



**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREMENOPOZAL VE POSTMENOPOZAL DÖNEMDE ENDOMETRİAL  
KALINLIK ARTIŞI TESPİT EDİLEN HASTALARDAN ALINAN  
ENDOMETRİAL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan**

**DR. SEHER ARSLAN ÇATAR**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman**

**YRD. DOÇ. DR. ASKER ZEKİ ÖZSOY**

**TOKAT**

**2016**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREMENOPOZAL VE POSTMENOPOZAL DÖNEMDE ENDOMETRİAL  
KALINLIK ARTIŞI TESPİT EDİLEN HASTALARDAN ALINAN  
ENDOMETRİAL BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan**

**DR. SEHER ARSLAN ÇATAR**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Danışman**

**YRD. DOÇ. DR. ASKER ZEKİ ÖZSOY**

**TOKAT**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Araştırma Hastanesinde ki uzmanlık eğitimim boyunca her zaman destek olan İhtisas eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam tez danışmanım *Yrd.Doç.Dr. Asker Zeki Özsoy'a* ,

Tecrübe ve bilgi ve deneyimi ile eğitimime büyük destek sağlayan saygıdeğer hocam *Prof.Dr. Fazlı Demirtürk'e*

Her zaman mesleki bilgi, tecrübe ve desteğiyle yanımda olduğunu bildiğim değerli hocam, anabilim dalı başkanımız *Doç. Dr. Bülent Çakmak'a*

Asistanlık eğitimim süresince büyük yardım ve desteklerini gördüğüm değerli eğitmenlerim; *Yrd.Doç.Dr. İlhan Bahri Delibaş'a*, *Yrd.Doç.Dr. Çiğdem Kunt İşgüder'e*, *Yrd.Doç.Dr. Hatice Yılmaz Doğru'ya*,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, başta poliklinik hemşiremiz *Nihal Alan* olmak üzere yardımını esirgemeyen tüm ebe, hemşire ve hizmetli personele;

Asistanlık eğitimim süresince de ilgi, sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen annem, eşim ve benimle beraber asistanlık yapan çocuklarım başta olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

## KISALTMALAR

AUK	: Anormal Uterin Kanama
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
D&C	: Dilatasyon ve Küretaj
DUK	: Disfonksiyonel Uterin Kanama
EKA	: Endometrial Kalınlık Artışı
FSH	: Folikül stimulan hormon
hCG	: İnsan Korionik Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
LH	: Luteinizan hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
WHO	: World Health Organisation
PMK	: Postmenopozal Kanama
RDUS	: Renkli Dopler Ultrasonografi
SHG	: Sonohisterografi
SIS	: Saline İnfüzyon Sonohisterografi
TAS	: Transabdominal sonografi
TVS	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi

## ÖZET

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Aralık 2014- Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran TVS ile değerlendirilip endometrial kalınlık artışı olan(premenopozal>12 mm, postmenopozal>4 mm) premenopozal ve postmenopozal 240 kadın hastada endometrial patolojilerin tanıdaki önemini araştırmak, histopatolojik bulguların dağılımını göstermek amacı ile yapıldı. Endometrial kalınlık artışı olan jinekolojik hastaların tamamı çalışmaya dahil edildi ve endometrial biyopsi alındı. Bu hastaların 107(%44.6)'si postmenopozal dönemde iken 133(%55,4) kişi premenopozal dönemde idi. Alınan tüm patolojilerin %70,1'i anormal olarak değerlendirildi. Postmenopozal dönemde bu hız %80, premenopozal dönemde ise %63,7 olarak tespit edildi. Postmenopozal dönemde istatistiksel olarak daha fazla patolojik durum izlendi( $p<0.005$ ). Postmenopozal(%36,4) ve premenopozal(%31,6) gruplarda en fazla izlenen patoloji endometrial polipti. Hiperplaziler premenopozal dönemde anlamlı olarak daha fazla izlenirken kanserler ise postmenopozal dönemde daha fazla izlenmiştir( $p<0.001$ ). Kanser görülme sıklığı postmenopozal olgularda %11,2 premenopozal olgularda %3 olarak tespit edilmiştir. Prekanseroz lezyonlar premenopozal grupta örneklerin %24,8'ini oluştururken postmenopozal dönemde örneklerin %20,2 sinde izlenmiştir. Rahim duvarı kalınlığı açısından gruplar incelendiğinde menapozda olanların ortalama duvar kalınlıklarının(12,37mm) menopoz olmayan kadınların ortalama duvar kalınlıklarına(16,76mm) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir( $p<0.005$ ). Hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde en sık başvuru nedeninin anormal/postmenopozal uterin kanama olduğu görülmektedir( $p<0.05$ ). Postmenopozal hastalarda endometrium kalınlaşması istatistiksel olarak anlamlı şekilde olarak patolojik bulgularla ilişkili bulundu( $p<0.05$ ). Her iki grupta anormal uterin kanama şikâyeti olanlarda ortalama endometrium kalınlığı, olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak transvajinal ultrasonografide endometrial kalınlık tespit edilen hastalarda organik lezyonları olan ve cerrahi müdahale gerektiren hastalardan ayırımı ve hastaların şikâyetlerinin değerlendirilip hızlıca tanı konulmasını sağlamak, kanser

öncü lezyonlar ve diğler yaşam kalitesini etkileyen patolojilerin tespiti için biyopsi alınması gereklidir.

**Anahtar kelimeler** :endometrial kalınlık, anormal uterin kanama, endometrium kanseri



## ABSTRACT

This study was performed to investigate the importance for diagnosis and to evaluate the distribution of histopathological findings among 240 premenopausal and postmenopausal women with increased endometrial thickness determined by transvaginal ultrasonography (premenopausal >12mm, postmenopausal >4 mm), in whom admitted to Gaziosmanpaşa University Health Research and Application Hospital Obstetrics and Gynecology polyclinics between December 2014 and January 2016. All of the gynecological patients with increased endometrial thickness were included in the study and endometrial biopsies were taken. Of these patients, 107 (44,6%) were in postmenopausal period while 133(55,4%) were premenopausal. 70,1% of all received samples were considered abnormal pathology. This rate was 80% in postmenopausal, in the premenopausal period was found to be 63,7%. Statistically more pathological conditions were observed in postmenopausal group ( $p < 0.005$ ). endometrial polyp was the most frequent pathology In postmenopausal(36,4%) and premenopausal(31,6%) groups. While hyperplasia was observed significantly more frequent in premenopausal women, cancer was determined more frequent in postmenopausal women ( $p < 0.001$ ). Cancer incidence has been identified as 11.2% in postmenopausal women and %3 in premenopausal patients. Precancerous lesions were observed in 24.8% of the premenopausal women and 20,2% of the postmenopausal samples. When the groups examined thickness in terms of average endometrial wall thickness, menopausal(12,37mm) women were statistically significantly lower than the postmenopausal(16,76mm) women ( $p < 0.05$ ). Abnormal uterine bleeding seems to be the most common cause of admittance in both premenopausal and postmenopausal women ( $p < 0.05$ ). Thickening of the endometrium in postmenopausal women was associated with a statistically significant manner as pathologic findings ( $p < 0.05$ ). In both groups, mean endometrial thickness in patients with abnormal uterine bleeding complaints, it was significantly higher compared to patients without bleeding ( $p < 0.001$ ).

As a result, patients detected endometrial thickness with transvaginal ultrasound discrimination organic lesions and patients requiring surgery and to ensure diagnosis quickly, biopsy is required for the detection of cancer precursor lesions and the other pathologies affecting quality of life.

**Keywords:** endometrial thickness, abnormal uterine bleeding, endometrial cancer





# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Uterin Embryoloji Ve Anatomi	4
2.2 Normal Menstrüel Siklus	5
2.3 Menstrüel Endometrium	7
2.4 Menstrüasyon	7
2.4.1 Proliferatif faz	8
2.4.2 Sekresyon fazı	9
2.5 Postmenopozal Endometrium	10
3. ENDOMETRİUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	11
3.1 Transvajinal Ultrasonografi (TVS)	12
3.1.1 Uterusun transvajinal ultrasonografi ile incelenmesi	13
3.2 Salin İnfüzyon Sonografi	15
3.3 Renkli Doppler Ultrasound (RDUS)	16
3.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	16
3.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	16
3.6 Histeroskopi	17
3.7 Sitolojik Değerlendirme	17
3.8 Histolojik Değerlendirme	18

3.9 Dilatasyon ve Küretaj (D&C)	18
3.10 Endometrial Biyopsi	20
4. ENDOMETRİUMUN BENİGN HASTALIKLARI	22
4.1 İnflammatuar ve İnfeksiyöz Süreçler (Endometritler)	22
4.2 Endometrial Metaplazi	23
4.3 Endometrial Polip	23
4.3.1 Atipik Polipoid Adenoma	24
4.4 Asherman sendromu	24
4.5 Radyasyon etkisi	24
4.6 İntrauterin araç etkisi	25
4.7 Endometrial Hiperplazi	25
4.8 Endometrial Kanser (Adenokarsinom)	28
4.9 Uterus Sarkomu	31
4.10 Hormon Replasman Tedavisi	31
5. MATERYAL VE METOD	33
6. BULGULAR	35
7. TARTIŞMA	43
8. SONUÇLAR	50
KAYNAKÇA	51

## TABLÖLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>1</b> Eski WHO endometrial hiperplazi sınıflaması	<b>25</b>
<b>2</b> Yeni WHO endometrial hiperplazi sınıflaması	<b>26</b>
<b>3</b> Çalışma grubuna alınan hastaların ortalama yaş ve endometrial çift duvar kalınlıklarının karşılaştırması	<b>35</b>
<b>4</b> Menopoz durumuna göre yaşların incelenmesi	<b>36</b>
<b>5</b> Endometrial çift duvar kalınlık artışı olan hastalarda histopatolojik bulguların dağılımı	<b>37</b>
<b>6</b> Perimenopozal hastalarda normal/anormal patoloji sonuçlarının gruplar arası dağılımı.	<b>38</b>
<b>7</b> Patoloji bulgularının normal anormal olma durumuna göre dağılımı	<b>38</b>
<b>8</b> Menopoz durumuna göre rahim duvarı kalınlıklarının incelenmesi	<b>39</b>
<b>9</b> Premenopozal ve postmenopozal hastalarda histopatoloji sonuçlarına göre ortalama endometrium kalınlıkları	<b>39</b>
<b>10</b> Hastaların poliklinik başvuru nedenleri tablosu	<b>40</b>
<b>11</b> Anormal uterin kanama durumuna göre endometrium duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi	<b>41</b>
<b>12</b> Hasta şikâyetleri ile bazı patoloji sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi	<b>42</b>



## 1.GİRİŞ

Endometrial hastalıklar jinekoloji kliniklerinde en çok karşılaşılan ve değerlendirilen sorunlardandır. Hastalar genellikle pelvik ağrı, düzensiz ve fazla kanama şikâyeti ile polikliniğe başvururlar. Bu yakınmalar içinde endometrial patolojilerle en çok ilgili olan anormal uterin kanamalardır ve peri ve postmenopozal hastaların jinekolojik başvurularının %70'ini oluşturur(1,2). Endometrial kalınlık artışı olan perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda en önemli belirti olan vajinal kanamaların en sık sebebi organik ve hormonal disfonksiyona bağlı nedenlerdir(16,5,3). Endometrium kalınlık artışı pek çok patolojide izlenebilir. Bunlardan en önemlileri maligniteler ve öncü lezyonlarıdır. Endometrial hastalıkların değerlendirilmesinde daha önceleri biyopsi gibi daha invaziv yöntemler kullanılırken klinikte yerini alması ile ultrasonografi(USG) endometrial hastalıkların değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda endometrium kalınlığının değerlendirilmesinde non invaziv bir yöntem olarak en sık transvajinal ultrasonografi(TVS) kullanılmaktadır. Teknik gelişmeler sayesinde endometrium TVS ile transabdominal sonografiden(TAS) daha iyi değerlendirilebilmektedir. USG endometrial kalınlığın sınırlarının ve yapısının ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Sonografik bulgular tanı koymada yeterli olmasa da hangi hastadan biyopsi alınması ve küretaj yapılması, hangi hastada gözlem ve medikal tedavi uygulanması kararında önemlidir(3). Endometrium USG ile gelişmekte olan siklusun evresine ve patolojilerine bağlı olarak değişik görüntülerde izlenebilir. USG tanıda oldukça önemli olmakla birlikte endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde en güvenilir, en kesin tanı yöntemi olarak histopatoloji hala gold standarttır(4,5). USG ile görüntülemeye proliferatif fazda endometriumun anterior–posterior ölçüsü (çift duvar kalınlığı) 5-7 mm arasındadır. Sekretuar fazda ise endometrium tipik olarak 6-12 mm arasında ölçülür. Post menopozal dönemde endometrium çift duvar kalınlığı ince bir bazal tabakadan ibarettir (single line, pencil line) bu grupta genel olarak 4 mm üstü değerler patolojik olarak kabul edilirken premenopozal dönemde 12 mm üzeri değerler patolojik olarak kabul edilir(4,5,6,7,8). Endometrium sagittal kesitte

görüntülediğinde karşılıklı endometrial yüzler uterus gövdesinin merkezine inen hiperekoik çizgiler olarak görülür. Endometrial kalınlık post menopozal kadınlarda endometrial kanseri ile ilişkilidir. Endometrium çift duvar kalınlığı hastadan hastaya değişse de aralığı sabittir. Endometrium kanserinin dışlanması 4 mm ve altında ölçümünün %95-97 duyarlılık gösterdiği tespit edilmiş ve bununla ilgili bir kılavuz oluşturulmuştur. Postmenopozal dönemde ise endometrial kalınlığı 4 mm üzerinde olan hastalarda salin infüzyon sonografi(SİS), histereskopi veya endometrial biyopsi ile değerlendirme gerekmektedir (9,10,11,). 35 yaş üzerinde ise anormal uterin kanama ve endometrial çift duvar kalınlık artışı olan hastalarda endometrial biyopsi şarttır.

