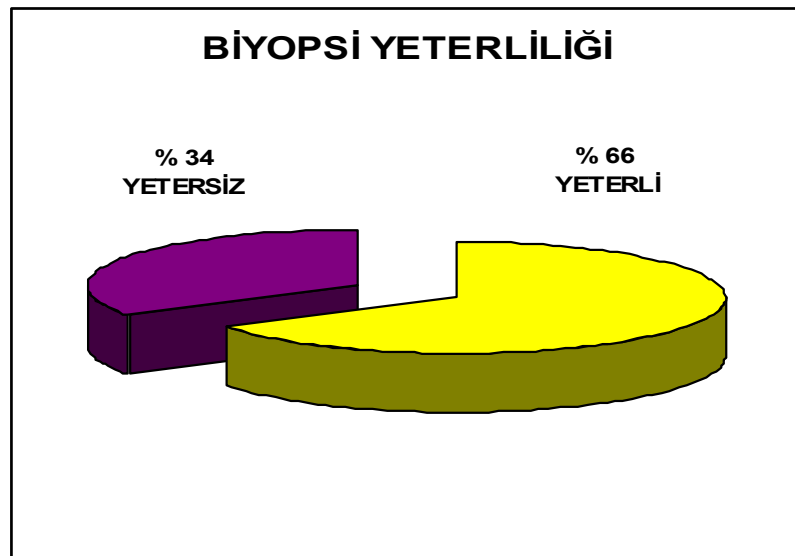
Sitolojik incelemede 2'den az sayıda endometrial hücre grubu görülmesi tanı için yetersiz kabul edildi, 2–4 arasında endometrial hücre gubu varsa tanı için yeterliliği sınırlı, 4'ten fazla sayıda endometrial hücre grubu varsa tanı için yeterli kabul edildi. Bu bağlamda sitolojik örneklerin %58'i (n=116) tanı için yetersiz, %37,5'i (n=75) tanı için yeterli ve %4,5'i (n=9) tanı için sınırlı bulundu. Tanı için sınırlı olarak adlandırdığımız grup non-diagnostik olarak kabul edilmedi, sitolojik tanı aldı.



Grafik 4 : Sitolojik yeterlilik yüzdeleri*** **Grafik 5 : Sitolojik yeterlilik yüzdeleri**

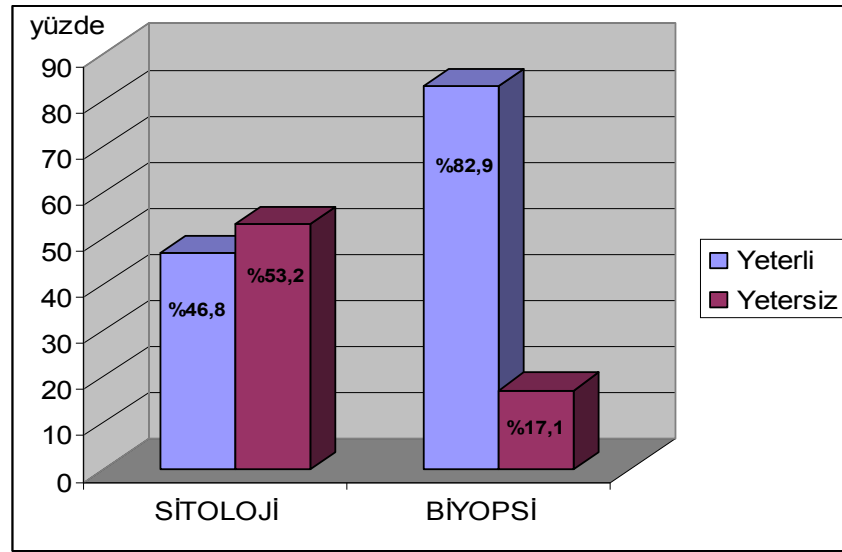
***Sınırlı grup dahil

Karman Aspiratör kullanılarak elde edilen endometrial biyopsi örneklerinin histopatolojik tanı verebilmek için %66'sı (n=132) yeterli, %34'ü (n=68) yetersiz olarak saptandı.

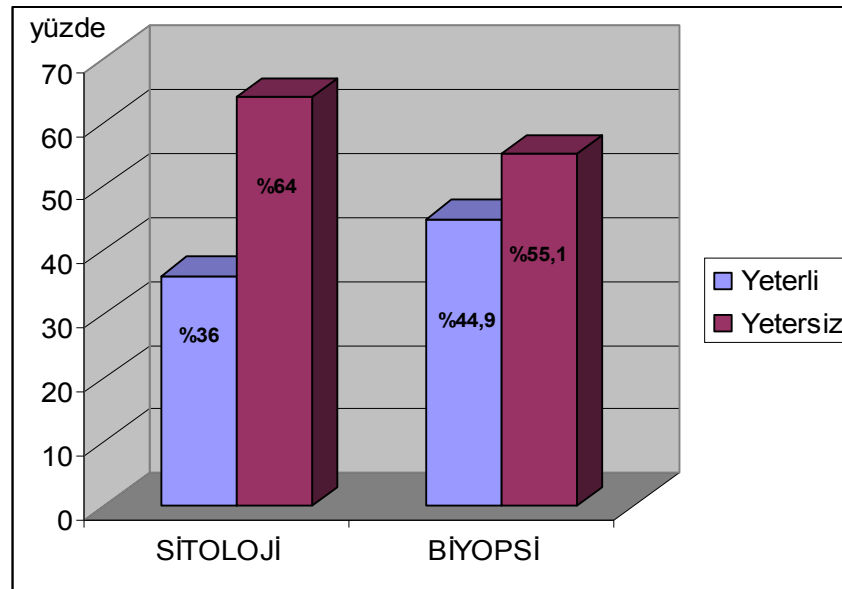


Grafik 6: Biyopsi yeterlilik yüzdeleri

Menopoz durumlarına göre incelendiğinde; premenopozal hastaların sitolojik materyallerinin %46,8'inin (n=52) yeterli, %53,2'sinin (n=59) yetersiz; biyopsi materyallerinin %82,9'unun (n=92) yeterli, %17,1'inin (n=19) yetersiz olduğu saptandı. Postmenopozal grupta ise sitolojik materyallerin %36'sının (n=32) yeterli, %64'ünün (n=57) yetersiz ve biyopsi materyallerinin ise %44,9'unun (n=40) yeterli, %55,1'inin (n=49) yetersiz olduğu saptandı.