1900 yılında Cullen endometriyumun hiperplastik lezyonlarının endometriyum karsinomu için öncül olduğunu bildiren bir makale yayımladı. Cullen'in yayını 1932'de Taylor, 1932'de Novak ve 1936'da Yui tarafından yayımlanan diğer araştırmalar izledi(15). Endometrial patolojilerin histopatolojik değerlendirilmesi için biyopsi temininde kullanılan yöntemlerden biri olan dilatasyon ve küretaj(D&C) işlemi ilk defa Fransız bir hekim tarafından 1843 yılında tanımlanmış ve günümüzde altın standart kabul edilmiştir(4,5,17). Bu işlem doku örneklerinin alınarak histolojik tanı konulmasına olanak sağlar. Güvenilir bir yöntem olmasına rağmen düşük oranda morbidite ve mortalitesi vardır(3,12,13). Endometrial patolojilerin histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla yapılan endometrial biyopsi genel olarak anestezi gerektirmeyen ve hastane dışında yapılabilme avantajına sahip bir işlemdir. Günümüzde en sık kullanılan endometrial biyopsi aletleri 3 mm çaplı, künt uçlu ve aspirasyon sağlayan internal pistonları olan plastik kanüllerdir(1,13 ).

Endometrial kalınlık artışında en çok korkulan patolojiler endometriyum kanserleri ve öncü lezyonları hiperplazilerdir. Ancak endometriyumla ilgili diğer patolojiler de kadınların jinekoloji kliniklerine en sık başvuru nedenleri arasında olması nedeni ile ayrıca önemlidirler(1). Endometrial hastalıkların tanısının konulması kanser ve öncü lezyonların tanısının konulması açısından önemli olmakla beraber endometrial kalınlık artışı olan hastaların büyük çoğunluğunda diğer patolojik nedenlerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu zaman hiperplazi veya kanser saptanmayan olgularda benign patolojiler normal olarak yorumlanmakta ve göz ardı edilebilmektedir. Özellikle doku tanısının geç verilmesi

nedeni ile de tedavide gecikmeler olabilmekte hastalar uzun süre semptomları ile baş başa kalabilmektedir. Bu da hastaların tedavisinde aksamalara yol açabilmektedir. Ayrıca kalınlık artışı olan hastalar patolojiler benign gelse bile kavitenin tamamının örneklenmemiş olabileceği akılda tutularak hastalar gözetim altında tutulmalıdır. Endometrial kalınlık artışı olan hastaların premenopozal dönemde sadece %15'inde kanser ve öncü lezyonları tespit edilebilir. Her ne kadar yaşla beraber hiperplazi ve kanser riskinde artış olsa da 19-34 yaşta endometrial hiperplazi saptanan olgularda kanser riski %1,6 ve 35-44 yaş grubunda % 6,4 olması nedeni ile özellikle tedaviye yanıtız ve uzun süre karşılanmamış östrojen etkisine maruz kaldığı düşünölen genç olgularda da endometrial örnekleme önerilmektedir(14).

Bu çalışmada premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastaların endometriumları TVS ile değerlendirildi. Endometrial kalınlık artışı olan hastalar jinekolojik her ne sebeple başvurursa başvursun çalışmaya dâhil edildi. Şikâyetlerinden bağımsız olarak bütün hastalardan endometrial biyopsi alındı. Bu çalışmada amaç endometrial kalınlık artışı olan olgularda endometrial patolojilerin klinik tanıdaki önemini araştırmak, endometrial histopatolojik bulguların dağılımını göstermek ve hastaların semptom ve şikâyetleri ve USG bulguları doğrultusunda olası endometrial patoloji tanılarının tespit edilmesi ve hastaya erken tedavi olanağı sunulmasında göz önüne alınabilmesi yolu ile fayda sağlaması, hastalarda organik lezyonları olan ve cerrahi müdahale gerektiren hastalardan ayırımı ve hastaların şikâyetlerinin değerlendirilip hızlıca tanı konulmasını sağlamak, kanser öncü lezyonlar ve diğör yaşam kalitesini etkileyen patolojilere dikkat çekmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Uterin Embryoloji ve Anatomi

Uterus ve endometrium mesodermal orijinlidir ve post ovulatuvar 8 ila 9. haftalarda müllerian(paramesonefrik ) kanalların füzyonu sonucu oluşurlar. Serviksin genel olarak müllerian orijinli olduğu kabul edilir ancak müköz membranın ürogenital sinusten kaynakladığına dair tartışmalar vardır. Gestasyonun 20. haftasına kadar kalın bir fibroelastik stroma tarafından desteklenen tek tabakalı kolumnar epitelden oluşan ince bir çizgiden ibarettir. 20. gestasyon haftasından sonra yüzey epiteli glandüler yapıları oluşturmak üzere stromaya doğru invajine olur. Doğumda uterus korpus ve serviksten oluşan yaklaşık 4 cm boyutlu bir organdır ve endometrium 5 mm den daha incedir. Postmenopozal endometriuma benzer şekilde yüzey ve gland tabakası kısa kolumnar ve küboidal epitelyum ile çevrilidir. Prepubertal yıllarda endometrium hala inaktiftir ve serviks uterusun hala major kısmını oluşturmaktadır. Reprodüktif dönemde uterusun boyutları pariteye bağlı değişkenlik gösterir. Nullipar kadınlarda yaklaşık 8 cm boyunda 5 cm genişlikte ve 2,5 cm kalınlıktadır. Multigravid uterus parite ile beraber büyür. Endometrium reprodüktif dönemde siklik morfolojik değişiklikler gösterir. Yüzey epitelinin üst üçte ikilik bölümünde bu değişiklikler belirgindir ve bu tabakaya fonksiyonel tabaka altta kalan üçte birlik tabakaya ise bazal tabaka denir. Fonksiyonel tabaka daha sonra kompakt ve spongioz olmak üzere iki kısımda incelenir. Bazal tabakadaki morfolojik alterasyonlar minimaldir. Endometrial morfoloji postmenopozal dönemde ise prepubertal yıllara benzer(18).

Endometrium üstte fallop tüplerinin mukozal epiteli ve altta endoservikal kanal epiteli ile sınırlanır, fallop tüplerindeki sınır net değildir ve bazen tüp içerisinde birkaç santimetre(cm) uzayabilir buna endometrializasyon denir. Servikal kanalda ise diğer epitele dereceli bir geçiş izlenir bu geçiş zonu bazen 1 cm'yi bulabilir. Nadir olmayan bir şekilde endometrial bez yapıları endoservikal kanala doğru uzanabilir. Alt uterin segmentteki gland yapıları fundustaki hormonal stimulasıyona bağlı morfolojik değişiklikleri göstermez ve patolojik incelemelerde bu bölgede inaktivasyon izlenmesi diğer bölgelerde de cevap olmadığı anlamına gelmez.



Fundustaki epitelyum uniform bir morfoloji gösterir. Ancak endometrial kalınlık bölgesel değişiklikler gösterebilir. Bazal tabaka myometriuma yapışık ve genellikle basit yalancı çok tabakalı ve bazofilik olarak izlenir. Sekretuar aktivite göstermez ve minimal veya sıfır mitotik aktivite vardır. Hücreler iğsi çekirdekli dar belirgin silik sitoplazmalı olarak izlenir.

Kalan endometrium fonksiyonel tabaka olarak adlandırılır. Fonksiyonel tabaka daha sonra kompakt(yüzeyel kompakt tabaka) ve spongios (derin spongios tabaka) olmak üzere iki kısımda incelenir. Bu ayırım sadece geç sekretuar fazda belirgindir. Spongios tabaka daha yüksek sekretuar aktivite gösterir, stroması ise zayıf predesidual cevap gösterirken yüzeyel kompakt tabakada stromal belirgin predesidual reaksiyon vardır sekretuar cevap azdır. Bu tabakada granüle lenfositler de izlenir. Yüzey epiteli birbirine benzer devamlılık gösteren glandüler bir epitelyum tabakası oluşturur. Steroidlere zayıf cevap verir ve sıklıkla silyalıdır. Endometrial glandüler hücreler ise sekretuar, silialı ve clear cell(şeffaf) olmak üzere üç tipte izlenir. Sekretuar hücreler siklusun değişik zamanlarına göre farklı tiplerde izlenebilir. Şeffaf hücreler endometriumda en sık izlenen hücre tipidir, silyalı hücrelerin öncüsü olarak düşünülür nadirdirler ve proliferatif fazda daha çok izlenirler. Silyalı hücreler yüzey epitelinde oldukça sık olmakla beraber kornu ve endoservikse doğru daha yoğun izlenirler özellikle östrojen etkisindedirler ve östrojen baskın durumlarda daha belirgin hale gelirler görülmeleri atrofiyi dışlar(18,19).

Stromal hücreler menstruel siklus boyunca dramatik değişiklikler gösterirler. Proliferatif faz boyunca küçük genel olarak kompakt oval hiperkromatik ve berrak sitoplazmalı olarak izlenirler. Midproliferatif fazda preovulatar östrojen seviyesinin pik yaptığı dönemde intrasellüler ödem izlenir. Proliferatif fazın sonuna doğru çekirdekleri hafifçe irileşir ve kromatin daha az yoğun hale gelir. Sekretuar faz ortasında stroma tekrar ödematöz izlenir. Sekretuar fazda predesidual değişiklik olur veziküle çekirdekli şeffaf sitoplazmalı keskin sınırlı hale gelirler progesteron etkisi ile desidualize olmaya başlar. Desidual endometrium gebelik endometriumu olarak bilirse de gebelikten önce özellikle spiral arterioller çevresinde belirginleşmeye başlar granüle lenfosit ve naturel killer hücreler stromada artmaya başlar. Bir grup sitokin salınımı ve laminin ve fibronektin gibi nidasyonda gerekli matrix protein

sentezi artar.

Endometriumun arteriel kanlanması arkuat arterlerden gelen radial arterler vasıtası ile olur. Radial arterin dalları endometrial miyometrial alanda bazal arterleri oluşturur. Yüzeye doğru ise spiral arteriol adını alırlar. Bu arterioller hormonlara cevap verirler sekretuar fazın ikinci yarısında progesteron etkisi ile belirginleşirler. Stromal ödem menstruasyon öncesinde çözüldüğünde kıvrımlaşma belirginleşir. Proliferatif fazda minimal kıvrımlaşma gösterirler. Venöz kanallar ve venler arasında düzensiz bir bağlantı vardır ve stromada venöz göllenmeler oluşur. Normal endometriumda lenfatik damarlar vardır ancak gebelik sırasında kaybolurlar(19).

## **2.2 Normal Menstrüel Siklus**

İnsanda normal menstrüel siklus incelenen organa göre ovaryel ve uterin siklus şeklinde iki bölümde incelenebilir. Ayrıca ovaryel siklus foliküler ve luteal fazlara, uterin siklus ise bunların karşılıkları olan sırasıyla proliferatif(preovulatar veya folliküler)ve sekretuar fazlara(postovulatar veya luteal) bölünebilir. Yetişkin insan endometriumundaki siklik histolojik değişiklikler Noyes, Hertig ve Rock tarafından 1950’de tanımlanmıştır(20). Endometrial siklus sıklıkla patoloji raporlarında 28 gün olarak standardize edilmiştir. Bu değişiklikler overlerde siklik olarak üretilen hormonlara cevap olarak oluşmaktadır. Endometriumdaki siklik histolojik değişiklikler iki bölümde ele alınabilir: endometrial bezler ve bunları çevreleyen stroma. Endometriumun yüzeyel 2/3’lük bölümü proliferatif olan ve gebelik oluşmadığı takdirde siklus sonunda atılan bölümdür. Decidua basalis ise endometriumun en derin bölümü olup her ay proliferasyona uğramaktadır. Her menstrasyondan sonra oluşan endometrial rejenerasyonun kaynağını oluşturmaktadır (21).

Endometrial siklus: proliferasyon, sekresyon, menstrüasyonla sonlanan dejenerasyon ve rejenerasyon fazlarından oluşur. Endometriumdaki bu siklik değişiklikler over kaynaklı östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir.

### 2.3 Menstrüel Endometrium

Vajinal kanamanın ilk günü menstrüel siklusun birinci günü olarak kabul edilmektedir. Konsepsiyon ve implantasyon 24.günde gerçekleşmezse korpus luteum geriler ve belirgin bir progesteron çekilmesi olur. Geç sekretuar fazdaki endometrium hızla menstruel faza girer ve siklusun ilk günü olarak kabul edilir. Bu faz glandüler ve stromal yıkım ile seyrederek. Histolojik olarak fragmentasyon, glandüler kollaps, kan ve zeminde nötrofiller izlenir. Hematoksin ile koyu mavi boyanan toplar şeklinde stromal hücreler tek tabakalı epitelyum hücreleri ile çevrili şekildedir. Bazı alanlarda sözde papiller sinsityal metaplazi olarak ta adlandırılan çok tabakalı epitelyum de izlenebilir. Menstrüasyondan sonraki decidua basalis ise primordial bezler ve myometriuma komşu bölgede fakir bir stromadan oluşmaktadır.

### 2.4 Menstrüasyon

Korpus luteum steroidleri (östradiol ve progesteron) merkezi negatif feedback etki ile Folikül Stimülant Hormon (FSH )ve Luteinizan Hormon(LH) sekresyonunda azalmaya neden olur. Her iki steroidin sekresyonunun devam etmesi sonraki folikül seçimi için uyarıyı azaltıcı etki yapmaktadır. Luteal dönemde inhibin sekresyonu da FSH'nın azalmasını potansiyalize etmektedir. Over içerisinde üretilen progesteron lokal olarak başka folikül seçilmesini ve gelişmesini inhibe eder. Gebelik oluşmadığı takdirde korpus luteum gerilemekte ve östrojen ile progesteron düzeyleri azalmaktadır. Bu durumda merkezi inhibisyon ortadan kalkmakta, FSH ve LH düzeyleri yeniden yükselerek başka bir grup folikülün seçilmesini sağlamaktadır.

İmplantasyon oluşmadığı takdirde glandüler sekresyon durmakta ve stratum fonksiyonale düzensiz bir şekilde yıkıma uğramaktadır. Sonuçta endometriumun bu tabakası dökülmekte ve bu olaya menstrüasyon adı verilmektedir. Bu dökülmenin nedeni korpus luteumun harap olması ve östrojen ve progesteron üretiminin azalmasıdır. Seks steroidlerinin ortamdaki çekilmesi ile spiral arterlerde çok kuvvetli

bir spazm oluşmakta ve bu da endometriumda iskemiye neden olmaktadır. Bu arada lizozomlar parçalanmakta ve proteolitik enzimler açığa çıkmakta, bunlar da lokal doku harabiyetine yol açmaktadır. Böylelikle endometriumun bu tabakası dökülmekte, ancak daha sonra endometrial büyümeyi sağlayacak olan stratum basalis sağlam kalmaktadır. Menstrüel siklus boyunca prostaglandin sentezi oluşmakta ve menstrüasyon esnasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır(22). Prostaglandin F2 $\alpha$  kuvvetli bir vazokonstriktör olup arteriollerde vazospazmı ve endometrial iskemiye daha da arttırmaktadır. PGF2 $\alpha$  aynı zamanda myometrial kontraksiyonlar da oluşturmakta, bu kontraksiyonlar hem uterus duvarında lokal kan akımını azaltmakta hem de dökülen endometrial dokuların uterusdan dışarıya atılmasını kolaylaştırmaktadır.

Menstrüel kan baskın olarak arteryeldir, sadece %25'i venöz orijinlidir. Doku pıhtıları, prostaglandinler ve relatif olarak fazla miktarda endometrial dokudan gelen fibrinolizini kapsar. Fibrinolizin pıhtıyı eritir ve böylece menstrüel kan normal olarak pıhtı içermez.

Normal bir menstrüel siklus 21-35 gün sürmekte olup bunun 2-6 gününde kanama olmaktadır. Toplam kan kaybı 30-80 ml' e arasında olmalıdır, 80 ml'nin üzeri anormal kabul edilir(1,23). Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak 2/3'si kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür (1,23).

#### **2.4.1 Proliferatif Faz**

Proliferatif fazda embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla ve dolaşımında artan östrojen düzeylerinin etkisiyle decidua fonksiyonaliste progressif bir mitotik büyüme oluşmaktadır. Siklusun 4-15 günlerini kapsayan bu süreç bireysel farklılıklar gösterebilir. Proliferatif fazın başlangıcında endometrium incedir. Bu dönemde görülen dominant değişiklik başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki endometrial bezlerin daha uzun ve kıvrıntılı bir hale dönüşümüdür. Prolifere olan bu bezlerde histolojik olarak çok sayıda mitotik hücre mevcut olup bu hücrelerin organizasyonu erken proliferatif dönemde tek katlı prizmatik epiteleden ovülasyon

öncesinde psödostratifiye paterne değişmektedir. Bu zaman boyunca stroma yoğun kompakt bir tabaka halindedir. Vasküler yapılara nadir olarak rastlanmaktadır. Siklusun 8-10. Günlerinde temel olarak östrojen etkisi ile ödem oluşumuna bağlı olarak endometrial kalınlık artar. 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.

Menstrüasyonun başlamasından 5-6 gün önce östradiol, progesteron ve inhibinin plazma seviyelerinde azalma görülür. Bu esnada FSH seviyelerinde yükselme olur, bu daha sonra içlerinden birisi dominans kazanacak olan folikül gelişmesini sağlar. Folikül gelişmesi giderek artan östrojen salgısına neden olur, bu da endometriumun proliferasyonunu sağlar. Endometrium kalınlığı 3-5 kat artar. Artan östrojen, FSH salgısını baskılar, ancak östrojen salgısı belli bir düzeye gelince LH salgısını uyarır, 24- 36 saat sonra ovulasyon meydana gelir(18,19).

#### **2.4.2 Sekresyon Fazı**

Tipik bir 28 günlük siklusda ovulasyon siklusun 14.gününde oluşmaktadır. Ovulasyonu izleyen 48-72 saat içerisinde progesteron sekresyonunun başlaması endometriumun histolojik görüntüsünü değiştirmekte ve sekretuar faza sokmaktadır. Bu faz siklusun 17 -28 . günlerini karşılar. Siklusun 16. gününde serum progesteron artışına bağlı bir ara dönem oluşur buna interval faz da denir. Bu fazda dağınık bezler epitelyal mitoz ve bazal sekretuar vakuoller bir arada izlenir. Bu dönemde ovulasyon kararı verilemez. Bu faza sekretuar faz adının verilmesinin nedeni bezlerin lümenlerinde eosinofilik proteinden zengin sekretuar ürünlerin mevcut olmasıdır ve tipik olarak siklusun 17. gününde başlar ve ovulasyon için patognomoniktir. Proliferatif fazın aksine sekretuar faz, hücreler üzerinde östrojene ilaveten progesteron etkileriyle karakterizedir. Genelde progesteron etkileri östrojene antagonistik olup endometrial hücrelerdeki östrojen reseptör konsantrasyonunda progressif bir azalma oluşmaktadır. Bunun sonucunda östrojen uyarısıyla oluşmuş DNA sentezi ve hücrel mitoz siklusun ikinci yarısında antagonist etki altında kalmaktadır (1,18,19).

Sekretuar fazda endometrial bezlerde karakteristik olarak periodik asit-schiff (PAS) ile pozitif boyanma gösteren ve glikojen içeren vakuoller oluşturmaktadır.

Erken sekretuar fazda (17-18 günler) bezler daha kıvrımlı hale gelir çekirdek belirginleşir. Tipik olarak piyano tuşu görünümü olur. Mid sekretuar fazda (19-21 gün)stromal ödem belirginleşmeye başlar. Bez /stromal oran artar eosinofilik lümen sekresyonları artar bezler kıvrımlı ve tübüler izlenir. Endometrial tabakalar belirginleşir. Bazal tabaka fonksiyonel tabakadan rahatça ayırt edilebilir. Bezlerin sekretuar aktiviteleri maksimum olup endometrium blastosistin implantasyonu için optimal şekilde hazırlanmış olmaktadır. Geç sekretuar dönemde maksimum stroma ödemi ile birlikte spiral arterler belirgin şekilde görülebilmekte ve sekretuar fazın kalan bölümünde gittikçe uzamakta ve kıvrıntılı bir hal almaktadır. Spiral arterioller etrafında predesidual kaf oluşur. Erken predesidual değişiklikler başlar. Menstrüasyondan 2 gün kadar önce vasküler sistemden bu bölgeye göç eden polimorfonükleer lenfositlerin sayısında dramatik bir artış olmaktadır. Bu “lökosit infiltrasyonu” endometrial stromanın kollapsının ve menstrüel kanamanın başlayacağını habercisi olmaktadır. Bez yapılarında testere dişi görünümü ve yaygın predesidual değişiklikler olur.

## **2.5 Postmenopozal Endometrium**

Menopoz ile beraber hormonal etkilerde uzak kalan endometrium atrofiye uğrar. Endometrium ince ve inaktiftir. Histopatolojisinde nadir bez yapıları izlenir. Epitelyum küboidal veya yassı hücrelerden oluşur.

### 3. ENDOMETRİUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Jinekolojik başvurularda hastaların değerlendirilmesindeki aşamalarının en önemli basamaklarından birisi endometriumun değerlendirilmesidir. Endometrium değerlendirilirken aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır.

#### *Görüntüleme Yöntemleri*

USG (Transvajinal veya Transabdominal)

Salin infüzyon sonografi(SİS)

Renkli Dopler Sonografi (RDUS)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Manyetik Rezonans (MR)

#### *Sitolojik Değerlendirme*

Servikovajinal Papanicolaou smear

Endometrial lavaj

Endometrial fırça

#### *Histolojik Değerlendirme*

Fraksiyone küretaj veya Dilatasyon & Küretaj

Endometrial biyopsi

-Novak Küret

-Karmen Kanül

-Vabra aspiratörü

-Pipelle

#### *Endoskopik Değerlendirme*

Histeroskopi

### 3.1 Transvajinal Ultrasonografi (TVS)

Transvajinal sonografi 1984 yılında tanımlanmasından bu yana jinekolojik muayenelerin önemli bir parçasıdır ve gelişen teknoloji ile hemen hemen tüm pelvik peritoneal kaviteyi görüntüleyebilmektedir. Bununla beraber vajen apeksinden 6-8 cm' den daha uzakta olan yapılar vajinal prob sınırları dışında kalabilir. İnceleme için mesanenin boş olması gerekir. Temel endikasyonu küçük pelvik kitleleri incelemek, endometrial veya myometrial patolojileri, tuba ve overlerin hastalıklarını değerlendirmek, cul-de-sac'ı incelemek ve kistik kitlelerin aspirasyonuna kılavuzluk etmektir. Mesane tabanı, serviks ve uterus sagittal planlarda görüntülenir. Daha lateralde endometrium ve kornular incelenir. Daha da lateralde ise overler izlenir(3,6,24).

TAS ve TVS' nin birbirine avantaj ve dezavantajları vardır. TVS' de kullanılan yüksek frekanslı (5-7,5 Mhz) problarla görüntü kalitesi TAS incelemeye göre yüksek olduğundan; hastanın şişman veya kitlenin küçük olması patolojinin tanımlanmasında önemli dezavantaj yaratmaz (3,6,25).

TAS 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 nedenle TVS, TAS' ye göre daha olumlu sonuçlar vermektedir. Ayrıca hastaların % 16-60' ında ek bilgiler sağlanması ve görüntü kalitesinin TAS'ye göre %22-87 oranında daha iyi olmasıyla avantaj sağlar. Büyük pelvik kitlelerde ise kitlenin probun alanının dışına taşması nedeniyle TVS yetersiz kalır (3,6,26). TAS ile pelvik organların daha panoramik görüntüsü elde edilebilir.

Ultrasonografiye tek tanısal yöntem olarak güvenilmemesi, ancak şüphe edilen patolojinin varlığı veya yokluğunu onaylayacak, fizik muayeneye yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmesi gerektiği de belirtilmektedir. (3,6,27,28,29).

TVS uygulanırken hastaya yapılacak işlem önceden ayrıntılı şekilde anlatılıp, kendi katkısının da olması için cesaretlendirip mesanesini boşaltması istenir. Jinekolojik muayenede olduğu gibi hasta litotomi pozisyonunda, jinekolojik masaya hazırlanır. Kullanılan vajinal prob üzerine jel sürülür. Vagenle teması



engellemek için proba bir latex kondom takılır. Ardından prob kılıfının üzerine bir kayganlaştırıcı (lumbrikan) sürülerek probun kolay uygulanması sağlanır. Prob vajene yerleştirildikten sonra pelvis içerisindeki yapılar, sagittal, koronal ve transvers planda sistemik şekilde taranır. Ultrasonografi kayıtları tıbbi dökümantasyonun önemli bir parçası olarak kabul gördüğünden uygun şekilde kaydedilmeli ve saklanmalıdır (3,6,27,28,29).

### **3.1.1 Uterusun transvajinal ultrasonografi ile incelenmesi**

İlk adım önde mesaneyi arkada rektosigmoidi tanımlamaktır. Uterusun pozisyonu, mesane ve rektosigmoidin distansiyonuna, uterus içerisindeki veya dışındaki kitlelere bağlı olarak değişir Sistemik bir tarama ile endometrium, myometrium, vasküler yapılar ve ligamentlerin çeşitli patoloji incelenebilir. Endometrium uzun ekseninde tanımlandığında uterusun sagittal ve yarı aksiyel ve koronal plandaki görüntüleri elde edilebilir(3,6,27,28,29,).

Reproduktif çağda erişkin bir kadında normal uterus uzunluğu 7-10 cm, eni 5 cm ve yüksekliği 4 cm' dir. Postmenopozal 15-20 yıl içinde ise yaklaşık 5-6 cm uzundur(49). Reproduktif dönemde uterusun boyutları pariteye bağlı değişkenlik gösterir. Nullipar kadınlarda yaklaşık 8 cm boyunda 5 cm genişlikte ve 2,5 cm kalınlıktadır. Multigravid uterus parite ile beraber büyür.(19,30). Uterus seroza, myometrium ve endometrium olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Myometrium da kendi içinde eksternal, intermedier ve internal tabakadan oluşmaktadır. Menstrüel siklus sırasında esas olarak uterus volümünü arttıran, endometrium ve intermedier tabakadaki hacim artışıdır. İnternal tabaka ise subendometrial halo ve myometrial halo gibi isimler alır ve endometrium kalınlığının ölçülmesinde ultrasonografide önemli bir referans oluşturur(31). Endometriumun ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde hem kantitatif hem de morfolojik değerlendirme yapılmaktadır. Kantitatif değerlendirmede endometrium çift duvar kalınlığı ölçülürken; morfolojik değerlendirmede endometrial kavitede sıvı veya kitle olup olmadığı ve endomyometrial bileşkenin düzensizliği araştırılmaktadır. Uterus kavitesinde sıvı varsa ölçüm sırasında sıvı kalınlığı ölçüme

dâhil edilmemelidir. Çalışmalar göstermektedir ki ultrasonografik değerlendirmeyi yapan kişiler arasında endometrial kalınlığın ölçümünde 2 mm' lik farklılık vardır (interobserver değişkenlik) dolayısıyla endometrial kalınlık esas alınarak yapılacak invaziv girişimlerde bu durum da dikkate alınmalıdır(3,9,31).

Endometrial kalınlık ve ekojenite menstrüel siklus sırasında değişmekte olup; proliferatif dönemde 4-8 mm, periovulatar dönemde 6-10 mm, sekretuar dönemde ise en fazla 7-14 mm' dir. Hormon replasman tedavisi (HRT) almayan postmenopozal kadınlarda ise endometrium çift duvar kalınlığı 4 mm ve daha küçük ve ince bir bazal tabakadan ibarettir (single line, pencil line) (3,9,31). Bu eko yapısına sahip endometriumda postmenopozal kanama nedeni genellikle atrofik endometriumdur. Bu hastaların jinekolojik muayenesinde uterus hacmi oldukça küçüktür.

HRT almayan postmenopozal kanama şikayeti olan 1100 kadının incelendiği multisentrik bir çalışmada, TVS ile endometrial küretaj sonuçları karşılaştırılmıştır: endometrial kalınlığın  $\leq 4$  mm olduğu hastaların hiçbirinde endometrial kansere rastlanmamıştır(32). Endometrium kanseri olan en ince endometrial kalınlık bilateral ölçümde 4 mm olarak sunulan bir olgudur(33).

HRT almayan postmenopozal kanamalı hastalarda; endometriumun değerlendirilmesi amacıyla TVS ile dilatasyon küretajın (D/C) karşılaştırıldığı en geniş çalışma 1168 hastayı kapsayan Nordic çalışmasıdır. Endometrial çift duvar kalınlığı için eşik değer 4 mm seçildiğinde, TVS ile endometrial patolojilerin tespitinde sensitivite %96, spesifite %68' dir. 5 mm seçildiğinde sensitivite % 94, spesifite ise %78' dir. 4 mm' yi eşik değer olarak seçildiğinde postmenopozal kanamalı olguların %50'sinde biyopsinin gerekliliğinin değişebildiğini belirtmektedir (14,34).