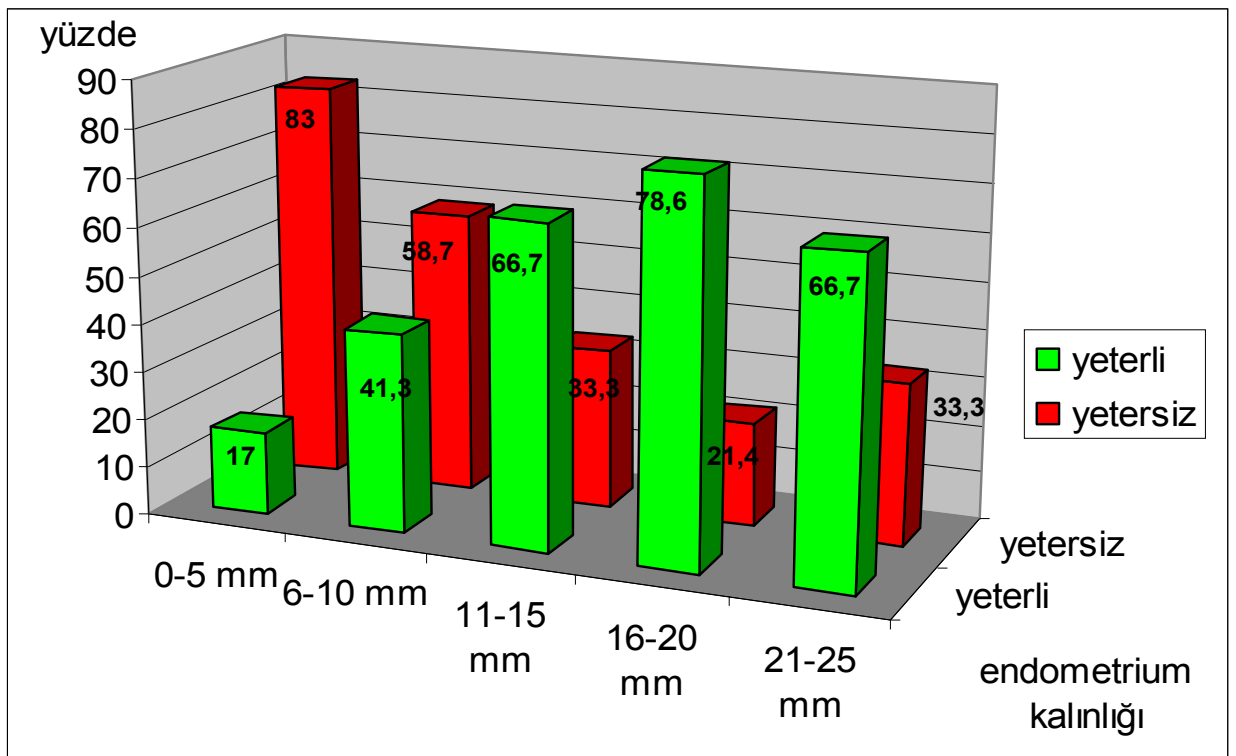


Grafik 7: Premenopozal hastalarda tanı yeterlilikleri



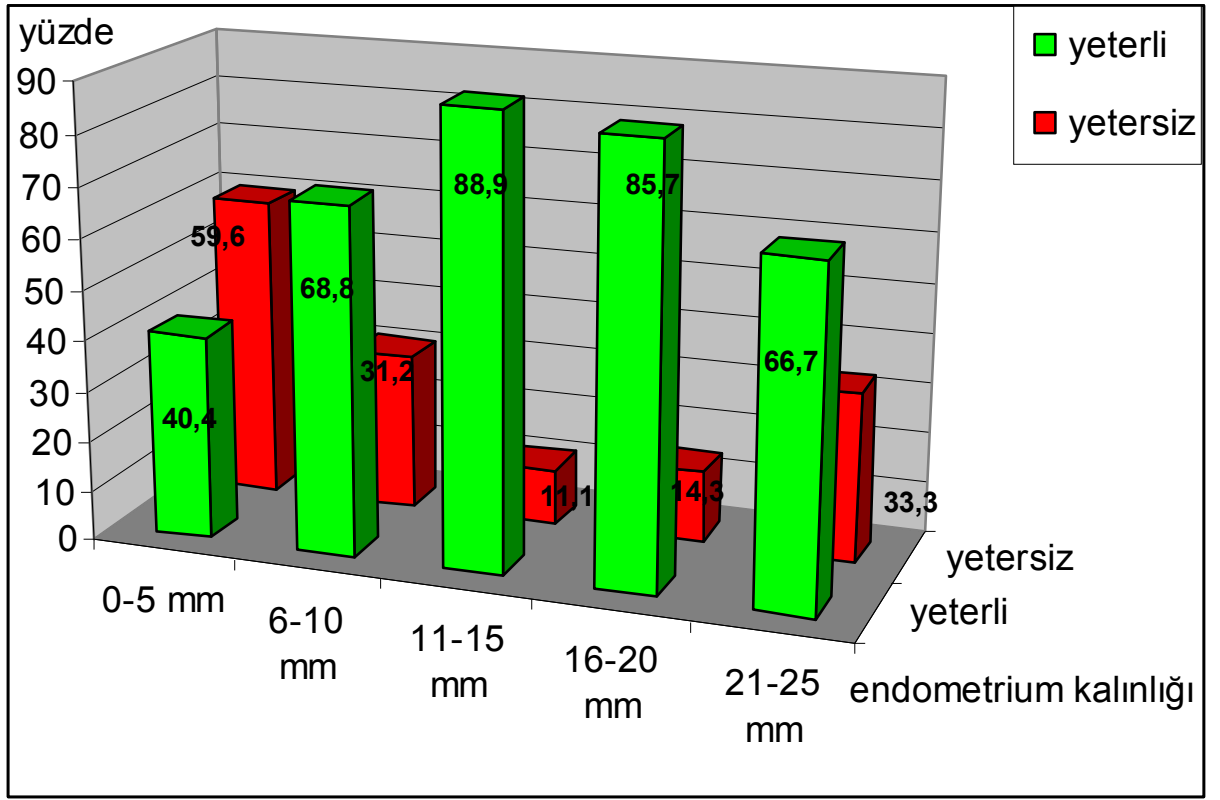
Grafik 8: Postmenopozal hastalarda tanı yeterlilikleri

Sitoloji materyalleri transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlıklarına göre incelendiğinde; endometrium kalınlığı 0–5 mm arasında olan grupta %17 (n=8) yeterli, %83(39) yetersiz; 6–10 mm arasında olan grupta %41,3 (n=45) yeterli, %58,7 (n=64) yetersiz; 11–15 mm arasında olan grupta %66,7 (n=18) yeterli, %33,3 (n=9) yetersiz; 16–20 mm arasında olan grupta %78,6 (n= 11) yeterli, %21,4 (n=3) yetersiz; 21–25 mm arasında olan grupta %66,7 (n=2) yeterli, %33,3 (n= 1) yetersiz olarak saptandı.



Grafik 9: Endometrium kalınlıklarına göre sitoloji yeterliliği

Biyopsi materyalleri transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlıklarına göre incelendiğinde; endometrium kalınlığı 0-5 mm arasında olan grupta %40,4 (n=19) yeterli, %59,6 (n=28) yetersiz; 6-10 mm arasında olan grupta %68,8 (n=75) yeterli, %31,2 (n=34) yetersiz; 11-15 mm arasında olan grupta %88,9 (n=24) yeterli, %11,1 (n=3) yetersiz; 16-20 mm arasında olan grupta %85,7 (n=12) yeterli, %14,3 (n=2) yetersiz; 21-25 mm arasında olan grupta %66,7 (n=2) yeterli, %33,3 (n=1) yetersiz olarak saptandı.



Grafik 10: Endometrium kalınlıklarına göre biyopsi yeterliliği

Premenopozal ve postmenopozal olarak ele alındığında sitolojik olarak yetersiz tanı alan hastalarda biyopsi tanılarının yeterliliği ve biyopsi materyallerinin histopatolojik inceleme için yetersiz olduğu olgularda sitoloji yeterlilik oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 14).

İki uygulama arasında yetersiz materyal açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 14: Sitoloji ve biyopsi yeterliliklerinin karşılaştırılması

Menopoz Durumu				Biyopsi		Toplam
				Yeterli	Yetersiz	
Premenopoz	Sitoloji	Yeterli	Hasta Sayısı	47	5	52
			%	90,4%	9,6%	100,0%
		Yetersiz	Hasta Sayısı	45	14	59
			%	76,3%	23,7%	100,0%
	Toplam	Hasta Sayısı	92	19	111	
		%	82,9%	17,1%	100,0%	
Postmenopoz	Sitoloji	Yeterli	Hasta Sayısı	23	9	32
			%	71,9%	28,1%	100,0%
		Yetersiz	Hasta Sayısı	17	40	57
			%	29,8%	70,2%	100,0%
	Toplam	Hasta Sayısı	40	49	89	
		%	44,9%	55,1%	100,0%	

Premenopozal hastalarda, %95 güven aralığında, sitolojik incelemenin biyopsiye göre sensitivitesi %51,087; spesifitesi %73,684; pozitif prediktif değeri %90,385; negatif prediktif değeri %23,729 olarak saptanmıştır.

Postmenopozal hastalarda ise sensitivite %57,500; spesifite %81,633; pozitif prediktif değer %71,875; negatif prediktif değer %70,175 olarak saptanmıştır.

Postmenopozal hastalarda endometrial sitolojik örnekleme premenopozal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekle ($p < 0.05$) beraber her iki grupta da endometrial sitolojik incelemenin, endometrial biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir üstünlüğü bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Histopatolojik olarak endometrium kanseri ve kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alan tüm hastaların sitoloji materyalleri tanı için yeterli olarak saptanmıştır ve sitoloji sonuçları histopatolojik sonuçlarla tamamen uyumludur. Sitolojik olarak 6 hastaya malignite şüpheli, 1 hastaya ise malignite pozitif tanısı konmuştur. Malignite şüpheli hastaların 4'ünde biyopsi ile endometrium adenokarsinomu tespit edilirken, 1'inde kompleks atipili endometrial hiperplazi saptandı. 1 hasta ise endometrial polip tanısı aldı. Sitolojik olarak malignite pozitif

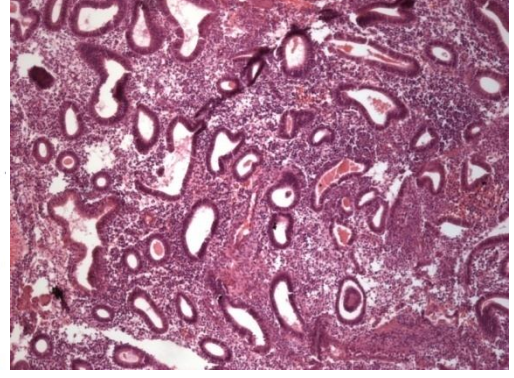
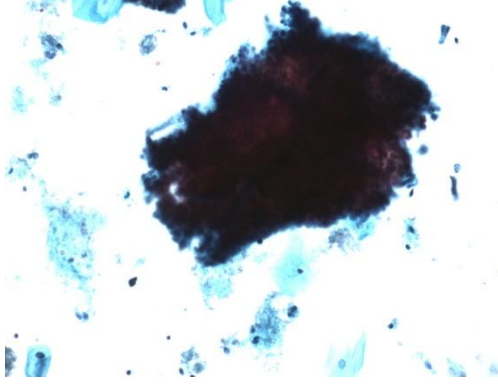
olarak değerlendirilen hastanın patoloji sonucu ise yüksek gradeli mikst epitelyal tümör olarak değerlendirildi.