Postmenopozal kanaması olan ve HRT almayan olgularda, değerlendirmede ilk basamak olarak TVS önerilmektedir; endometrial biyopsi endometrial çift duvar kalınlığı  $> 4$  mm olanlarda yapılmalıdır. EÇDK  $\leq 4$  mm olmasına rağmen kanama devam ediyorsa yine endometrial biyopsi yapılmalıdır(14).

HRT kullanan postmenopozal kadınlarda, endometrium daha kalındır. Postmenopozal kanaması olan HRT kullanan kadınlarda, HRT' nin endometrial

kalınlık üzerine etkisini araştıran çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda endometrial patolojinin sıklıkla, endometrium kalınlığın 7 mm' yi geçtiği olgularda bulunduğu belirtilmektedir(35). Ancak bazı çalışmalarda ise, HRT kullanan kadınlarda da endometrial kalınlığın 5 mm ve üstü olarak alınması gerekliliği vurgulanmaktadır (36,37). Vajinal ultrasonografinin, eksojen hormon stimulasyonuna bağlı endometrial kalınlık ile hiperplazi ya da kansere bağlı endometrial kalınlığı ayırt edebilme şansına sahip olmadığı, bu nedenle postmenopozal kanaması olan tüm kadınlarda HRT kullanımına bakılmaksızın endometrial kalınlıkda aynı standardı kullanmanın akıllıca olduğu ileri sürülmektedir(35,36,37).

Endometrial patolojilerin tanısında TVS' nin sensitivitesi ve spesifitesi, invaziv tanı metotlarının yerini alabilmek için yeterince güvenilir değildir. Endometriumun kalınlaşmasına yol açan ve kanseröz olmayan polip, hiperplazi gibi patolojiler nedeniyle endometrial kanser tanısındaki spesifite düşmektedir. Endometrial hiperplazilerde, endometrial kalınlık 6-13 mm arasında değişmekte ortalama 10 mm'dir. Endometrium kanserinde ortalama endometrial kalınlık ise 21,1(±1,8) mm'dir(34). Buna rağmen, endometriumun ultrasonografik değerlendirilmesi ile endometrial hiperplazi ve endometrial kanser ayırımı yapılamaz, histopatolojik tanı şarttır.

TVS kullanılarak uterusun büyüklüğünde, şeklinde veya ekojenitesindeki herhangi bir değeriklik kolayca gösterilebilir. Ayrıca 5 mm' ye kadar küçük çaptaki uterin fibroidler veya bunların submüköz, intramural, subseröz yerleşimleri ayrıntıları ile gösterilebilir. Diğer yandan myomdaki hyalin dejenerasyon, yağlı dejenerasyon, kalsifikasyon ve hemorajik nekroz gibi değeriklikler de görüntülenebilir (26,38).

### **3.2 Salın İnfüzyon Sonografi**

SİS yöntemi, ultrasonun kullanımıyla jinekolojide kullanım alanı bulmuştur. İşlemin kolay uygulanabilirliği ve görüntü ve teşhis oranını arttırması bakımından, özellikle endometrial patolojilerin tanısında büyük kolaylık sağlamaktadır. İşlem

ultrason eşliğinde uterin kavitenin salin infüzyonuyla doldurulup ultrason görüntülerinin alınmasıyla yapılabilmektedir. Lezyonun endometrial mi yoksa non-endometrial mi ayrımında oldukça yararlıdır.

### **3.3 Renkli Doppler Ultrasound (RDUS)**

Endometriumun pre-malign ve malign tümörlerinin belirlenmesinde transvajinal renkli doppler ultrason (TV- RDUS)' un yararlı olacağı görüşü bulunmaktaysa da genel kanı bu yöntemin tek başına özgül bir ayırıcı tanı yapamayacağı yönündedir(39). Endometrium kanserlerinin ayırıcı tanısı arasında yer alan, trofoblastik hücrelerin oluşturduğu yoğun vaskülarizasyon ve arteriovenöz şantların görüldüğü trofoblastik hastalıklarda hem tanıda hem de myometrium içerisine ulaştıkları düzeyin belirlenmesinde TV-RDUS duyarlı bir yöntemdir(40). Ayrıca serviks kanserinde TV-RDUS'nin gerek tümör içerisindeki neovaskülarizasyon gerekse de uterin arterdeki volüm artışı nedeniyle benign tümörlerden ayrımında yararlı olabileceği düşünülmektedir (41).

### **3.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi (BT) jinekolojik problemi olan olgularda pelvis ve abdomeni tümüyle görüntülemeyi ve temelde malign tümörlerin evrelendirilmesini sağlamaktadır. BT; USG ve Manyetik Rezonans Görüntüleme'ye(MRG) ilaveten tanısal anlamda fazla bir bilgi sağlamasa da gereken durumlarda toraks ve karaciğer metastazlarını, obstrüktif üropatilerde böbreklerin değerlendirilmesini sağlayan uygun bir yöntemdir.

### 3.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pelvik lezyonların radyolojik değerlendirmesinde; lezyon saptanması ve karakterizasyonu, malign lezyonlarda evreleme ve takip amacıyla kesitsel görüntüleme yöntemlerinden USG ve BT'nin yanı sıra MRG son dönemde giderek yaygınlaşmakta ve bazı klinik değerlendirmelerde rutin bir uygulama haline gelmektedir. MRG'nin pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri; direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı; damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir.

Pelvis MRG incelemelerinde en önemli endikasyon malign hastalıklarda; hastalığın evrelendirilmesi ve ilişkili lenfadenopatinin tanısıdır.

### 3.6 Histeroskopi

Endometrial kavitenin servikal kanal aracılığı ile doğrudan endoskopik görüntülenmesi anlamına gelen "Histeroskopi" eski Yunancadaki görüntü (skopeo) ve uterus (hystera) kelimelerinden köken almaktadır. İnsan vücudundaki kavitelerin incelenmesine yönelik girişimler 18.yy.da başlamış ve ilk kez 1807 yılında Frankfurt am Main' de çalışan Philipp Bozzini uterus ve rektum içini ışıkla inceleyerek, bulgularını yayınlamıştır (42).

Diagnostik Histeroskopi intrauterin patolojilerin tespitinde kavite içerisinin doğrudan görülerek incelenebilmesi ve yönlendirilmiş biyopsi alınabilmesi nedeniyle teorik olarak körlemesine alınan biyopsilere göre daha üstündür(42,43).

Diagnostik histeroskopinin sağladığı en önemli ilave bulgular diğer yöntemlerle her zaman tespit edilemeyen endometrial polip ve submukoz miyomların görüntülenebilmesidir(42).

### 3.7 Sitolojik Değerlendirme

Uzun zamandan beri serviks kanseri taramasında kullanılan servikal sitoloji ya da pap-smear testinin endometrial kanser tanısında bir tarama testi olarak kullanımı yetersizdir. Gizli endometrial karsinomlar pap-smear testi ile tespit edilebilir. Bir çalışmada endometrium kanseri olan olguların %30,5'inde histopatolojik tanıdan önce pap-smear ile anormal sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Ancak bu testin sensitivitesi yalnızca %30,5'dir(44). Postmenopozal kadınlardan elde edilen pap-smearde, normal ya da atipik olarak bulunan endometrial hücrelerin varlığında endometrial kanser varlığını ekarte etmek için araştırmalara başlanmalıdır. Hormon replasman tedavisi alan hastaların pap-smearlerinde benign endometrial hücre varlığının risk artışına neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Predhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atipik glandüler hücre tespit edilen 3079 kişide izlemde endometrial veya metastatik kanser varlığının yeterliliğinin %90,5 olduğunu göstermişler ve sitoloji normal olsa dahi postmenopozal kadında kanama devam ediyorsa küretajın endike olduğunu belirtmişlerdir (45).

Henderson ve ark. 1975 yılında yayınladıkları bir çalışmada, İntrauterin Jet Washing cihazıyla elde edilen materyalin konvansiyonel küretaj ile elde edilen örneklemeden daha güvenilir sonuçlar verdiğini belirten çalışmasını yayınladılar da bu çalışmacıları yıllar içinde başka çalışmacılar desteklememişlerdir (46).

### 3.8 Histolojik Değerlendirme

Perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kanamalar endometrium kaynaklı bir malignite ya da hiperplazi gibi prekanseröz bir lezyonun ilk bulgusu olabilir Benign ve malign endometrial patolojilerin ayrımında birçok ileri tanı yöntemi olsa da; altın standart endometrial örnekleme ve bu örneklemin histopatolojik incelemesidir(18,19).

### 3.9 Dilatasyon ve Küretaj (D&C)

Günümüze kadar yapılmış birçok çalışma diğer endometrial örnekleme yöntemlerinin tanısal değerini incelerken D&C'yi standart almıştır. Ancak endometrial biopsinin tanı doğruluğunu değerlendirmede en objektif metod; endometrial örnekleme sonrası histerektomi yapılan olgularda histopatolojik değerlendirmedir(18,19,47). D&C'yi ilk kez 1843 yılında Recaimer uygulamıştır (48). Günümüzde de halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

D&C, endometrial karsinomu teşhis etmenin tanımlayıcı işlemidir. Aslında bu işlem anestezi altında uygulanmalı ve daha etkin örnek alınabilmesi ve daha etkin pelvik incelemenin yapılmasına olanak sağlanmalıdır. İşlem endoservikal kanalın dikkatli ve komplet küretajı ile yapılmakta ve kanalın dilatasyonu sağlandıktan sonra endometrial kavitenin çepeçevre küretajı ile tamamlanmaktadır. İlk küret örneklerinde kanserden şüphelenildiği takdirde işleme endoserviksten ve endometriümden yeterli doku örneği alınana kadar devam edilmelidir. Bu işlem esnasında en korkulacak ve sık rastlanan komplikasyon perforasyondur ve bunu takiben malign hücrelerin, kan ve bakterilerin intraperitoneal kontaminasyonu ile sonuçlanmasıdır. Servikal stenozun daha önce uygulanmış radyoterapiye bağlı olduğu durumlarda, sklerozan atrofide, ileri derecede yaşlı, daha önce pek çok defa manüplasyon yapılmış hastalarda, real time USG manüplasyon odasında uygulanarak yanlış kaviteye girilmesine engel olup belki de perforasyon engellenebilir(1).

Preoperatif D&C yapılan olguların histerektomi spesimenlerinin postoperatif olarak incelenmesiyle olguların %60'ında kavitenin yarısından azının kürete edilebildiği saptanmıştır. Bu durumlarda fokal başlayan endometriümlü kanseri ve hiperplazi gibi lezyonların atlanma olasılığının yüksek olduğu bir gerçektir(49) Negatif histolojiye rağmen kanaması devam eden postmenopozal kadınlarda tekrarlayan değerlendirmeler ve şüphenin sürekli devam etmesi gerekmektedir(1).

Larson ve ark. 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(5). Ancak pipelle endometrial biyopsi ve D&C' karşılaştırıldığında fark gözlenmeyen çalışmalarda vardır(51).

### 3.10 Endometrial Biyopsi

Endometrial biyopsi, endometrial patolojiyi histolojik olarak değerlendirmek için daha yaygın olarak kullanılan bir tekniktir, çünkü ofis şartlarında dahi yapılabilecek bir işlemdir. Anestezi olmadan yapılabilecek bir işlem olmasına karşın paraservikal blok eğer gerekliyse yeterlidir.

Ofis ya da klinikte endometrial örnekleri elde etmek için kullanılabilir birçok cihaz mevcuttur. Bir aspirasyon küretine negatif basınçlı bir alet takılarak yapılan işlem en yaygın formudur, fakat Kevorkian'ın nonaspirasyon küretiyle hassas bir şekilde yapılacak küretaj işlemi de oldukça başarılıdır. Endometrial biyopsilerin tüm çeşitleri poliplerin teşhisi için yeterli değildir ve endometrial hiperplazi vakalarının belli bir kısmının atlanmasına yol açabilmektedir. Bu sebepten dolayı komplet fraksiyone küretaj yapılmalıdır.

**Pipelle:** Bu cihaz birçok klinisyen tarafından tercih edilmektedir. Daha yumuşak daha esnek endometrial aspirasyon küretidir. Hastalar tarafından iyi tolere edilebilen ve yeterli örnek alan bir cihazdır. Serviksin traksiyonu için tenekulum kullanımından sonra genellikle dilatasyona ihtiyaç olmadan örnekleme alınabilmektedir. Sardo ve arkadaşları klasik pipel aletini geliştirerek vajina içine ek bir alet yerleştirmeden “no touch biopsy at no touch hysteroscopy” tanımı ile “H pipel” adını verdikleri yeni bir cihaz tariflemişlerdir(52). Kim ve arkadaşları, bilinen endometrial kanserli hastalarda pipelin %97,5 sensitivitesi olduğunu göstermişlerdir(53). Sanam ve arkadaşları ise endometrial alanın %5'inden daha azını kaplayan tümörlerde ve poliplerde bu cihazın daha az sensitif olduğunu göstermişlerdir(54). Kazandı ve arkadaşları ise pipelle elde edilen sonuçları D&C sonuçları ile karşılaştırmış ve pipelle ancak % 66 oranında yeterli bir örnekleme alabildiklerini göstermişlerdir.

Ayrıca pipelle endometrial örneklemenin tanısal doğruluğu ve endometrial



materyal açısından yeterliliğinin araştırıldığı diğer bazı yayınlarda; Pipel ile endometrium kanserinin tanısının histerektomi spesimenleri ile uyumu % 95-100 olarak bulunmuştur. D&C ile pipeli kıyaslayan bir çalışmada sensitivite %96,5karşılık %86,5 bulunmuştur (57). Ancak pipelin, D&C' ye göre hastaya daha az rahatsızlık verdiği de tespit edilmiştir(58,59).

**Novak Küreti:** Bu işlemde kullanılan ideal bir cihazdır. Enjektörde hafif negatif basınç altında tercihen dört kadrandan alınan örneklerle endometrial kavite örneklenmektedir. Yeterince doku örneği alındığı takdirde ve başarılı bir şekilde değerlendirildiğinde endometrial kanser teşhisinde %80-90 oranında başarı sağlanır. Meeks ve arkadaşları bu cihazın tenakulum kullanılmadan da endometrial örnekleme alınması için kullanılabileceğini belirtmişlerdir(60). Kullanımındaki konforsuzluktan dolayı kaviteden örnekleme alınması sınırlıdır. İlk basamak tanısal teknik olarak kullanılmamaktadır.

Vabra asiratörü (Berkeley Medures, Berkeley, California) ve tis-U-Trap (Milex products, Chicago, Illinois) gibi cihazlar genellikle 3-4 mm çapında plastik ya da rijit metal kanülü vakum kaynağına bağlanabilen aspirasyon cihazlarıdır.

Litaratürde Karmen kanül ile yapılmış çalışmalar incelendiğinde; Karmen kanül ile yeterli materyal elde edilme oranının % 83-93 olduğu, Karmen kanül ile endometrial örnekleminin polipleri suboptimal, bunun dışındaki patolojileri saptamada etkin ve D&C' ye göre daha tolere edilebilir bir yöntem olduğu, Karmen kanül ile endometrial aspirasyonun ucuz ve güvenilir bir metod olduğu ancak Karmen kanül ile kornual bölgelerin yeterince örneklenemediği bildirilmiştir(1,59).

Son yıllarda birçok farklı cihazlar tanımlanmaya başlanmıştır. Hekim kullanacağı cihazı tanımalı ve tercihini ona göre yapmalıdır. Herhangi bir cihaza tam olarak güvenmemelidir. Negatif biyopsi sonucuna rağmen vajinal kanama devam ediyorsa hasta tekrar değerlendirilmeli ve izleme devam edilmedir. Bu şekilde tanı yetmezlikleri veya yanlış tanı önlenmiş olur.

Endometrial biyopsi adolesan dönemde nadiren gereklidir(61). Postmenopozal hastalarda ise HRT verilmeden önce endometrial biyopsi yapmak tercih edilir(62). Antiöstrojen olan tamoksifen, meme kanserinin adjuvan terapisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve endometriumda

neoplastik değişiklikler meydana getirme potansiyeli vardır. Bu ilacı alan hastalardaki herhangi bir anormal uterin kanamada endometrial biyopsi yapılmalıdır(1). Eğer bir hastanın servikal pap-smearında anormal endometrial hücreler varsa negatif endometrial biyopsi tatmin edici değildir ve endometrial kavitenin daha ileri değerlendirilmesi yapılmalıdır(44).



## 4.ENDOMETRİUMUN BENİGN HASTALIKLARI

### 4.1 İnflammatuar ve İnfeksiyöz Süreçler (Endometritler)

Genital traktın infeksiyonları nispeten sıktır ve oldukça büyük bir sağlık problemidir(18,19). Birleşik Devletlerde yıllık 19 milyon vaka olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların %20'si pelvik inflamatuar hastalık tanısı almaktadır. Ayrıca pelvik enfeksiyonların her yıl tespit edilen 24000 infertilite olgusundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tanı için genellikle patoloji gerekmez ancak sonografide erken safhalarda normal olarak izlenebilirken ilerleyen zamanlarda kalın heterojen bir endometrium ile karşımıza çıkabilir ve malignite ve öncü lezyonlarının ekartasyonu için alınan biyopsi sonuçlarında tanı alabilir(63). Kronik endometrit endometriumda östrojen ve progesteron reseptörlerinin lokal ekspresyonu ile kendini gösterir ve infertilite nedeni de olabilir. Histopatolojide diğer organ inflamasyonlarında olduğu gibi inflammatuar hücrelerin aşırı varlığı ile tanınır. Özellikle plazma hücrelerinin varlığı kronik endometrit için indikatiftir. Lenfosit ve germinatif merkezlerin olması da kronik endometriti işaret eder.

Endometrit endometriumda anormal inflammatuar infiltrasyon paterninin gözlemlenmesine dayalı histolojik bir tanıdır. Non spesifik endometrit spesifik bir etkene bağlı olmayan endometritler için kullanılan bir terimdir. Yoğun nötrofil izlenir, genelde yamasal tarzda birikim vardır ve mikroabseler eşlik edebilir. Ödem hemoraji glandüler düzensizlik venöz genişleme nekroz ve stromal fragmentasyon izlenebilir. Spesifik endometrit etkenleri ise Klamidya trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, mikoplasma, sitomegalovirus, Herpes simplex, Mycoplasma tuberculosis ve Actinomyces israelii' dir. Endometrit ayrıca diğer nedenlere bağlı olarak granülomatöz endometrit, histiositik endometrit ve piyometra şeklinde izlenebilir(19).

## 4.2 Endometrial Metaplazi

Endometrial metaplazi normal endometriumda olmayan farklı bir selüler tipine dönüşüm demektir. Ultrasonografik olarak değişik görüntüler verebilir. Sıklıkla fokal kalınlaşma ve düzensizlik şeklinde izlenir. Genellikle epitelyal kompartmanı tutmakla beraber stroma kompartmanında da izlenebilir. Benign maling veya premalign olabilir. Etiyolojisinde inflamasyon, stromal yıkım, yüzeysel tamir mekanizmaları olabileceği gibi hormonal indüklenme ve premalign ve malign süreçler olabilir. Tubal metaplazi, squamöz metaplazi, ichthyosis uteri, müsinöz metaplazi, sekretuar metaplazi gelişebilir. Non spesifik hücresel dönüşümler oluşabilir. Bunlar arasında en sık görülenler eosinofilik metaplazi, mikropapiller metaplazi, papiller sinsityal metaplazi, mikropapiller hobnail metaplazi sayılabilir. Osseoz ve extramedüller hemopoez gibi mezenkimal metaplaziler gelişebilir(19,64,65).

## 4.3 Endometrial Polip

Premenopoz ve erken postmenopoz dönem kanamalarının sık karşılaşılan nedeni olan polipler etiyolojisi net olarak bilinmeyen benign endometrial tümörlerdir. Endometrial gland ve stromal yapıların beraber büyümesi ile oluşan bifazik lezyonlardır. Stromada kan damarları düz kas gibi yapılar da içerebilir. Dolaşımdaki hormonlara cevapları değişkendir. Her yaşta izlenebilmekle beraber peri ve post menozal hastalarda sıklığı giderek artar. Kadınların %13-17'sinde bulunabilir(18,19). Endometrial kavitenin değerlendirilmesinde gold standart olan histereskopi ile 2402 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada sıklığı %27,2 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Bu çalışmada endometrial hiperplazi sıklığı ise %14,7 olarak tespit edilmiştir (66). Vakaların çoğunda endometriumun bazal tabakasından meydana gelir. Bütün yaş gruplarında görülebilmesine rağmen sıklıkla 30-60 yaş arasında ve en sık olarak da 50'li yaşlarda görülür. Hipertansiyon, obesite ve tamoxifen kullanımı endometrial polipler için risk faktörleridir. Probe küretaj sırasında bol materyal gelebilir veya sapı ile total olarak çıkartılabilir (67).

Polipler malign değişime uğrayarak, polipler üzerinde izole endometrial karsinom ve sarkom odakları oluşturabilirler. Yapılan bir çalışmada tüm yaş gruplarında polip için tedavi edilen hastaların izleminde %1,26 malignite, %2,46 premalign lezyon geliştiği postmenopozal kadınlarında ise %10 endometrium kanseri ile birlikte olabileceği gösterilmiştir(70).

Endometrial polipleri olan hastalar menoraji, intermenstural veya premenstural kanamalarla başvurabilirler. Postmenopozal hastalarda ise aniden infarkta uğrayan polipler şiddetli kramp tarzında uterin ağrı ve postmenopozal kanama ile görülebilirler. Bu tip kanamalar genelde kısa sürelidir ve aşırı miktarda değildir. Postmenopozal hastalarda poliplerin neden olduğu kanamalar genelde lekelenme ve nokta tarzındadır. Kavitede saplı geniş veya dar tabanlı izlenebilir. Servikal kanala oturabilir veya external ostian doğabilirler. Poliplerin %20'si multiplerdir. Üzerinde nekroz veya kanama olabilir(19).

### **4.3 Atipik Polipoid Adenoma**

Genellikle geniş tabanlı düz kas hücreleri ve endometrial gland hücreleri içerirler. Tipik olarak röproduktif dönemde izlenirler menopozdan sonra nadir görülürler. Genel olarak adenokarsinom ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) ve endometrial hiperplazinin prekursor lezyonu olarak kabul edilirler. Eşlik eden karsinom açısından kavite dikkatle değerlendirilmelidir(68,69)

### **4.4 Asherman Sendromu**

Menstuel düzensizlik ve infertilite ile ilişkilendirilen endometrial kavitenin yapışıklık durumudur. En sık neden missed abortus sonrası yapılan küretaj işlemidir. Genital tüberküloz gibi enfeksiyonlar da neden olabilir(19).

### **4.5 Radyasyon Etkisi**

Patoloji sonuçlarında izlenebilen diğer bir durumdur. Endometrium genellikle incedir ve atrofik endometriuma benzer.

#### 4.6 İntrauterin Araç Etkisi

Genellikle intrauterin aracın belirgin etkisi olmadığı düşünülür. Değişiklikler lokaldır. Stromada ödem dilate kan damarları izlenir. Nükleer genişleme pleomorfisi skuamöz metaplazi izlenebilir(18,19)

#### 4.7 Endometrial Hiperplazi

Hiperplaziyi ilk kez 20. yüzyılın başlarında Dünya'da jinekolojinin önemli isimlerinden biri olan Dr. Cullen endometium kanserine dönüşebildiğini saptadığı bir histopatolojik durum olarak tanımlamış ve 1947 yılında Dr.Gusberg bu hastalığın sınıflamasını yapmıştır(71). Geçen zaman zarfında hastalığın patolojisinin daha iyi anlaşılması ile sınıflamalarda değişmiştir. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama 1994 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organisation) ve ISGP (Uluslararası Jinekolojik Patologlar Cemiyeti, International Society of Gynecological Pathologists) tarafından yapılan sınıflamadır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Eski WHO endometrial hiperplazi sınıflaması

<b>Atipisiz hiperplazi</b>
Basit atipisiz hiperplazi
Kompleks atipisiz hiperplazi
<b>Atipili hiperplazi</b>
Basit atipili hiperplazi
Kompleks atipili hiperplazi

Bu sınıflama da1985 yılında WHO tarafından yayınlanan sınıflama ile oldukça benzerdir ve klinisyenler arasında tartışmalara neden olmuştur. Tartışmalardaki asıl sorun atipisiz hiperplazilerde yapılan histerektomilerde yetersiz tanı ve atipili hiperplazilerde kullanılacak gestagenlerin dozu arasında olmuştur.

Patologlar da sınıflamada zorluk çekmiştir. Bunun sonucunda farklı bir sınıflama sisteminin ortaya çıkmıştır(Tablo 2). Bu sınıflamada benign hiperplazi ve endometrial hiperplazi olmak üzere iki sınıf bulunmaktadır(72). Sınıflama WHO ve Clinical Practice Committee of the Society of Gynecologic Oncologists tarafından 2014 yılında revise edilerek güncellenmiştir(73,74).

**Tablo 2.** Yeni WHO endometrial hiperplazi sınıflaması

Yeni terim	Sinonim	Genetik değişiklikler	Eşlik eden invaziv endometrial karsinoma	İnvasive karsinoma progresyon
<b>Atipisiz hiperplazi</b>	Benign endometriyal hiperplazi; basit atipik olmayan endometriyal hiperplazi; kompleks atipik olmayan endometrial hiperplazi;	Dağınık glang yapılarında düşük dereceli somatik mutasyon  Hematoksilen eosin ile boyamada morfolojik değişiklik izlenmez	< 1%	RR: 1.01–1.03
<b>Atipili hiperplazi/endometrioid intraepithelyal neoplazi</b>	Komplex atipik endometrial hiperplazi; basit atipik endometrial hiperplazi; endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)	Micro satellite instabilitesi; <i>PAX2</i> inactivation; mutation of <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> and <i>CTNNB1</i> ( $\beta$ -catenin) gibi pek çok endometrioid endometrial kanser için tipik olan genetik değişiklikler izlenir.	25–33% -59%/	RR: 14–45

Sınıflamada iki kategoriye düşmenin terimler arasındaki karışıklıkları ortadan kaldırmanın yanı sıra moleküler genetik değişiklikler hakkında da bilgi veriyor olması bir avantajdır. Atipisiz hiperplazilerde genetik değişiklik beklenmez benign değişiklikler vardır ve endokrin olarak normalleşme durumlarında hızla gerilerler. Atipisiz hiperplazilerde belirgin bir genetik değişiklik izlenmez. Çok küçük bir

grupta eğer endokrin bozukluk (uzun süre baskın östrojen veya absolu gestagen defisitinde (1–3%) hızında invaziv hastalığa ilerleme görülebilir. Atipili endometrial hiperplazilerde invaziv endometrial kanser için tipik pek çok mutasyon bulunabilir. Bu hastaların neredeyse %60'ında eşlik eden bir invaziv kanser vardır veya kansere dönüşüm açısından yüksek risk taşımaktadırlar(75). EIN vakaları kansere dönüşebilir, gerileyebilir veya persistans gösterebilir. EIN olan hastalarda body mass index(BMI) 25 üzerinde ise 3 kat artmış risk izlenmiştir.

Endometrial hiperplazilerin en sık görülen semptomu anormal uterin kanama ve pıhtılaşmış kanın atılmasına bağlı alt abdominal kramptir(5). Postmenopozal kanamaların yaklaşık %5-10'nun nedenini endometrial hiperplaziler oluşturmaktadır. Endometrial hiperplazinin kesin tanısı yalnızca yapılan küretaj ve bunun patolojik incelemesi ile konabilir. Yani hastalık klinik bir tablo değil patolojik bir tablodur. Son yıllarda transvajinal ultrasonografinin yaygın kullanımı ile endometrial kalınlık rahatlıkla ölçülebilir hale gelmiştir. Endometrial kanserin en sık görülen formu olan endometriod tip adenokanser tipik olarak endometrial hiperplazilerden geliştiği düşünülen bir durumdur. Bu hiperplazilerin gelişmesindeki en önemli etken östrojen baskınlığının yanısıra yetersiz progesteron seviyeleridir. Premenopozda anovulatuvar sikluslar veya yetersiz korpus luteum polikistik over sendromu, metabolik sendromun eşlik ettiği obezite ki bunlarda adipoz dokuda androjenlerin aromataz ile östrojene dönüşümü söz konusudur. Postmenopozal uygunsuz hormon replasman tedavisi veya östrojen veya androjen salgılayan tümörler sayılabilir. Lynch sendromu olan bireylerde bile herediter endometrioid karsinom yine endometrial hiperplazinin progresyonu ile gelişir(76).