Tablo 15: Sitolojik tanıları malignite şüpheli ve pozitif olanların ve histopatolojik tanuları

Menopoz Durumu	Sitoloji sonucu	Biyopsi sonucu
Postmenopoz	<i>Malignite şüpheli</i>	<i>Endometrioid tip adeno ca.</i>
	<i>Malignite şüpheli</i>	<i>Endometrioid tip adeno ca.</i>
	<i>Malignite şüpheli</i>	<i>Endometrioid tip adeno ca.</i>
	<i>Malignite şüpheli</i>	<i>Endometrioid tip adeno ca.</i>
	<i>Yüksek gradeli malign tümör</i>	<i>Yüksek gradeli malign mixt epitelyal tümör</i>
Premenopoz	<i>Malignite şüpheli</i>	<i>Endometrial polip</i>

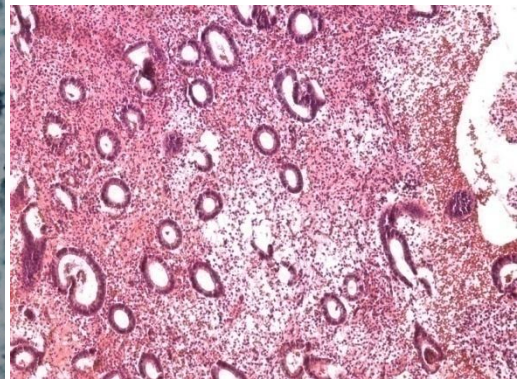
Bu bağlamda endometrial sitoloji hiçbir maligniteyi atlamamıştır ve doğru tanı koyulabilmiştir. Malign lezyonları tanımlamada sitolojinin sensitivitesi %100, spesifitesi %96,923; pozitif prediktif değeri %71,429 ve negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır.

LİKİT BAZLI SİTOLOJİK ve HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMLERDEN BAZI ÖRNEKLER



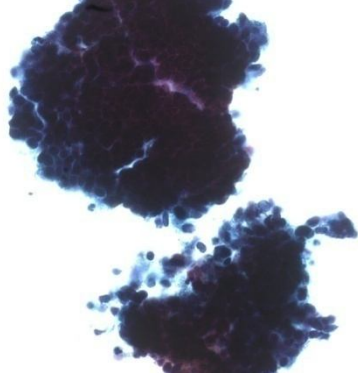
Şekil 3: ×200 "kategorize edilemeyen hiperplazi lehine" sitoloji örneği

×100 basit atipisiz endometrial biyopsi örneği

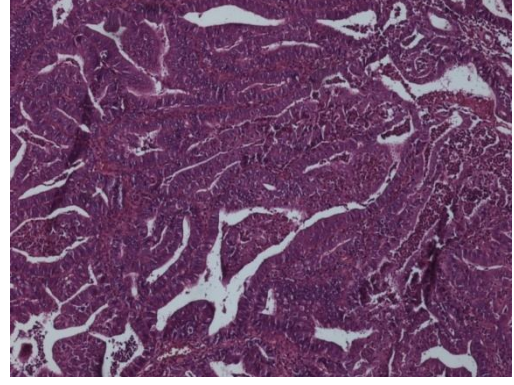


Şekil 4: ×200 "malignite negatif" sitoloji örneği

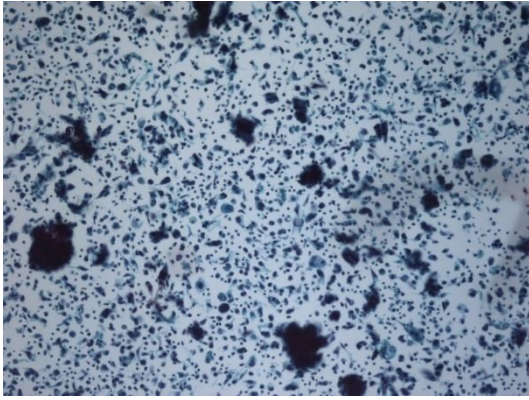
× 100 proliferatif endometrium biyopsi örneği



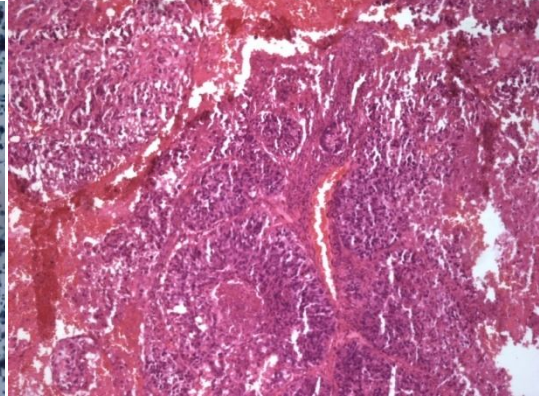
Şekil 5: $\times 400$ ‘‘malignite Şüpheli’’
sitoloji  rneği



$\times 100$ endometrioid tip adeno ca. Grade I
biyopsi  rneği



Şekil 6: $\times 100$ ‘‘yüksek gradeli malign tümör’’
sitoloji  rneği



$\times 100$ Yüksek gradeli mixt epitelyal
tümör’’ biyopsi  rneği

5.TARTIŞMA

Düzensiz uterus kanamaları, reproduktif dönemde ve postmenopozal dönemdeki kadınların doktora başvurma sebepleri içerisinde en önemli yakınmalardan biridir. Premenopozal kadınlarda, vaginal kanama sebepleri; erken gebelik komplikasyonları, endometrit, endometrial polip, karsinomlar iken; postmenopozal kadınlarda atrofik endometrium, endometrit, karsinomlar ve hormon üreten over tümörleri (Granülozateka hücreli tm) sıklıkla görülenlerdir.⁸⁴

Anormal uterin kanamanın anatomik nedenlerinin literatürde farklı insidansları görülmektedir. Bu durum araştırmaya dahil edilen hasta grubunun yaş dağılımlarına, menopoz durumlarına ve altın standart olarak seçilen tanı yöntemine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde anormal uterin kanaması olan kadınlarda benign anatomik patolojiler örneğin polip, submükoz myom ve endometrial hiperplazi vakaların %30-50'sinde, malign patolojiler 50 yaş altında hastaların %1'inde ve 50 yaş üstündeki hastaların %10-15'inde saptanmıştır.⁸⁴

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve en iyi prognoza sahip olan genital kanserdir. % 75-80'i postmenopozal dönemde görülmektedir. Pik yaptığı yaş 61 olup, % 20-25'i ise reproduktif dönemde karşımıza çıkar. Endometrium kanserli hastaların % 80-95'inde ilk semptom anormal uterin kanamadır. Erken bulgu vermesi ve erken tanı alması iyi prognozun en önemli nedenleridir. Olguların %75-80'i evre I'de tespit edildiği için tarama yapmanın çok gerekli olmadığı ve yüksek maliyet getirdiği öne sürülmektedir. Ancak evre I hastalarda beş yıllık ortalama yaşam süresi %90 iken, bu oran evre II'de %75, evre III'de %40 ve evre IV'de %10'a düşmektedir. Bu durumda en azından endometrium kanseri için risk taşıyan kadınların taranmasında yarar vardır.^{2,6,14,15,76,62,69}

Obezite, hipertansiyon, diyabet, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menopoz, düşük parite, ailede endometrium kanseri öyküsü, progesteron ile karşılanmamış östrojenlerin ve tamoksifenin uzun süreli kullanımı endometrium kanseri için başlıca risk faktörleridir.¹⁹

Asemptomatik postmenopozal kadınlarda ise endometrium kanseri oranı %3.5 olup genellikle tesadüfen tanı alırlar; ancak risk faktörü olan kadınlarda asemptomatik olsalar da bu oranlar daha yüksektir.¹⁹

Nitekim Grönroos ve arkadaşları 597 asemptomatik, diyabeti olan kadınlarda yaptıkları çalışmada invaziv ya da preinvaziv endometrial lezyon oranını %6,3 olarak yayınlamışlardır.¹²⁷

Dolayısıyla endometrium kanseri için yüksek riskli gruplarda hastalığın ve preneoplastik öncüllerinin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Henüz toplumun geniş kesitlerinde endometrium kanseri için kullanılabilen bir tarama yöntemi mevcut değildir. Ancak günümüze kadar birçok yöntem tarama yöntemi olarak araştırmalara konu olmuştur.¹⁹

Endometriumun incelenmesinde çeşitli diagnostik prosedürler kullanılabilir. Histeroskopi, endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj etkili tanı yöntemlerindedir.¹⁹

Anormal uterin kanamanın değerlendirilmesinde histeroskopinin D&C'ye olan üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Konuyla ilişkili olarak Iossa ve arkadaşları retrospektif olarak ayaktan tedavisi yapılan 2007 hastanın histeroskopi sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu histeroskopilerin çoğu endometrial biyopsileri takiben hızlı bir şekilde yapılmıştır. Sadece 1 hastada endometrium kanseri biyopsi ile gözden kaçırılıp, histeroskopi ile tespit edilmiştir. (Yapılan biyopsi hiperplaziyi göstermiştir) Diğer hastalarda farklı sonuçlar bulunmamıştır. Hiperplazilerin önemli bir bölümü histeroskopi ile gözden kaçırılıp D&C ile tespit edilmişlerdir. Ancak bu konuda yapılmış D&C ile histeroskopi karşılaştıran prospektif çalışma sayısı kısıtlıdır.¹⁹

Histeroskopideki gelişmeler sonucunda her ne kadar geleneksel histeroskopi yerine mini-histeroskoplar ve fleksible histeroskoplar kullanılmaya başlansa da hasta tarafından iyi tolere edilemeyen, özellikle de asemptomatik hastaların taramasında kullanılmak için oldukça invaziv bir yöntemdir.^{19, 127}

D&C endometrium kanserinin teşhisinde oldukça değerli bir tanı aracı olmasına rağmen, pahalı ve zaman alıcıdır. Bu nedenle endometriumdan histolojik örnek elde edebilmek için birçok alternatif yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu, minimal analjezi ya da hiç analjezi gerektirmeden ofis şartlarında uygulanabilmelidir. Belki de bugünlerde en popülerleri Pipelle ile biyopsidir. Bir çalışmada Pipelle'nin sensitivitesinin D&C hatta histerektomi ile karşılaştırılabileceği öne sürülmüştür. Ancak diğer bir çalışmada histerektomi ile karşılaştırıldığı zaman, endometrium kanserini tespit etmedeki sensitivitesi sadece %67 bulunmuştur. Bu nedenle klinik olarak şüpheli

semptomları olan hastaların negatif gelen endometrial biyopsileri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. D&C ile bile önemli lezyonların atlanabileceği unutulmamalıdır.