EIN için PEPI çalışmasında 3 yıllık takipte karşılanmamış östrojen alan bireylerin %12'sinde atipili hiperplazi gelişmişken almayanların hiç birinde izlenmemiştir. Medroksiprogesteron asetat (MPA) gibi progestagen ile kombine edilerek izlenen bireylerde endometrial lezyonlara karşı koruyucu etki gözlenmiştir ve düşük doz kombine oral kontraseptif (OKS) alan bireylerde endometrial kanser riskinde azalma tespit edilmiştir(77). Birleşik Devletlerde genellikle EIN histerektomi ile tedavi edilir. Bir çalışmada 6 ay içinde histerektomi hızı %83 olarak bulunmuş ve histerektomi örneklerinin yaklaşık üçte birinde karsinoma



gösterilmiştir (78).

Başka bir çalışmada uzun dönem izlemde bir yıl içinde opere olmayan EIN vakalarında kanser gelişme riski atipisiz hiperplazili hastalara göre 45 kat artmış bulunmuştur(79). Histerektomiye gitmemiş 170 hastanın 1 ila 26,7(ortalama 13,4 yıl) yıl izleminde endometrial örneklerde atipi izlenenlerin %23'ünde hastada endometrial karsinom gelişirken atipi izlenmeyenlerin %1,6'sında kanser gelişimi görülmüştür. Alt sınıflarda basit atipisiz hiperplazilerde %1, kompleks atipisiz hiperplazilerde %3, basit atipili hiperplazilerde %8 ve kompleks atipili hiperplazilerde %29 oranında endometrial karsinoma ilerleme riski sözkonusudur Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına da bağlı olduğu gösterilmiştir(80). Endometrial biyopside atipili hiperplazi saptanan hastalarda histerektomi yapılırsa, yaklaşık olarak %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir (32).

Tedavide atipisiz hiperplaziler konservatif olarak tedavi edilirler. Siklusun normalleştirilmesi, kilo kaybı, metformin, oral kontraseptifler, siklik gestagenler, progesteron içeren rahim içi araç gibi yöntemler seçilebilir. Koruyucu histerektomi kilo veremeyen aşırı obezler gibi seçilmiş vakalarda yapılabilir. Cerrahide serviksi de içeren total histerektomi yapılmalıdır. Atipili hiperplazi/EIN tedavisi genel olarak total histerektomi ile sağlanır. Yüksek doz gestagen verilmesi fertilité arzusu olan ve yüksek uyumlu bireylerde tercih edilmelidir(81). Atipli hiperplazi görülme yaşı ortalama 53'tür ve endometrium kanser ortalama görülme yaşı olan 62'den 9 yıl daha erkendir(82). 2004'de National Institutes of Health Workshop pek çok dokuda hiperplazilerde ortak olarak izlenen özellikleri belirlemişlerdir. Bunlar normal dokudan farklı olma, kanserden farklı olma, hastalarda artmış kanser riski, prekanser ve kanser hücreleri arasında bir geçiş olması, lezyona tanı konulabilmesi olarak belirlenmiştir.

Endometrial hiperplaziler östrojen üreten tümörlerle (granuloza hücreli tümör, ovarian tekoma) birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanserle birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeni ile klinik olarak da çok önemlidirler(83).

#### 4.8 Endometrial Kanser (Adenokarsinom)

Endometrial adenokanserler glandüler epitelyal hücrelerden kaynaklı heterojen bir grup tümördür. Pek çoğu endometrial glandlara benzemesinden dolayı endometrioid tip olarak adlandırılırken müsinöz veya skuamöz tipleri de mevcuttur. Daha az sık olan bir grup ise non endometrioid histoloji gösterir ve clear hücre veya seröz karsinomu içerir. 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 ve özellikle perimenopozal yaş gurubundaki kadınları sıklıkla etkileyen genital sistem kanseri olarak bildirilmiştir. Birleşik Devletlerde en sık görülen jinekolojik kanserdir ve yaşam boyu görülme riski %2,5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca kadın popülasyonunda meme, kolon ve akciğer kanserlerinden sonra en sık rastlanan kanser olup(%7), kanser ölümlerinin 7. en sık sebebidir(84). Ortalama görülme yaşı 62'dir vakaların %90'ı 50 yaş üzerinde görülür, %'5i 40 yaş altındadır ve sadece hastaların %20'si premenopozal dönemde tanı alır(85). Literatürde 40 yaş altında görülme hızı ile ilgili olarak %1-14 arsında rakamlar vardır(88,89).

Endometrium kanseri yüksek insidansına karşın, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. 5 yıllık survive %83'tür(86). Türkiyede yapılan bir çalışmada 40 yaş altında görülme hızı benzer şekilde %5 olarak bulunmuştur(87). Literatürde 13 yaş gibi küçük yaşta bildirilen birkaç vaka bulunmaktadır(88,89).

Endometrium kanserinde ortaya çıkan ilk ve en sık rastlanan semptom %90 oranında intermenstruel veya postmenopozal anormal vajinal kanamalardır. Endometrium kanserinde vajinal kanama çok sık görülmesine rağmen postmenopozal kanama ile gelen hastaların ancak % 20' sinde genital malignensi tespit edilmiştir(91). Pelvik ağrı batında distansiyon, mesane barsak disfonksiyonuna bağlı şikayetlerle de gelebilmektedirler(91).

Histopatolojik olarak doğrulanan endometrium kanseri hastalarının sadece %6-7'sinde servikal yolla arka fornikse dökülen hücrelerde atipi (eksfolyatif

sitoloji) pozitif (+) bulunmuştur. Tanısı konulmuş endometrium kanserlerin % 60-90'ı endometrial biopsi veya smear ile tanınmıştır(18,19).

Endometrium kanserinin gelişimini arttıran risk faktörleri arasında; ileri yaş, uzun süreli karşılanmamış östrojen etkisi ya da 12-14 günden daha az progesteron içeren hormon replasman tedavisi (HRT), beyaz ırk (Kuzey Amerika, Avrupa), metabolik nedenler (obezite, diabet), menstrüasyon yaşı, nulliparite, meme kanseri hikayesi, uzun süreli tamoksifen alımı, HNPCC(Herediter Non-polipozis Kolorektal Karsinom) aile sendromu ile aile öyküsü sayılabilir (1,18,19,dergi).

İnsidansı son 30 yıllık süreçte önce karşılanmamış östrojen kullanımına bağlı sonra ise artan obeziteye bağlı olarak artış göstermiştir. 2015 yılı Globocan verilerine göre her yıl 344995 yeni vaka tanı almakta ve 82435 kişi hayatını kaybetmektedir. Dünya geneli için bildirilen insidans tüm yaşlarda kadınlarda 100000'de 9,1'dir Standardize edilmiş yaş grubunda ise 8,2 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi istatistiklerine göre kadınlarda tüm yaş gruplarında 8,6/100000.

Etyolojide karşılanmamış östrojen maruziyeti en iyi bilinen risk faktördür. Sadece östrojen ile yapılan post menopozal HRT ile insidansının 2-20 kat arttığı izlenmiştir. Progesteronların kombine edilmesi ile bu risk oldukça geriler. Karşılanmamış östrojen maruziyetinin diğer nedenleri arasında kronik anovulasyon(polikistik over sendromu) östrojen ve androjen salgılayan tümörler ve obezite yer alır. Selektif östrojen reseptör modülatörü tamoksifen kullanımı endometrium kanser insidansını 2,4 kat arttırır(92). Diyabette bağımsız bir risk faktörü olarak endometrium kanser riskini arttırmaktadır(93). Endometrium kanseri ile ilişkili olduğu bilinen diğer risk faktörleri nulliparite erken menarş, geç menopozdur(94). KOK kullanımı depo progesteronlar yavaş salınımlı progesteron içeren rahim içi araçlar sigara kullanımı endometrium kanser riskini azaltmaktadır(95).

Endometrium klinik histolojik ve genetik farklılıklarına göre değerlendirildiğinde tip 1 ve 2 olmak üzere 2 gruba ayrılır. Tip 1 tümörler olguların %80-90'ından sorumlu olup karşılanmamış östrojen ile ilgilidir. Endometrial hiperplaziler bu tümörlerle ilişkilidirler. Tipik olarak endometrioid tipte olup östrojen

ve progesteron reseptörlerini eksprese ederler. Bu tümörler ayrıca diploid genetik yapıda düşük grade ve daha iyi prognoza sahiptirler. Endometrioid tip tümörler sıklıkla PTEN, K-Ras, Beta Catenin (CTNNB1) genlerinde bazen de mikrosatellit instabiliteye (MSI) neden olan DNA mismatch genlerinde (MLH1, MSH 2, PMS2, MSH6) görülen sporadik mutasyonlar sonucu oluşur bunlar arasında en sık PTEN tümör supressor genindeki mutasyonlar ile karşılaşılmaktadır(96,97).

Tip 2 endometrium kanserleri ise tüm endometrium kanserlerinin %10-20 sinden sorumludur. Çoğunlukla atrofik endometrium zemininden gelişir ve oluşum mekanizması östrojenden bağımsızdır. Tip 1 den farklı olarak öncü lezyonu yoktur. Bu tip tümörler clear ya da seröz sitolojide olup sıklıkla aneuploid yapıdadırlar. Belirgin endometrial kalınlık artışına yol açmayabilir. Bu kanserler yüksek grade, agresif seyir ve kötü prognoza sahiptirler. Bu grupta en sık karşılaşılan genetik değişiklik p53 gen mutasyonu p16 gen inaktivasyonu Her2/Neu artmış aktivasyonu ve E-cadherin azalmış ekspresyonudur(97). Endometrium kanserli olgular çoğunlukla sporadik ortaya çıkmakla beraber Lynch 2 sendromu olarak da bilinen HNPCC ile ilişkili olguların varlığı da unutulmamalıdır. Herediter geçiş gösteren olgular tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %5-10:2'undan sorumludur. Lynch sendromu MLH1, MSH 2, PMS2, MSH6 otozomal dominant kalıtmı mutasyonların neden olduğu bir sendromdur(98,99). Endometrium kanserinin kalımsal geçiş gösterdiği diğer bir durum da PTEN gen mutasyonu izlenen Cowden sendromudur(100).

#### **4.9 Uterus Sarkomu**

Uterus sarkomu 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 ancak histerektomi ile konulabilir. Leiomyosarkomlar genellikle menoraji, anormal uterin kanama veya hızlıca büyüyen myomla prezente olur(1).

#### 4.10 Hormon Replasman Tedavisi

Günümüzde genel eğilim, menopoza giren ve herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan tüm kadınlara HRT verilmesi yönündedir. HRT, kesintili (siklik) veya kesintisiz (devamlı) olarak iki şekilde uygulanabilir.

Siklik HRT kullanan kadınlar, HRT kullanmayan kadınlarla karşılaştırıldığında üç kat daha fazla beklenmeyen vajinal kanama yaşamakta ve aynı sıklıkta endometrial biyopsi yaptırmak zorunda kalmaktadırlar. Siklik HRT'yi ilk defa kullanan kadınların %38,3' ünün beklenmeyen kanama nedeniyle en az bir ya da daha çok kez doktora başvurduklarını, %12,3'ünün bir ya da daha çok kez endometrial biyopsi yaptırdıklarını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu oranların kesintisiz kombine HRT'ye başlayan kadınlar için, sırasıyla %41,6 ve %20,1 olduğu gösterilmiştir(1,18,19).

Tamoksifen kullanan kadınlarda da postmenopozal kanama ile karşılaşılabilir. Bir nonsteroidal antiöstrojen olan tamoksifen hormon duyarlı meme kanserlerinde adjuvan tedavi olarak çok etkili bir ajandır. Tamoksifen endometrium üzerinde östrojenik etki gösterdiğinden dolayı endometrial polip ve endometrial hiperplaziye neden olabilmektedir (91). Ayrıca, endometrium kanseri riskinde de 2-4 kat artış söz konusudur(101,91). HRT ve tamoksifen endometrial duvarda kistik dejenerasyon ve stromal ödem yapması nedeni ile endometrial kalınlık artmış olarak izlenebilir.

## 5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniklerine Aralık 2014- Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran endometrial kalınlık artışı olan premenopozal ve postmenopozal 240 kadın hastada yapıldı. Bu hastaların 107(%44,6)'si postmenopozal dönemde iken 133(%55,4) kişi premenopozal dönemde idi. Çalışma kapsamına alınan tüm hastaların sadece 16(%6,7)'sı 35 yaş altında idi. Tüm hastalarda transvajinal USG ile tespit edilen endometrial kalınlık artışı mevcuttu. Perimenopozal hastalarda 12 mm üstü çift duvar kalınlığı, postmenopozal hastalarda ise 4 mm üstü çift duvar kalınlığı endometrial kalınlık artışı olarak değerlendirildi. 35 yaş altında endometrial kalınlık tespit edilen hastalar foliküler dönemde tekrar kontrole çağrılarak endometrial kalınlık artışı persistans gösteriyor ise çalışma grubuna alındı.

Tüm hastaların detaylı demografik özellikleri, tıbbi öyküleri, abdominal ve pelvik cerrahi hikâyeleri, mevcut ilaç kullanımları not edildi. Menstruel durum ve reproduktif hikâyeleri, hormonal ilaç ve kontrasepsiyon kullanımı standard bir muayene prosedürü olarak yüz yüze görüşme şeklinde sorgulandı. Jinekolojik fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. HRT alan, serumda gebelik testi pozitif olan, tamoksifen kullanan, rahim içi araç kullanan hastalar ve daha öncesinde endometrial kalınlık artışı öyküsü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Transvajinal ultrasonografi incelemesi GE Logiq P5 serisi, yüksek rezolusyona sahip, 8-10 MHz mikrokonveks transvajinal problu bir ultrason cihazıyla yapıldı. Transvajinal ultrason 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 vajinaya 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. Endometrial polipler düzgün sınırlı, değişik boyut ve şekillerde oldukça homojen yapıya sahip ekojenik kitleler olarak değerlendirildi. Kavitede bulunan myom, polip gibi anormallikler kaydedildi. Endometrial kalınlık longitudinal planda dondurulmuş ultrason görüntüsünde bir taraf endometriumun dış sınırından diğerinin dış sınırına ve en kalın alan ölçülerek saptandı. Endometrial kavitede sıvı varsa ölçüme dahil edilmedi, endometrial duvar endometrium dış sınırlarından yukarıda anlatıldığı şekilde ölçüldükten sonra sıvı yüksekliği ölçülüp ilk ölçümden çıkarılmak sureti ile endometrial kalınlık hesaplandı. Myometrium incelendi, her iki over patolojiler yönünden değerlendirildi.