Kesin bir test olmasına rağmen bir tarama aracı olması için endometrial biyopsi, transvaginal ultrasonografiden daha az uygundur. Çok invaziv bir yöntem olması ve hastalarda sıkıntı yaratması yüzünden birçok dezavantajlara sahiptir. Ayrıca endometrial biyopsi özellikle postmenopozal kadınlarda histopatolojik değerlendirme için yeterli endometrial doku sağlayamayabilir.¹⁹

Bu kapsamda Buccoliero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ince endometriuma sahip (4mm altında) postmenopozal kadınlardan endometrial biyopsi ile tanı için yeterli materyal sağlayabilme oranı sadece %24 olarak bulunmuştur. Benzer olarak Elsandabesee ve Greenwood ince endometriumdaki endometrial örnek alma oranını %27 olarak açıklamışlardır. Yine Bakour ve arkadaşları atrofik endometrium ve /veya fokal endometrial lezyonların varlığında histolojik tanıya yetmeyecek düzeyde sadece minimal doku elde edebildiklerini yayınlamışlardır.^{19,127}

Biz çalışmamızda, endometrial biyopsi ile ince endometriumdaki (0-5 mm arasında) %59,6 yetersiz materyal elde ettik ve yine atrofik endometrium kalınlığını $5,93 \pm 2,98$ mm olarak tespit ettik.

Endometrial kanser tespiti için transvaginal ultrasonografi kullanılarak yapılan birçok çalışma vardır. Transvaginal ultrasonografi ile longitudinal planda her iki endometrium tabakasını içine alan (bazal tabakadan bazal tabakaya) en kalın alanda ölçüm yapılmalıdır.^{12,14,17, 19,59,20,77,89,90,91}

Son yıllarda transvaginal ultrasonografi ile yapılan endometrium kalınlık ölçümlerinin endometrial patolojilerin ortaya konulmasına yönelik olan çalışmalarda artış gözlenmektedir. Bu yöntemin kısa sürede, kolay uygulanabilir, daha ekonomik, daha detaylı bilgi veren ve daha az invaziv yöntem olduğu belirtilmektedir. Semptomatik hastalarda olduğu gibi asemptomatik hastalarda da bir tarama aracı olarak kullanılabilir.^{92,93,94,95,97,98,99,100,101,102,103}

Yapılan bir prospektif çalışmada 5013 asemptomatik kadın endometrium kanseri taraması için transvaginal USG ile incelendiler. Bu çalışmada endometrium kalınlığı 10 mm ya da daha büyük ya da düşük rezistans indekse sahip olan anormal bir kan akımı mevcudiyeti anormal bir bulgu olarak tespit edildi.¹⁹

Malpani ve arkadaşları, histopatolojik olarak endometrial hiperplazi saptanan 90 olgunun kayıtlarını retrospektif olarak incelemişler ve ortalama endometrium kalınlığını 18.8 mm ölçmüşlerdir. 126 normal endometrial histolojisi olan kontrol grubunda ise ortalama endometrium kalınlığını 5.4 mm olarak tespit etmişlerdir. Endometrial kalınlığın cut-off değerini 10 mm olarak aldıklarında endometrial hiperplazi tanısındaki sensitiviteyi % 81, spesifiteyi % 100 olarak değerlendirmişlerdir.⁷⁶

Granberg ve arkadaşlarının 205 postmenopozal kanamalı hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada tüm hastalara önce transvaginal USG ve ardından küretaj yapılmıştır, endometrium kalınlığı 8 mm'den küçük olan hastaların hiçbirinde endometrial kanser saptanmamıştır. Endometrium kanseri olanlarda ortalama endometrium kalınlığı 18,2 mm, atrofik endometriumda ortalama endometrium kalınlığı 3,4 mm olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada USG ile değerlendirilen endometriumun cut-off limiti 5 mm olarak alınsaydı, % 70 vakaya küretaj yapılmayacağı ifade edilmiştir.⁵⁹

Varner ve arkadaşları ise postmenopozal hasta grubunda 4 mm ve altındaki endometrial kalınlıkta patoloji tespit edememişlerdir.⁹²

Karlsson ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, multimerkezli çalışmada postmenopozal kanamalı 1168 hasta transvaginal USG ile değerlendirilmiştir. Bunların hepsine küretaj uygulanmıştır. 114 hastada endometrium kanseri tespit edilmiştir. Bunların hiçbirinde endometrium kalınlığı 5 mm'den küçük değildi. 112 hastada yapılan küretajda endometrial hiperplazi tespit edilmiş, 6 hastada endometrium kalınlığı 5 mm'den küçük bulunmuştur. Atrofik endometriumu olan kadınların endometrium kalınlığı ortalama 3.9 mm olmasına karşın, endometrium kanseri tespit edilen kadınlarda ortalama endometrium kalınlığı 21.1 mm'dir. Yapılan küretajda 667 kadında atrofik endometrium tespit edilmiştir. Bunların 491'inde endometrium kalınlığı 5 mm'den küçük bulunmuştur.¹⁹

Osmers ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 103 postmenopozal kanamalı ve 283 kanaması olmayan postmenopozal hasta grubunun transvaginal USG ile endometrium kalınlığını ölçmüşlerdir. Postmenopozal kanamalı tüm hastalara ve kanaması olmayan ancak USG ile ölçülen endometrium kalınlığı 4 mm'nin üzerinde olan hastalara küretaj yapmışlardır. Histopatolojik olarak endometrial kanser sınıfına alınan hastaların tümünde en az 4 mm endometrial kalınlık tespit etmişlerdir. Endometrial kanser oranını postmenopozal kanamalı grupta % 12,6 ve asemptomatik

grupta % 3,5 olarak bulmuşlardır. Osmers ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında 233 kanamalı ve 539 asemptomatik postmenopozal hasta grubunda kanaması olan hastaların % 6'sında adenomatöz hiperplazi, % 21'inde endometrium kanseri saptamışlardır. Endometrium kalınlığı 4 mm ' nin altında malignite tespit etmemişlerdir.⁹³

Bosch ve arkadaşları 140 postmenopozal hastaya endometrial örnekleme yapmışlar ve 6 hastada endometrium kanseri saptamışlardır. Kanser olgularında 12 mm'yi aşan endometrial kalınlık tespit etmişlerdir.¹⁶

Smith ve arkadaşları cut-off limiti premenopozal hastalarda 8 mm ve postmenopozal hastalarda 4 mm olarak çalışmışlardır.⁵⁴ Ferreri ve arkadaşları 50 serilik çalışmasında 8 mm üzerinde endometrial kalınlıkta histopatolojik tanının gerekli olduğunu belirtip, çalışmalarında 10 hiperplazi, 2 endometrial kanser rapor etmişlerdir.⁹⁵

Wikland ve arkadaşları 4 mm ve altını, Bakos ve arkadaşları 6 mm ve altını, Castelo ve arkadaşları 4 mm ve altını cut-off değeri olarak almışlardır.^{97,98,100}

Lansac ve arkadaşları transvaginal USG ile ölçülen endometrial kalınlık 5 mm'den az ise direkt atrofi deyiminin kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.⁹⁹

Nasri ve arkadaşlarının iki çalışmasında toplam 194 postmenopozal hastada cut-off limiti 5 mm olarak alınıp, transvaginal USG 'nin endometrial patolojiyi göstermedeki sensitivitesi % 91 olarak belirtilmiştir.^{12,13}

Andolf ve arkadaşları 300 servikal kanser izleme programına alınan asemptomatik postmenopozal kadını transvaginal USG ile incelemişler, endometrium kalınlığı 5 mm ve üzerinde olan olgularda 3 ayda bir transvaginal USG muayenesini tekrarlamışlar. Bu takip sırasında endometrial kalınlık artışı veya vaginal kanama meydana geldiğinde ve çalışma sonunda küretaj yapmışlardır. 5 mm'den daha az endometrial kalınlığı olanların hiç birinde malignensi tespit etmemişlerdir. Transvaginal USG'nin postmenopozal anormal uterin kanamalı kadınların % 50'sinde tanısal küretajın yerini alabileceği belirtilmiştir.⁹⁴

Malinova ve arkadaşları 118 postmenopozal kanamalı, 30 asemptomatik kadınla yaptıkları çalışmada; histopatolojik tanısı atrofik endometrium olanlarda ortalama endometrium kalınlığını 3.1 mm, endometrium kanserli olgularda ise 18.4 mm olarak tespit etmişlerdir. 6 mm ve altındaki endometrial kalınlıklarda endometrial karsinom tanısı konulamamıştır. Endometrium kalınlığı cut-off değeri 6 mm alındığında

transvaginal USG'nin sensitivitesini % 100, spesifitesini % 64 olarak ifade etmişlerdir.
11

Goldstein ve arkadaşları postmenopozal kanamalı 30 vakalılık çalışmalarında 11 hastanın endometrial kalınlığını 5 mm ve altında, ince kalem çizgi (Pencil line) halinde görüp biyopside minimal doku elde etmişler; patolojik rapor ise yetersiz doku olarak bildirilmiştir. 17 hastadan sadece birinde endometrium kanseri saptanmış ve 6 mm'den kalın olarak ölçülmüştür. Ultrasonografi muayene odasında pratik olarak uygulanabilen, kısa sürede bilgi elde edilebilecek bir yöntem olarak ve hatta jinekolog için sonomikroskop olarak belirtilmiştir.⁹¹

Botris ve arkadaşları 120 olguluk çalışmalarında, ortalama endometrium kalınlığını endometrium kanserinde 16.6 mm, endometrial hiperplazide 9.5 mm, atrofik endometriumda 3.2 mm olarak bulmuşlardır.¹⁰³

Biz çalışmamızda, postmenopozal hasta grubunun 4'ünde endometrioid tip adenokanser ve 1'inde yüksek gradeli mikst epitelyal tümör saptadık. Adenokanser grubunda endometrium kalınlıkları ortalama $17,0 \pm 3,55$ mm arasında olup, endometrium kalınlığı 13 mm'nin altındaki olguların hiçbirinde saptanmadı.

Yüksek gradeli mikst epitelyal tümör ise sadece 1 olguda tespit edildi ve ultrasonografi ile değerlendirilen endometrium kalınlığı 19 mm idi.

Ayrıca çalışmamızda basit endometrial hiperplazili hastaların ortalama endometrium kalınlıkları $12,66 \pm 5,50$ mm, kompleks endometrial hiperplazili hastaların ortalama endometrium kalınlıkları ise $18,0 \pm 0,00$ mm olarak tespit edildi. Cutt off değeri literatüre uygun olarak 5 mm olarak alındığında, 5 mm ve altında hiçbir hiperplazi ve karsinom olgusu saptanmadı.

Pek çok çalışmanın sonuçlarına göre postmenopozal kanamalı hastalarda endometrium kalınlık ölçüsü 5 mm'den küçük ise endometrium kanser riski düşük olarak tespit edilmiştir. Riskli kadınlarda endometrial kalınlığı tek başına bağımsız bir risk faktörü ve belirleyici olarak değerlendirmişlerdir. Bununla birlikte bir marker olarak endometrial kalınlığın değeri açık olmayıp, Hormon Replasman Tedavisi (HRT)'nin yaygın olduğunu ve endometrial kalınlığı değiştirebileceğini belirtmişlerdir.⁹⁴

Meme kanserinde adjuvant tedavi olarak tamoksifen kullanan kadınlarda takip daha sık yapılmalıdır. Tamoksifen kullananlarda endometrial kanser riskinin normale göre 6 kat arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Tamoksifen kullanan

kadınlarda rutin olarak taramalar tavsiye edilmektedir. Goldstein tarafından yapılan çalışmada tamoksifenin endometrial kalınlığı daha da artırarak olağan olmayan sonografik görüntülere neden olduğu bildirilmiştir. Tamoksifen kullanıcılarında ödem nedeniyle endometrium gerçekte olduğundan daha kalın ölçülür.¹⁹

Ciaddo ve arkadaşları tamoksifen kullanan hastaların 2/3'ünde endometrial kalınlığı 4 mm'den daha büyük bulmuşlardır. Fakat bu hastaların ancak birkaçında endometrial kanser ve hiperplazi tespit edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak tamoksifen kullanan hastalarda endometrial kalınlığın eşik değeri bilinmemektedir.¹⁹

Endometrial patolojilerin saptanması için yapılacak tanısal girişimler öncesinde transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ile beraber endometrial morfolojinin de göz önüne alınması, ultrasonografinin etkinliğini artırır.¹⁰⁶

Sonuç olarak asemptomatik postmenopozal kadınlarda 5 mm cut-off değeri olarak alındığında, 5 mm'nin altında endometrial kalınlığı olan kadınlarda endometrium kanseri son derece nadirdir. Bu nedenle transvaginal ultrasonografi endometrium kanseri ve öncüllerine yönelik taramada kullanılabilir umut verici bir yöntemdir.

Endometrial kaviteden direkt sitolojik örnekleme yapılması endometrial patolojilerin teşhisinde kullanılan başka bir yöntemdir. Çalışmalarda sitoloji bir tarama aracı olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar semptomatik olduğu için daha çok tanı amaçlı kullanılmıştır.¹⁹

Bir çalışmada aspirasyon tekniği kullanılarak 3000 semptomatik kadın incelenmiştir. Sitolojik tanıdan ziyade daha çok histolojik tanı için birçok spesimende yeterli doku elde edilmiştir. D&C ve histerektomi spesmenleri ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %98, spesifitesi %99'dur. Ancak araştırmacılar servikal stenoza bağlı olarak yaşlı kadınlarda bu prosedürlerin uygulanmasının zor olduğunu bildirmektedirler.¹⁹

Lapolla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Endo-Pap kullanılarak endometrial kaviteden sitolojik örnekleme yapıldı. 153 hastalık bu grupta endometrium kanserli hastaların %94'ünde tanı konarken endometrial hiperplazilerin ancak %32'si tespit edildi. Hem endometrial kaviteye girmedeki zorluklar hem de kesin teşhisi koymada endometrial sitolojinin değerinin sınırlılığı nedeniyle tanısal test amacıyla sitoloji elde edilmesinde herhangi bir avantaj görülmemektedir.¹¹³

Benzer konvansiyonel endometrial sitolojik çalışmalar yapılarak %96'lara varan sensitivite ve spesifite değerlerinden bahsedilmiştir; ancak teknik ve tanısal güçlükler

nedeni ile kabul görmüş bir yöntem değildir. 1955'te Hecht endometrial sitolojinin tek başına kullanımının tehlikelerine dikkat çekmiş olup yıllar sonra 1990'larda Caubel ve arkadaşları bu uyarıyı desteklemiş ve endometrial sitolojik tanının daima histolojik tanı ile konfirme edilmesini tavsiye etmişlerdir.¹²⁷

Son yıllarda jinekolojik materyaller konvansiyonel sitolojinin yanı sıra likit bazlı sitoloji ile de incelenmektedir. Likit bazlı sitoloji ile beraber endometrial sitoloji tekrar diagnostik bir araç olarak düşünölmeye başlanmıştır. Likit bazlı yöntemler, jinekolojide sitolojik inceleme ile ilgili örnekleme, tarama ve yorumlamada ortaya çıkan problemleri azaltabilir. Örnekleme için lam yerine laboratuvarıda hazırlanan koruyucu bir sıvı içeren medyum kullanılır. Likit bazlı preparasyonlarda hücre dansitesi ve dağılımı daha düzenlidir. Hücre fiksasyonu transport medyumunda oluşur. Böylece kuruma artefaktları da azalmış olur. Kan hücrelerinin çoğu yok olur. İnflamatuar hücreler azalmıştır, genellikle küme halindedir ve epitelyal hücrelerden ayırt edilirler. Hücresel kriterler aynen konvansiyonel smear hücre inceleme tekniğindeki gibidir. Yetersiz smear oranında önemli düzeyde azalma olmaktadır. Likit uzun süre saklanabilir ve gerektiği zaman HPV veya immunohistokimya gibi ileri başka testler için kullanılabilir. Sıvı bazlı ince tabaka sitolojisi ile endometrial preneoplastik lezyonların (hiperplaziler, seröz endometrial intraepitelyal karsinom) ve neoplastik lezyonların erken dönemde tespit edilebilmesi de mümkün görünmektedir, bununla birlikte anormal uterin kanama özellikle postmenopozal dönemde hem hasta hem de klinisyen için ciddi ve alarm verici bir semptom olarak algılanmasına rağmen sadece küçük bir grupta prekanseröz ve kanseröz durumlar tespit edilir. Postmenopozal kadınlarda meydana gelen anormal uterin kanamalar çoğunlukla atrofik endometriuma bağlıdır.¹⁹

Bu bağlamda Iatrakis ve arkadaşlarının ortalama yaş grubunun 52 olduğu postmenopozal kanama ile başvuran 628 hasta ile yaptıkları bir çalışmada atrofik endometrium oranını %83, endometrium kanseri oranını ise %11 olarak bulmuşlardır.¹²⁷

Choo ve arkadaşları da benzer bir çalışma ile atrofik endometrium oranını %82 ve endometrium karsinom oranını %7 olarak bildirmişlerdir.¹²⁷