Hastalarımızın endometrial kalınlıkları ölçüldü. Perimenopozal dönemdeki hastaların endometrium kalınlığı 12 mm üzerinde ise, postmenopozal dönemdeki hastaların endometrium kalınlığı 4 mm üzerinde ise endometrial kalınlık artışı olarak değerlendirildi. Hastalara endometrial biyopsi önerildi kabul eden hastalara 4 no'lu yeşil uçlu karmen kanül ve bu sistem ile servikal ostan geçiş mümkün olmayan hastalardan 3 mm'lik kendiliğinde pistonlu kanül(pipelle) vasıtası ile endometrial biyopsi alındı. Biyopsi alınmasından önce 50 mg diklofenak potasyum intramuskuler olarak uygulandı. İşlem sırasında serviksin saat 4 ve 8 hizasında vajen forniksine submukozal 5-10 cc lokal anestezi(%1 lidokain) infiltre edildi. Hastaların tolere edememesi durumunda ve isteğe bağlı olarak sedasyon ile analjezi sağlanıp biyopsi alındı.

**Grup I:** Endometrial kalınlık artışı olan premenopozal hastalar (n=133)

**Grup II:**Endometrial kalınlık artışı olan postmenopozal hastalar (n=107)

**İstatistiksel analiz:** Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 19,0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan minimum ve maksimum değerleri, kesikli (kategorik) değişkenler içinde sayı (frekans) ve yüzdeler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student's t, ANOVA ve Khi-kare testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Aralık 2015- Kasım 2016 tarihleri arasında başvuran TVS ile endometrial kalınlık artışı tespit edilen premenopozal ve postmenopozal 240 kadın hastada yapıldı. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri TVS ile ölçülen endometrial kalınlık artışının olması olarak belirlendi.

Hastaların yaşları 25 ile 92 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $51,57 \pm 11,73$ 'dir. Tablo 3

**Tablo 3.** Çalışma grubuna alınan hastaların ortalama yaş ve endometrial çift duvar kalınlıklarının karşılaştırması

	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Yaş</b>	51,57	11,73	51,00	25,00	92,00
<b>EK*</b>	14,80	6,43	14,00	5,00	48,00

\*Endometrial çift duvar kalınlığı

Endometrial kalınlık artışı mevcut olan hastalar menopozal durumlarına göre premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki ana gruba ayrıldı:

**Grup I** Postmenopozal endometrial duvar kalınlığı artmış hastalar

**Grup II** Premenopozal endometrial duvar kalınlığı artmış hastalar

Çalışmada öncelikle menopoz olan kadınlar ile olmayan kadınların yaşları arasında farklılık olup olmadığı incelenmek istenmiş ve bunun için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testinden (bağımsız gruplarda t testi) yararlanılmıştır. Menopoz olan kadınların yaşları ortalama 60,7 iken menopoz olmayan kadınların yaşları ortalaması 44,2'dir. Bu iki grubun yaşları arasındaki fark istatistiksel açıdan da önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Grupların ortalama yaş durumu Tablo 4'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.** Menopoz durumuna göre yaşların incelenmesi

Menopoz (n=107)		Menopoz Olmayan(n=133)	
Ortalama (SS)	Medyan(Min-Maks)	Ortalama (SS )	Medyan(Min-Maks)
60.71 (10.1)	59.0 (42.0-92.0)	44.22 (6.7)	46.0 (25-55)
t ist.= 14.493 p =0.001			

N: Hasta sayısı, SS: Standart sapma

Endometrial kalınlık artışı olan tüm hastaların küretaj materyallerinin histopatolojik sonuçlarının dağılımları Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Endometrial çift duvar kalınlık artışı olan hastalarda histopatolojik bulguların dağılımı

	Grup I	Grup II	Toplam
	n	n	n
Normal menstruel siklus	10	32	42
Basit atipisiz hiperplazi	9	17	26
Basit atipili hiperplazi	0	5	5
Kompleks atipili hiperplazi	1	1	2
Kompleks atipisiz hiperplazi	2	2	4
Endometrial polip	39	42	81
Düzensizproliferatif	1	8	9
Kronik endometrit	0	11	11
Yetersiz	27	9	36
Endometrium kanser	12	4	16
Atrofik endometrium	5	0	5
Akut enfeksiyon	1	2	3
Toplam (n)	107	133	240

n: Hasta sayısı

Her iki grupta da en sık görülen patoloji endometrial polipler olmuştur. Endometrium kanseri görülme sıklığı çalışma grubunda % 6.7 olarak tespit edilmiş bu sıklık postmenopozal dönemde %11.2 olarak tespit edilirken premenopozal dönemde %3 olarak tespit edilmiştir. Prekanseroz lezyonların görülme sıklığı %19,2 olmuştur. Yetersiz patolojiler istatistiksel şekilde anlamlı olarak postmenopozal grupta izlenmiştir.

**Tablo 6:** Perimenopozal hastalarda normal/anormal patoloji sonuçlarının gruplar arası dağılımı.

	<b>Grup I</b>		<b>Grup II</b>		<b>Toplam %</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Atipisiz hiperplazi	12	11,2%	27	20,3%	39 16,3%
Atipili hiperplazi	1	0,9%	6	4,5%	7 2,9%
Endometrium kanseri	12	11,2%	4	3,0%	16 6,7%
Endometrial polip	39	36,4%	42	31,6%	81 33,8%
Diğer normal bulgular	16	15,0%	45	33,8%	61 25,4%
Yetersiz patoloji	27	25,2%	9	6,8%	36 15,0%
Total	107	100,0%	133	100,0%	240 100,0%

Khikare 33.819 p=0.001\*

Çalışmada ayrıca menopoz durumu ile patoloji sonuçları arasında ilişki olup olmadığı Khi kare analizi ile incelenmiştir. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p<0.05). Tablo 3 incelendiğinde patoloji sonucu yetersiz gelenlerin olanların çoğunluğunu(%75) menopozlu kadınlar oluştururken,

patoloji sonucu normal olanların çoğunluğunu(%73,8) menopoz olmayan kadınların oluşturduğu görülmektedir. Hiperplaziler premenopozal dönemde anlamlı olarak daha fazla izlenirken kanserler ise postmenopozal dönemde daha fazla izlenmiştir.

Çalışmaya dahil olan olguların histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde endometrial polip, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi, endometrium kanseri bulunan olgular anormal patoloji olarak sınıflandırıldı. Normal endometrium bulguları olarak ise atrofik endometrium, proliferatif endometrium, sekretuar endometrium alındı. Küretaj sonucu yetersiz materyal olarak gelen vakalar ise önemlilik testlerinde değerlendirmeye alınmadı.

Patoloji bulguları normal ve anormal bulgular olarak sınıflandırıldığında ise postmenopozal hastalarda endometrium kalınlaşması istatistiksel olarak anlamlı şekilde olarak patolojik bulgularla ilişkili bulundu( $p < 0.05$ ). Patolojik bulguların normal anormal olma durumuna göre dağılımı Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Patoloji bulgularının normal anormal olma durumuna göre dağılımı

Patoloji	Grup I		Grup II		Toplam	%
	n	%	n	%		
Anormal	64	80,0	79	63,7	143	70,1
Normal	16	20,0	45	36,3	61	29,9

Khi-kare 6.15  $p = 0,013$

Olguların histopatolojisine göre ortalama endometrium kalınlıkları dağılımı Tablo 8’de gösterilmektedir. Menopoz olan kadınlar ile olmayan kadınların rahim duvar kalınlıkları arasında farklılık olup olmadığı da iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi) ile incelenmiştir. Rahim duvarı kalınlığı açısından gruplar incelendiğinde menopoz olanların ortalama duvar kalınlıklarının (12,37 mm) menopoz olmayan kadınların ortalama duvar kalınlıklarına(16,76 mm) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 8.** Menopoz durumuna göre rahim duvarı kalınlıklarının incelenmesi

<b>Grup I (n=107)</b>		<b>Grup II (n=133)</b>	
Ortalama(Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama(Std. Sapma)	Medyan(Min-Maks)
12.37 (7,9)	10.0 (5.0-48.0)	16.76 (4.1)	16.0 (5.0-30.0)

$$t = -0.232 \quad p = 0.001$$

Tablo 9’da histopatoloji sonuçlarına göre endometrium çift duvar kalınlıkları gösterilmiştir. Duvar kalınlığı endometrium kanserinde 21 mm ile en yüksek olarak bulunmuş yetersiz patolojilerde ise en ince olarak tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca menopoz durumu ile başvuru nedenleri arasında ilişki olup olmadığı Khi kare analizi ile incelenmiştir. Bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır( $p < 0.05$ )

**Tablo 9:** Premenopozal ve postmenopozal hastalarda histopatoloji sonuçlarına göre ortalama endometrium kalınlıkları.

Histopatoloji	<b>Ortalama Endometrium Kalınlığı</b>	
	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Yetersiz	9.74	16,0 mm
Normal bulgular	12.38	16,47 mm
Endometrial Polip	12,08	17.69 mm
Atipisiz Hiperplazi	10,0	15,67 mm
Atipili hiperplazi	20,0	15,67 mm
Endometrium kanseri	21,0	21,0 mm

Tablo 10 incelendiğinde hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde en sık başvuru nedeninin anormal /postmenopozal uterin kanama olduğu görülmektedir. Kanama şikayeti istatistiksel şekilde anlamlı olarak fazla izlenmiştir.

**Tablo 10:**Hastaların poliklinik başvuru nedenleri tablosu

	Grup I		Grup II		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kontrol	15	14,0	7	5,3	22	9,2
Postmenopozal kanama/anormal uterin kanama	60	56,1	118	88,7	178	74,2
Ağrı	15	14,0	7	5,3	22	9,2
Karın şişliği	5	4,7	0	0,0	5	2,1
Akıntı	1	0,9	3	2,3	4	1,7
İdrar tutamama	5	4,7	0	0,0	5	2,1
Sarkma	1	50,0	1	50,0	2	0,7
Diğer	0	0,9	3	0,8	3	0,8

Khi-kare 165 P<0.001

Hem perimenopozal dönemdeki hem de postmenopozal dönemdeki endometrial kalınlık artışı olan hastalarda anormal uterin kanama şikayeti olanlarda ortalama endometrium kalınlığı, kanama şikayeti olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Tablo 11. p < 0,001

**Tablo 11.** Anormal uterin kanama durumuna göre endometrium duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi

Şikayet	Ortalama duvar kalınlığı (mm)	Birey sayısı (n)	Std. deviation
Anormal uterin kanaması olanlar	15,6667	177	6,49359
Anormal uterin kanaması olmayanlar	12,3810	63	5,62376
Toplam	14,8042	240	6,43077

**Anova f** 12.724 **p**<0.001

Çalışmaya dahil edilen olguların histopatolojik bulgularıyla endometrium ortalama kalınlık değerleri kıyaslandığında perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki tüm hastalarda patolojisi anormal olan olguların endometrium kalınlığı patolojisi normal olan olgulara göre anlamlı derecede fazladır ( $p < 0,001$ ). Patoloji saptanan hastaların endometrium kalınlıklarının daha fazla olduğu tespit edildi.

Patoloji sonuçları ile hastaların şikayetleri incelendiğinde de yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tablo 12'e bakılacak olursa yalnızca patoloji sonucu yetersiz olan grupta ağrı şikayetinin daha fazla olduğu görülmektedir. Diğer patoloji sonuç gruplarında hastaların çoğunun anormal kanama şikayeti bulunmaktadır.

**Tablo 12.** Hasta şikayetleri ile bazı patoloji sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi

Histopatolojik tanı	Anormal uterin kanama olanlar (n=177)		Anormal uterin kanaması olmayanlar (n=63)	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)
Yetersiz	33	84.6	6	15.4
Normal bulgular	6	85.7	1	14.3
Endometrial Polip	14	87.5	2	12.5
Atipisiz Hiperplazi	61	75.3	20	24.7
Atipili hiperplazi	46	75.4	15	24.6
Endometrium Ca	17	47.2	19	52.8

Khi-kare 17.733 p =003

## 7. TARTIŞMA

Premenopozal ve postmenopozal dönemde ultrasonografik değerlendirmede endometrial kalınlık artışı olması birçok benign ve malign endometrial patolojiler açısından önemli bir bulgudur. Transvajinal sonografi(TVS) uterus ve endometriumun değerlendirilmesinde en değerli tanı araçlarından birisidir. TVS' nin genel olarak postmenopozal dönem anormal uterin kanamalarda daha etkin olduğu kabul edilse de, premenopozal dönemde endometrial patolojileri saptamadaki etkinliği ile ilgili karşıt yorumlar da vardır(112).

Endometrial patolojilerin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar arasında heterojenite mevcuttur. Bir sistematik derlemede intrauterin patoloji saptanmasında duyarlılık %46-100 özgüllük ise %12-100 arasında saptanmıştır. En sık bakılan morfolojik marker transvajinal ultrason ile bakılan endometrial kalınlıktır. Eşik değer için belli bir konsensus olmamakla beraber bazı önemli önemli dernekler kılavuzlarında genellikle postmenopozal dönemde 4 mm premenopozal dönemde ise 12 mm'yi eşik değer olarak almaktadır(11). Transvajinal sonografi tanı koydurmamakla beraber biyopsi alınması gereken hastaların tespitinde önemlidir. Fleischer ve ark. 1780 olguluk postmenopozal kanamalı hasta serilerinde endometrial kalınlığın 6 mm altında olduğunda endometrium kanser sıklığı %0,06 olarak tespit etmişler 6 mm üzerinde ise bu değeri %2 olarak saptamışlardır(102).

Eşik değer ne kadar düşerse endometrial patoloji yakalama sensitivitesi o kadar artmakta ancak spesifite düşmektedir. Karlson ve ark. postmenopozal dönemdeki hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada endometrial kalınlık 4 mm ve altında alındığında hiç kanser saptamışlardır. Postmenopozal hastalarda Kanser hızını 5 mm de %2, 6-10 mm arasında % 37 10 mm üstünde % 56 olarak tespit etmişlerdir(103).

Değişik çalışmalar değerlendirildiğinde postmenopozal dönemde 4 mm ve altı değerlerde endometrial kanser çıkma olasılığı %0,5 olarak bulunmuştur ve bunun ihmal edilebilir bir düzey olduğu belirtilmiştir ve bu hastaların takibi önerilmiştir(104). Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için eşik değeri 4 ve 5 mm olarak kabul edildiği çalışmalar değerlendirildiğinde endometrial biyopsi içi negatif prediktif değer %99,5 ila %100 arasında değişmektedir(105).