Bazı çalışmalar likit bazlı endometrial sitolojinin tanı değerini özellikle vurgulamaktadır. Garcia ve arkadaşlarının 2003'te 103 semptomatik kadın ile yaptığı

prospektif bir çalışmada %96 spesifite ve %78 sensitivite belirtilmiş olup; yetersiz materyal oranı sitoloji için %15, biyopsi için %26 bulunmuştur.¹²⁷

2003'te Buccoliero ve arkadaşlarının 162 kadınla yaptığı bir çalışmada sitohistolojik uyum %98 ve sitoloji için yetersiz materyal oranı %18 olarak bildirilmiştir. Benzer olarak 2005'te Papaefthimiou ve arkadaşları sıvı bazlı endometrial sitolojik yöntemin uygunsuz materyal oranının azlığına, yüksek sensitivite ve spesifitesine, yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlerine vurgu yapmıştır. Aynı ekibin 2007 'de 917 kadınla yaptıkları başka bir çalışmada hastalara önce histeroskopi yapılmış ardından endometrial sitoloji ve biyopsi alınmıştır. Endometrial sitolojinin tek başına etkili bir tanı metodu olduğunu, transvaginal ultrasonografi ile kombine edildiğinde tanısal doğruluğunun artacağını, D&C ya da histeroskopi gibi daha invaziv ya da daha pahalı tanısal yöntemleri azaltacağını belirtmişlerdir.¹²⁷

Buccoliero ve arkadaşları 2007'de 320 asemptomatik postmenopozal kadınla bir başka araştırma yaptılar. 293 kadının endometrium kalınlığı 5 mm'in üstünde idi. 53 kadın tamoksifen kullanıyor, 16 kadın hormon tedavisi alıyordu. Bu hastalara önce histeroskopi, ardından sıvı bazlı endometrial sitoloji ve biyopsi yapıldı. Endometrial sitolojinin biyopsiye göre daha fazla oranda yeterli materyal sağladığı görüldü. Biyopsi materyallerinin %69'unun, sitoloji materyallerinin ise %5'inin yetersiz olduğu tespit edildi. Endometrial sitolojinin sensitivitesinin %94, spesifitesinin %95, pozitif prediktif değerinin %80 ve negatif prediktif değerinin %99 olduğu belirtilmiştir. Özellikle sıvı bazlı endometrial sitoloji ile transvaginal sonografi kombine edildiğinde tanı doğruluğunun arttığı, daha invaziv ve pahalı prosedürlerin azalabileceği belirtilmiştir.¹²⁶

Fırat ve arkadaşları 2002 yılında Tao Brush kullanarak 35 histerektomi spesmenine sıvı bazlı endometrial sitoloji çalışmışlar ve endometrial sitolojinin, histoloji ile uygunluk gösterdiğini ancak endometrial kanser ve prekürsörlerinin sitolojik tanısı için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.¹²⁴

Maskem ve arkadaşları 1997 yılında histerektomi spesmenlerine Tao Brush kullanarak sıvı bazlı endometrial sitolojik inceleme yapmışlar ve konvansiyonel endometrial sitolojiye göre iki önemli avantajından bahsetmişlerdir. (1) Non-diagnostik materyal oranı daha azdır. (2) İntraepitelyal yüzey kanserlerini tespit edebilmek

mümkündür. Ayrıca likit bazlı sistem ile yayma preparatlarının daha homojen olduğunu ve materyalin daha iyi fikse olduğunu belirtmişlerdir.¹²⁵

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal olarak ayırt edilmeksizin genel toplamda sitoloji materyallerinin %58'inin, biyopsi materyallerinin ise %34'ünün yetersiz olduğu saptandı. Premenopozal hasta grubunda biyopsi yetersizliği %17,1; sitoloji yetersizliği ise %53,2; postmenopozal hasta grubunda biyopsi yetersizliği %55,1; sitoloji yetersizliği %64 olarak tespit edildi.

Buna göre premenopozal hastalarda sitolojik incelemenin biyopsiye göre sensitivitesi %51,087; spesifitesi %73,684; pozitif prediktif değeri %90,385; negatif prediktif değeri %23,729 olarak saptandı.

Postmenopozal hastalarda ise sensitivite %57,500; spesifite %81,633; pozitif prediktif değer %71,875; negatif prediktif değer %70,175 olarak saptandı.

Görülmektedir ki postmenopozal hastalarda endometrial sitolojik örnekleme premenopozal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekle ($p < 0.05$) beraber her iki grupta da endometrial sitolojik incelemenin, endometrial biyopsiye göre istatistiksel olarak anlamı herhangi bir üstünlüğü bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Literatürle kıyaslandığında bizim çalışmamızda sitolojik materyallerde yetersizlik oranı daha yüksektir. Bu durumun sebebi endometrial örnekleme için hep aynı kişi tarafından yapılmaması ve orijinal endometrial fırça kullanılmaması olabilir. Endometrial sitolojik örnekleme için çalışmamızda kullandığımız fırça aslında endoservikal örnekleme için kullanılan bir fırçadır. Endometrial örnekleme yapabilmek ve endoservikal kontaminasyonu en aza indirgeyebilmek amacıyla rahim içi araç kılıfı, fırça dışında kullanılmıştır. Fakat yine de endoservikal hücre kontaminasyonu engellenememiştir.

Ancak çalışmamızda şu sonuç çok önemlidir: Histopatolojik olarak endometrium kanseri ve kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alan tüm hastaların sitoloji materyalleri yeterlidir ve sitoloji sonuçları histopatolojik sonuçlarla tamamen uyumludur. Şöyle ki: Sitolojik olarak 6 hastaya malignite şüpheli, 1 hastaya ise malignite pozitif tanısı konmuştur. Malignite şüpheli hastaların 4'ünde biyopsi ile endometrium adenokarsinomu tespit edilirken, 1'inde kompleks atipili endometrial hiperplazi saptandı. 1 hasta ise endometrial polip tanısı aldı. Sitolojik olarak malignite pozitif olarak değerlendirilen hastanın patoloji sonucu ise yüksek gradeli mikst epitelyal

tümör olarak değerlendirildi. Buna göre malign lezyonları tanımlamada sitolojinin sensitivitesi %100; spesifitesi %96,923; pozitif prediktif değeri %71,429 ve negatif prediktif değeri %100'dür.

Sonuç olarak malign lezyonları tanımlama gücünün yüksekliğine rağmen, hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda biyopsiye göre yetersiz materyal oranının yüksekliği nedeniyle endometrial sitoloji; endometrium kanseri ve öncüllerinin taranması için tek başına kullanılabilir bir yöntem olarak görünmemektedir.

6. SONUÇLAR

1. Transvaginal ultrasonografi endometrial patolojiler açısından spesifik tanı koydurucu bir yöntem olmasa da ileri araştırmalar gerektirecek olguların belirlenmesinde başarılı bir yöntemdir. Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığı ≤ 5 mm olan olguların hiçbirinde endometrial patoloji saptanmamıştır. Ayrıca non-invaziv olması nedeniyle endometrial patoloji düşünölen olgularda ilk basamak tetkik olmalıdır.
2. 5 mm cut-off değeri olarak alındığında, bu eşik değerin üzerindeki kalınlıklarda, histolojik tanıların endometrial kalınlıklarının ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$).
3. Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal olarak ayırt edilmeksizin sitoloji materyallerinin %58'inin, biyopsi materyallerinin ise %34'ünün yetersiz olduğu saptanmıştır ve iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$).
4. Biyopsi sonucu histopatolojik olarak endometrium kanseri ve kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alan tüm hastaların sitoloji materyalleri yeterli olarak tespit edildi ve sitoloji sonuçları histopatolojik sonuçlarla tamamen uyumluydu. Buna göre malign lezyonları tanımlamada sitolojinin sensitivitesi %100, spesifitesi %96,9; pozitif prediktif değeri %71,4 ve negatif prediktif değeri %100 olarak tespit edilmiştir.
5. Malign lezyonları tanımlama gücünün yüksekliğine rağmen, hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda biyopsiye göre yetersiz materyal oranının yüksekliği nedeniyle endometrial sitoloji; endometrium kanseri ve öncüllerinin taranması için tek başına kullanılabilir bir yöntem olarak görünmemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Whitehead MI, Spencer CP. Endometrial assessment revisited. Br Obstet Gynaecol 1999; 106: 623-32.
2. Hurd WW. Abnormal Bleeding. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Menopause. Novak's Gynecology. Pennsylvania. Williams & Wilkins Company, 1996.
3. Ünlü C: Jinekolojik USG. Klinik Jinekoloji- Türkiye Klinikleri Yayınevi 1992. 103-16
4. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS, et al: Transvaginal Scanning of the Endometrium: Current and Potential Clinical Applications. In Fleischer AC, Romero R, Manning F(Eds): The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1991.
5. Grimes D (1982). Dilatation and curettage.A reappraisal. Am reappraisal. Am J Obstet Gynecol. ;142:1-6
6. Riddick DH: Menstrüel Fonksiyon Bozuklukları. In Scott Jr, DiSaia PJ, Hammond CB (Eds):Obstetrik ve Jinekoloji. İstanbul Alemdar Ofset, 1992.
7. Gerbie MD: Complications of Menstruation; Abnormal Uterine Bleeding. In Pernoll ML (Ed): Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. East Norwalk, Appleton and Lange, 1991.
8. Netter Temel Histoloji William K.O. Patrick C.N. Çeviri Editörü: Müftüoğlu S. Kaymaz F. Atilla P. Güneş Tıp Kitabevi 2009
9. Kaunitz AM, Masciello AS, Ostrowsky M, ve ark. (1998). Comparison of endometrial Pipelle and Vabra aspirator. Journal of Reproductive Medicine; 33:427-431
10. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, ve ark. (1996). The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol. 87:345-9
11. Grunfeld L, Walker B, Bergh PA, et al: High-Resolution Endovaginal Ultrasonography of the Endometrium: A Noninvasive Test for Endometrial Adequacy. Obstet Gynecol 1991; 78:200-4.

12. Buttler W.J. Normal Abnormal Uterin Bleeding. In Te Linde's operative gynecology (eight edition, Lipincott-Rosen, USA 1996; 22: 453-75
13. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, et al: The Efficacy of THA Pipelle Endometrial Biopsy in Detecting Endometrial Carcinoma *Obstetrics Gynecology*. 1993;3:76-8
14. Fortergill DJ, Brown VA, Hill AS: Histological Sampling of the endometrium-a Comparison Between Formal Curettage and Pipelle Sampler, *Br J Obstet Gynecol*, 1982; 99:779-780
15. Gerbie MD: Complications of Menstruation; Abnormal Uterine Bleeding. In *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Seven Editions, Appleton&Lange, USA, 1991; 31: 660-3
16. Bosch VDT, Vanderdael A, Van Schoubroeck D, et al: Combining Vaginal Ultrasonography and Office Endometrial Sampling in the Diagnosis of Endometrial Disease in Postmenopausal Women. *Obstetrics Gynecology*. 1995; 85(3):349-52.
17. Hilard PA: Benign Disease of the Female Reproductive Tract: Symptoms and Signs. In *Novak's Gynecology Twelve Edition*, W&W, USA, 1996; 13: 331-352
18. Menteş S, M Göksu: *Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi*. İstanbul, Menteş Matbaası, 1986.
19. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. In: Özgünen T, ed. *Üreme Fizyolojisi*. Güneş Kitabevi , 2006
20. Awwad JT, Toth TL, Schiff I (1993). Abnormal uterin bleeding in the perimenopause. *Int J.Fertil Menopausal Stud*. 38:261-269.
21. Wren BG (1998). Dysfunctional uterine bleeding. *Aust Fam Physician*. 27:371-377.
22. Galle PC, Mc Rae MA (1993). Abnormal uterine bleeding. *Postgrad Med*. 93:73-81
23. Mencaglia L, Perino A, Hamous J (1987). Hysteroscopy in perimenapousal and postmenapousal women with abnormal uterine bleeding. *The Journal of Reproductive Medicine* 32:577-82
24. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, ve ark. (1995). Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopause bleeding- a Nordic multicenter study. *Am J.Obstet- Gynecol* . 172:1488-1494
25. Iatrakis G, Diakasis I, Kourounis G, ve ark. (1997). Postmenapousal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 24:157

26. APGO educational series on women's health issues (2002). Clinical management of abnormal uterine bleeding.
27. Astrup K, Olivarius Nde F (2004). Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83:203-207.
28. Mutter GL: Endometrial intraepithelial neoplasia will it bring order chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol oncol* 76:278-290,2000
29. Goodman A (2005). Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Uptodate* 13.1.
30. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. 1999 Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*49:8-31
31. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, Belling L, Holmberg P, MacLaughlin W, Howard F (2000). Gynecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia.* 6:643-8
32. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).*50:655-9.
33. Milojkovic M, Sijanovic S (2004). Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecol Obstet.* May;269 (4):259-62
34. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM (2003). Endometrial brush biopsy. An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med.* Jan;48(1):41-5.
35. Klemi P, Alanen KA, Salmi T (1995). Detection of malignancy in endometrium by brush sampling 1042 symptomatic patients. *Int J Gynecol Cancer.* May;5(3):222-225.
36. Vuopala S, Kauppila A, Mikkonen M, et al. (1982). Screening of asymptomatic postmenopausal women for gynecological malignancies, with special reference to endometrial sampling methods. *Arch Gynecol;*231(2):119-27.

37. Henderson SR, Roxburgh DR, Bobrow LG (1975). Endometrial washings histological and cytological assessment material obtained with an intrauterine jet washing device. *Br J Obstet Gynecol.* Dec;82(12):976-86
38. Word B, Gravlee C, Wideman G (1958). The fallacy of simple uterine curettage *Obstet Gynecol*;12:642-648
39. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et. al (1995). Comparison of D&C and Office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*;86-38
40. Mac Kenzie I, Bibby J (1978). Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet.*;566-568.
41. Vuopala S (1977). Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.*;70(suppl):22-25
42. Stock R, Kanbour A (1975). Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol.*;45:537-541
43. Hunter RE, Reuter K, Kopin E (1989). Use of ultrasonography in the difficult postmenopausal dilatation and curettage. *Obstet Gynecol May*;73(5Pt 1):813-6
44. Sardo AD, Sharma M, Taylor A (2004). A new device for 'no touch' biopsy at 'no touch' hysteroscopy: the H pipelle. *Am J Obstet Gynecol.* Jul;191(1):157-8
45. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, ve ark. (1991). Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*;77:954.
46. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, ve ark. (1995). Pipelle endometrial sampling. *J Reprod Med*;40:553
47. Tanriverdi HA, Barut A, Gun BD, ve ark (Epub 2004 Jun). Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Med Sci Monit.* 2004 Jun;10(6):CR271-4
48. Meeks GR, Woodliff JM, Box ST, ve ark (1993). Evaluation of endometrial biopsy using an aspiration curet without cervical tenaculum. *South Med J.* Sep;86(9):1011-6
49. Weiss RM (1992). The management of abnormal uterine bleeding. *Hosp Pract.* 27:55- 78.

50. Caufriez A (1991). Menstruel disorders in adolescence: Pathophysiology and treatment. *Hormone Res.* 136:156-159
51. Padwick M, Pyrse-Davies J, Whitehead M (1986). A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Eng J Med.* 315:930
52. Fornander T, Cedermar B, Mattson A (1989). Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1:117
53. Türk Hekimler Birliği. Jinekolojik Ultrasonografi. The American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin'den Türkçe Çeviri. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 1996; 5(2):79-91.
54. Smith P, Bakos O, Heimer G, et al: Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:591-5.
55. Thin-Chiu LI, Nuttal L, KLendzeris L et al: How well does ultrasonographic measurement of endometrial thickness predict the results of histological dating?. *Hum Rep Med* 1992; 7:1-7.
56. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS: Transabdominal and Transvaginal Sonography of Pelvic Masses. *Ultrasound in Med and Biol* 1989; 15:529-33.
57. Platt LD, Manning FA, Hill LM: Simultaneous Real-time Ultrasound Scanning and Pelvic Examination in Assessment of Pelvic Disease. *Am J Obstet. Gynecol* 1980; 136:693-4.
58. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, et al: Endometrial Abnormalities: Evaluation with Transvaginal Sonography. *AJR* 1988; 150:139-42.
59. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al: Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:47-52
60. Dodson MG: The Endometrium. In Dodson MG (Ed): *Transvaginal Ultrasound.* New York, Churchill Livingstone, 1991.
61. Freimanis MG, Jones AF: Transvaginal Ultrasonography. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30:955-62.
62. Rottem S, Timor-Tritsch IF, Thaler I: Assessment of Pelvic Pathology by High Frequency Transvaginal Sonography. In Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S

- (Eds): *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. London Little, Brown and Company, 1993.
63. Schoenfeld A, Ievavi H, Hirsch M, et al: Transvaginal Sonography in Postmenopausal Women. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:350-4.
 64. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS, et al: Transvaginal Scanning of the Endometrium. *J.Clin Ultrasound* 1990; 18:337-40
 65. Lewit N, Thaler I, Rottem S: The Uterus: A New Look with Transvaginal Sonography. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:331-6.
 66. Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA: Early Detection of Pregnancy with Transvaginal Ultrasound. *Fertil Steril* 1988; 49:78-91.
 67. Stiller RJ, De Regt RH, Blair E: Transvaginal ultrasonography in Patients at Risk for Ectopic Pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol* 1989; 161:930-3.
 68. Fleischer AC, Pannell RG, Mckee MS, et al: Ectopic Pregnancy Features at Transvaginal Sonography. *Radiolo* 1990; 174:375-8.
 69. Kurjak A, Zalud I, Schulman H: Adnexal 'Niasses In: Kurjak A, ed. *Transvaginal Doppler: a Comprehensive guide to Transvaginal color-Doppler Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Park Ridge, New Jersey: Parthenon Group. 1990; 103-23.
 70. Byun JY , Kim SE, Choi BG, ve ark. (1999). Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics*. 19:161-170
 71. Murasa E, Siegelman ES, Outwater EK, ve ark. (1999). Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics*. 19:1179-1197
 72. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, ve ark. (2003). The ATAC adjuvant breastcancer treat in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *BJOG*. 110:1099-1106
 73. Hallberg L, Nilsson L (1964). Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest*. 16:244-248.
 74. Berliere M, Radikov G, Galant C, ve ark (2000). Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer*. 36:35-36.
 75. Jemal A, Thomas A, Murrey T, et al. *Cancar statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.

76. Malpani A, Singer J, Wolverson MK, et al: Endometrial Hiperplasia: Value of Endometrial Thickness in Ultrasonographic Diagnosis and Clinical Significance. J Clin Ultrasound 1990; 18:173-7.
77. Archer DF, Mc Intyre-Seltman K, Wilborn WW, et al: Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:317-20.
78. Forrest TS, Elyaderani MK, Muilenburg MI, et al: Cyclic Endometrial Changes: US Assessment with Histologic Correlation. Radiology 1988; 167:233-7.
79. Timor-Tritsch IE: Is office use of Vaginal Ultrasonography Feasible?. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:983-5.
80. Arıdoğan N. Uterus Myomları. Klinik Jinekoloji- Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992. 3179-87.
81. Reinhold C, McCharty S, Bret PM, ve ark. (1996). Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. Radiology. 199:151-158
82. Berek JS. Novak Jinekoloji. In: Lurain JR, ed. Uterus kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri,2004;Bölüm IV:1144-5.
83. Hopewell JW (1980). The importance of vasculer damage in the development of late radiation effects of normal tissues. In: Meyn, RE, Withers, HR(Eds), Radiation biology in Cancer Research. Raven Press, New York.449
84. Mencaglia L, Perino MD (1986). Diagnostic hysteroscopy today. Acta Eur Fertil. 17:431-9
85. Hertweck SP: Disfunctional Uterine Bleeding, Obstet Gynecol Clin North America, 1992; 19: 129-149
86. Aksel S, Jones GS, Etiology and Treatment of the Disfunctional Uterine Bleeding. Obstet Gynecol, 1974; 44: 1
87. Chambers JT, Chambers SK: Endometrial Sampling: When? Where? Why? With What?. Clin Obstet Gynecol, 1992; 35: 29-39
88. DiSaia PJ, Creasman WT: Endometrial Hiperplasia. In DiSaia PJ, Creasman (Eds): Clinical Gynecologic Oncology St Louis, CV Mosby Company, 1989.

89. Şener AB, Ekici E, Seçkin N ve ark: Postmenopozal kanama yakınması ile gelen hastalarda vaginal ultrasonografi ile endometrial ölçüm ve endometrial biyopsinin karşılaştırılması. *Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler* 1991; 3:9-13.
90. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR: Endometrial Assessment by Vaginal Ultrasonography before Endometrial Sampling in Patients with Postmenopausal Bleeding. *Am J Obstet. Gynecol.* 1990; 163:119-23.
91. Varner ER, Sparks JM, Cameron CD, et al: Transvaginal Sonography of the Endometrium in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 1991; 78:195-9.
92. Osmers R, Volksen M, Kuhn W: Evaluation of the Endometrium in Postmenopausal Women by Means of Vaginal Ultrasound. *Rev-Fr-Gynecol-Obstet* 1992; 87(6):309-15.
93. Andolf E, Dahlander K, Aspenberg P: Ultrasonic Thickness of the Endometrium Correlated to Body Weight in Asymptomatic Postmenopausal Women. *Obstet-Gynecol* 1993; 82(6):936-40.
94. Ferreri S, Chiappa A, Cassolini GM, et al: Use of Transvaginal Ultrasonography in the Early Diagnosis of Endometrial Neoplasia. *Minerva Gynecology* 1993;45(7-8):343-8
95. Di Berto L, Leowenthal M: Endometrial Changes Associated with Myomata of the Uterus. *J Clin Pathol*, 1970; 23:677
96. Wikland M; Granberg S, Karlsson B. Replacing Diagnostic Curettage by Vaginal Ultrasound. *Eur.J. Obstet. Gynecol-Reprod-Biol.* 1993;137: 1823-7.
97. Bakos A, Smith P, Heimer G. Transvaginal Ultrasonography for Identifying Endometrial Pathology in Postmenopausal Women. *Maturitas* 1994; 20(2-3):181-9.
98. Lansec J, Alle C. How to investigate Menometrorrhagias at the Time of Menopause? *Rev-Fr-Gynecol-Obstet.* 1994; 89(11):573-7.
99. Castelo-Branco C, Puerto B, Duran M, et al: Transvaginal Sonography of the Endometrium in Postmenopausal Women: Monitoring the Effect of Hormone Replacement Therapy. *Maturitas* 1994; 19(1):59-65.
100. Pol A, Borhaiser Z. Experience with Transvaginal Ultrasonic Examination in Patients with Metrorrhagia. *Orv-Hetil* 1994; 135(24):1305-7.

101. Seelbach-Gobel B, Rempen A, Kristen P. Transvaginal Ultrasound of the Endometrium in Postmenopause. *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* 1995; 55(2):59-64.
102. Botris D, Kassanos D, Pyrgioits E, et al: Vaginal Sonography of the Endometrium in Postmenopausal Women. *Clin-Exp-Obstet-Gynecol* 1992; 19(3):189-92
103. Atasü T, Şahmay S, Arvas M Genital cancer and leiomyoma. *Gyn. Endoc.* 1990;4:122-131
104. Jerome F. Strauss III, Erlio G. The endometrium regulation and dysfunction. *Reproductive Endocrinology*, Third edition. 1991; 9: 309-319
105. Koss LG. *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases.* 4th Edition . 1992, 19: 535-587
106. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rösch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:265-70.
107. Check Jh, Chaver JS, Nowrosi K. Evaluation of the pipelle endometrial suction cuurete for timed endometrial biopsies. *Journal of Reproductive Medicine* 1989;34:218-220
108. İversen OE, Segadal E. The value of endometrial cytology, a comparative study of the Gravlee-Jet_Washer. *Br. J Obstet Gynecol* 1992;8: 9-16
109. Roberts M, Rodgers AD, Jahri S, et al. Endometrial cytology evaluation of samples obtained by outpatient aspiration. *Br. J Obstet Gynecol* 1994;101:628-641
110. Segadal E, İversen OE. Endoscann, a new endometrial cell samples. *Br. J Obstet Gynecol* 1983;90:266-271
111. Smith RNJ. Use of gynocheck endometrial tissue samples in infertility. *Br. J Obstet Gynecol* 1990;97:454-455
112. Bistoletfi ME, Hjerpe A. Routine use of endometrial cytology in clinical practise. *Acta-Cytol* 1993; 37:867-870
113. Lapolla JP, McCurdy C, Sangsten C. Expensence with the endopap device for the cytologic detection of uterin cancer and its precursors. A comparison of the endopap with fractional cuuretage of histerektomy. *Am J. Obstet Gynecol* 1990; 163: 10055-60

114. Ueda M, Ueki M, Kumaquik K, et al. Clinincal evaluation of the endosearch sampler in endometrial cytology a preliminary report. *Journal of medicine* 1994;25:305-310
115. Frenczy A, Gelfand MM. Outpatient endometrial sampling with endocyte, comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 1984;63:295-302
116. Ngon HY, Hsu C, NA HK. Diagnosis of endometrial carcinoma by histopathological examination of the endometrial aspirate by the curity-isaac sampler. *Aust N JZ Obstet Gynecol* 1987;27:234-237
117. Tay SK, Tan SA, Chua KM. The diagnostic value and patients acceptability of out patient endometrial sampling with gynoscann. *Aust N JZ Obstet Gynecol* 1997;32: 73-76
118. Stowall TB, Solomon SK, Ling FW: Endometrial sampling to prior hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73: 405-409
119. Lofgren O, Alm P, Lonescu A. Uterine microcurettage with combined endometrial histopathology and cytology. An alternative to conventional curettage. *Acta Obstet Gynecol* 1988;67:401-403
120. Boccenero ME, Rocaroni EC, Schlaen I. An articulated rotating brush for Office endometrial evaluation of climacteric outpatients. *Gynecol Obstet* 1994;19:67-76
121. Hale RW, Teich LA, Joiner JM. Histopathologic Evaluation of uteri curretted by flexibl suction cannula *Am J Obstet. Gynecol.* 1976;125:805-807
122. Bibbo M, Klusken SL, Azizi F. Accuracy of three sampling techniques for diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia *J Reprod Med*, 1982;27:622-626
123. Brown FH, K Ommcyen SE. Office gynecologic procedures primary care. *Acta Obst Gynecol* 1986;13:493-511
124. Saqi A, Pahsa TL, McGrath CM. Overexpression of p-16 in liquid based specimens are marker of cervical dysplasia and neoplasia *Diagn Cytopathol* 2002;27: 365-370
125. Maksem J, Sager F, Bender R. Endometrial collection and interpretation using the fixative system: a feasibility study *Diagn Cytopathol* 1997;17:339-346

126. Buccoliero AM, Castiglione F, Gheri CF et al. Liquid-based endometrial cytology: its possible value in postmenopausal asymptomatic women *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:182-187
127. Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F et al. Liquid-based endometrial cytology: Cyto-histological correlation in a population of 917 women *Cytopathol* 2007;18:241-9
128. Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou P. Et al. Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid-based cytology *Cancer Cytopathol* 2005;105: 56-64
129. Minagawa Y, Sato S, Ito M. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:149-154