Endometriumun geometrik olmayan bir şekli vardır o sebeple eğer uygun açıdan değerlendirme yapılmazsa ölçüm hataları olabilir. Ek olarak gözlemciler arasında 2 mm farklar olabileceği tespit edilmiştir. Bu sebeple patolojileri saptamak ve işlemin sensitivitesini yükseltmek için literatürde önerilen alt değerler ölçüm aralığı olarak seçilmiştir. Postmenopozal yaş ilerledikçe duvar kalınlığı giderek inceler. HRT alan kadında endometrium almayanlar göre 3 mm daha kalın izlenebilir ve bu genellikle kistik atrofiye bağlıdır(18). Tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kalınlaşabilir. Tamoksifen kullanan ve HRT alan hastalarda endometrium kalınlığının alt limiti olarak genel bir konsensus oluşmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. HRT almayan anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınlarda TVS kullanılarak endometrium değerlendirildiğinde, malign patolojileri ekarte etmek için alt sınır olarak kabul edilen endometrium kalınlığı 4-5 mm dir. Ancak bu değer de çeşitli araştırmalar arasında farklılık göstermektedir (103). 4 mm altında alınan patolojilerin genellikle yetersiz materyal veya atrofi olarak geldiği raporlanmıştır(110). Şüpheli endometrial görünümü olan pre veya perimenopozal hastaların ise folliküler fazda tekrar değerlendirilmesi doğru bir yaklaşımdır(3). Bu çalışmamızda literatürde önerildiği üzere premenopozal dönemde endometrial kalınlık artışı tespit edilen hastalar folliküler fazda kontrole çağrılmış ve EKartışı persiste ise biyopsi alınmıştır. Endometrial biyopsi hala normal ve anormal endometriumu ayırt etmede altın standart olarak kullanılmaktadır, bu sebeple USG sonrası tanıyı doğrulamak için biyopsi alınmıştır(106).

Postmenopozal kanama %10 gibi yüksek bir oranda endometrium karsinomu ile ilişkili olduğundan bu hastalarda erken tanı konulması oldukça önemlidir. Fakat günümüzde bile postmenopozal kanamalı kadınların değerlendirilmesi için, normal ve patolojik ayrımının yapılabileceği en uygun tanı yöntemi için fikir birliği yoktur. Bazı otörler tüm postmenopozal kanamalı hastalarda ilk yapılacak işlemin ultrason ile endometrium kalınlığının ölçülmesi olduğunu bildirmişlerdir. Nordic çalışmasında(102) ve İtalyan multisentrik bir çalışmada (108), HRT almayan ve anormal uterin kanaması olan hastalarda ölçülen endometrium kalınlığı 4 mm' nin altında ise (<4 mm) bu durum endometrial atrofi ile ilgili olduğu ve endometrium karsinomunun güvenle dışlanabileceği önerilmiştir. Yine aynı çalışmalarda HRT alan ve endometrium kalınlığı 4 mm üzerinde olan hastalara ise endometrial

örnekleme yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınlarda endometrium karsinomunun dışlanabildiği, TVS ile ölçülen endometrium kalınlığının sınır değerinin 4 mm alınmasıyla sensitivite %8'e kadar çıktığı gösterilmiştir(109). Nordic çok merkezli çalışmasında (102), 4 mm ve altı endometrium kalınlık ölçülerinde endometrium karsinoma vakası görülmemiştir ve benign organik lezyonlarda TVS'nin sensitivitesi %96 olarak tespit edilmiştir. Gull ve arkadaşlarının(111) yaptığı çalışmada da postmenopozal kanaması olan 339 kadın değerlendirilmiş ve 4 mm ve altındaki endometrium kalınlık değerlerinde hiç endometrium kanser vakasına rastlanmamıştır. Buna benzer olarak Smith-Bindman'ın yaptığı meta-analiz göstermiştir ki; anormal uterin kanaması olan postmenopozal hastalara TVS yapıp sınır değer olarak 5 mm alındığında, 5 mm ve altındaki endometrial kalınlık değerlerinde endometrium kanseri görülme olasılığı %1'dir(112). Bu çalışmamızda kliniğimizde alt değer olarak kullanılan 4 mm üzeri kalınlık artışını eşik aldık. Endometrial kalınlık artışı genelde karşılanmamış östrojen, polip gibi patolojilerde izlendiği için bu olguların genelde ilk geliş semptomu adet düzensizliğidir. Anormal uterin kanama paternleri premenopozal kadınlarda, menoraji menometroraji intermenstruel lekelenme şeklinde olabilir postmenopozal kadınlarda da genellikle en çok görülen belirti postmenopozal kanamadır. Pre ve post menopozal 351 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların geliş şikâyeti %9 premenopozal regüler menoraji, %27 premenopozal irregüler menoraji, %6 premenopozal intermenstruel kanama, % 27 postmenopozal kanama, %16 insidental olarak saptanmıştır. ACOG(The American Collage of Obstetrician and Gynecologists)'a göre 20 yaş altında endometrium kanser insidansı çok düşük olduğu içinbu olgularda obezite ve uzun süre tedaviye yanıt alınamayan olgularda patolojik inceleme önerilmektedir. Yaşla beraber kanser riski ve hiperplazi riskinin arttığı bulunmuştur. 35 yaş üzerinde anormal kanamalı olgularda patoloji önerilmektedir(110). Günümüzde endometriumun değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler transvajinal sonografi, salin sonohisterografi(SİS) histereskopi, dilatasyon&küretaj, aspirasyon biyopsi,(kanül ve enjektörü) ve pipelle sayılabilir. Pipelle ve Novak küretin kıyaslandığı bir çalışmada yetersiz materyal sonucu pipellede % 12,8, novakta %9,5 olarak gelmiş ve aradaki farkın önemli olmadığı gösterilmiştir. Her iki grupta da histerektomi spesmenlerinin patoloji

sonucu %96 oranında ilk tanı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kanser tanısı koymada ise pipelin tanı koyma sensitivitesi %99 hiperplazide ise %76 olarak tespit edilmiştir(107). Bu çalışmada hastaların büyük kısmında karmen kanuül ile patoloji örnekleri toplanmıştır. Kanulün serviksi geçemediği birkaç vakada ise pipelle biyopsi alınmıştır.Ultrasonografide endometrial kalınlık tespit edilen hastalarda diffüz kalınlık artışı varsa endometrial biyopsi, fokal artışta ise SİS ve histereskopi önerilmektedir(105). Postmenopozal kanama ile gelen hastaların %10-15inde malignite tespit edilmektedir. Çoğunlukla kanamaların sebebi atrofi ve premalign lezyonlardır(3). Bizim çalışmamızda malignite hızı benzer şekilde %11,2 olarak tespit edilmiştir.

Endometriumu kalınlaştıran endometrial patolojilerin literatürde farklı insidansları görülmektedir. Bu durum araştırmalara dahil edilen hasta gruplarının yaş dağılımı, premenopozal veya postmenopozal olması, seçilen tanı yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Literatürde özellikle anormal uterin kanamsı olan hastalar üzerinde araştırmaların sayısı fazladır. Anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial polip, submüköz myom, endometrial hiperplazi gibi endometrial patolojiler vakaların%30-50'sinde, malign patolojiler ise 50 yaş altındaki vakaların %1' inde, 50 yaş üstündeki vakaların % 10-15' inde saptanmıştır(107). Ferrazzi ve ark. atrofının en sık postmenopozal kanama sebebi olduğunu tespit etmiştir(108). Asemptomatik 1733 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada postmenopozal dönemde alınan biyopsilerde 251 kşide de doku yok, 1504 benign, 3 sekretuar, 21 proliferatif, 6 atipisiz hiperplazi, 2 malignite tespit edilmiş(102). Endometrium kanseri, meme, colon 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 Endometrium kanserinin %75-80'i postmenopozal dönemde görülmektedir. Pik yaptığı yaş 61 olup, %20-25'i ise reproduktif dönemde karşımıza çıkar. Endometrium kanserli hastalarda çoğunlukla endometrial kalınlık artışı mevcuttur ve hastaların %80-95' inde ilk semptom anormal uterin kanamadır. Postmenopozal kadınlarda görülen anormal uterin kanamaların en sık nedeni atrofik endometriumdur. Postmenopozal kanamalı kadınların yalnız %10' unda endometrium karsinomu görülmektedir(84).

Endometrium kanserinin en önemli ve ilk klinik bulgusu anormal vajinal kanamadır. Anormal kanaması, olmayan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski oldukça düşüktür. Anormal vajinal kanaması olan postmenopozal hastalarda endometrium 5 mm'den kalın ise kanser riski %7,3, endometrium 5 mm ve daha ince ise kanser riski %0.07'den küçüktür. R.Smith-Bindman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kanaması olmayan postmenopozal hastalarda sınır endometrium kalınlık değeri 11 mm olarak alınmıştır. Anormal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı 11 mm' nin üstünde ise kanser riski %6,7 ve endometrium kalınlığı 11 mm' nin altında ise kanser riski % 0.002 bulunmuştur. Sonuç olarak; Anormal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı >11 mm ise endometrial biyopsi gerekliliği endometrium kalınlığı ≤ 11 mm ise endometrial biyopsi yapılmasına ihtiyaç olmadığı vurgulanmış ve tartışmaya sunulmuştur. Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda; endometrium kanser tespit edilen olgularda ortalama endometrial çift duvar kalınlığı 21 mm olarak bulunmuştur.

Osmers ve arkadaşları 103 postmenopozal kanamalı ve 283 kanaması olmayan postmenopozal olguda, TVS ile endometrium kalınlığını ölçmüşlerdir(117). Postmenopozal kanaması olan tüm hastalara ve kanaması olmayan ancak endometrium kalınlığı 4 mm' nin üzerinde olanlara küretaj uygulanmıştır. Histopatolojik olarak endometrial kanser sınıfına alınan hastaların tümünde en az 4 mm endometrial kalınlık tespit edilmiştir. Endometrial kanseri postmenopozal grupta %12,6 olarak bulmuşlardır. Bir diğer benzer çalışmada 233 kanaması olan ve 539 asemptomatik hasta grubunda çalışılmıştır. Kanaması olan hastaların %6'sında adenomatöz hiperplazi %1 endometrium kanseri saptanmıştır. 4 mm' nin altında malignite tespit edilmemiştir (8,102).Bizim çalışmamızda tüm hiperplaziler çalışma grubunun % 19.2 sini oluşturmakta idi.

Malpan ve arkadaşları, histopatolojik olarak endometrial hiperplazi saptanan 90 postmenopozal olgunun kayıtlarını retrospektif olarak incelemişler ve ortalama endometrium kalınlığı 18.8 mm iken, 126 normal endometrial histolojisi olan grupta ise ortalama endometrium kalınlığı 5.4 mm olarak tespit etmişlerdir.

Endometrial kalınlığı 10 mm cut-off değeri olarak aldıklarında endometrial hiperplazinin tanısındaki sensitivitesini %81, spesifitesini %100 olarak değerlendirmişler(116). Bizim çalışmamızda endometrial hiperplazilerde ortalama kalınlık 15.67 mm olarak tespit edildi. Botris ve arkadaşlar 120 olguluk çalışmalarında, ortalama endometrium kalınlığını endometrium kanserinde  $16.6 \pm 5.4$  mm, endometrial hiperplazide  $9.5 \pm 2.3$  mm, atrofik endometriumda  $3.2 \pm 1.1$  mm olarak bulmuşlardır (115). Karlsson ve arkadaşları(102) 1168 vakalık çalışmalarında atrofik endometriumlu kadınlarda ortalama endometrial kalınlığı  $3.9 \pm 2.5$  mm, endometrium kanserlilerde ise  $21.11 \pm 11.8$  mm olarak bulmuşlardır. Malignensi içermeyen endometrial kalınlığı 5 mm' den küçük olarak tespit etmişlerdir. TVS' de endometrium kalınlığı 4 mm ve altında ölçüldüğünde endometrial patoloji bulunma riskini %5,5 olarak belirtmişlerdir(14). Bosch ve arkadaşları 140 postmenopozal hasta grubunda endometrium kanserli 6 hastanın tamamında 12 mm' yi aşan endometrial kalınlık tespit etmişlerdir(114). Granberg ve arkadaşları 205 postmenopozal kanamalı kadında, endometrium kalınlığı 8 mm' den az hastaların hiçbirinde endometrium kanseri saptamamıştır. Endometrium kanseri olanlarda ortalama endometrium kalınlığını  $18.2 \pm 6.2$  mm, atrofik endometriumda ortalama endometrium kalınlığını ise  $3.4 \pm 1.2$  mm tespit etmişlerdir(59). Varner ve arkadaşları ise postmenopozal hasta grubunda 4 mm ve altındaki endometrial kalınlıkta patoloji tespit edememişlerdir (113). Bizim çalışmamızda, ortalama endometrium kalınlığı değerleri açısından, biyopsi sonuçları normal endometrial bulgular gelenlerle, anormal patolojik bulgular gelenler arasında anlamlı bir fark mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen postmenopozal olgularda patolojisi normal gelenlerin ortalama endometrium kalınlığını  $10 \text{ mm} \pm 3.25$ , olarak bulduk. Bu değerler perimenopozal hasta grubumuzda ise sırasıyla  $15.67 \pm 2.56$ ' dir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde endometrial kalınlık artışı olan hastaların endometrial biyopsilerinin histopatolojilerinin %70,1'inin anormal olduğu tespit edilmiştir. Bu hız postmenopozal dönemde %80 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda endometrial küretaj sonucu endometrium kanseri olarak tanı alan postmenopozal hastaların ortalama endometrium kalınlıklarını değerlendirdiğimizde her iki hasta grubunda bu değer 21 mm olduğunu gördük.

Endometrial kalınlık artışı olan hastalarda endometrial polip oldukça sık rastladığımız bir patolojik bulgu oldu. Perimenopozal hastalarda görölme sıklığını %31,6, postmenopozal hastalarda ise %36,4 olarak bulduk. Bu hastaların endometrium kalınlık ortalamalarına baktığımızda ise postmenopozal kanamalı olgularda 12,08 mm, premenopozal olgularda 17.69 mm olduğunu gördük. Çeşitli yayınlarda endometrial poliplerin %2'sinde malignensi gelişebileceği bildirilmiştir. Bu sebeple bu kadar sık izlenen bir patolojinin tamamen benign olarak yorumlanması problem oluşturabilir. Polip sonucu ile gelen hastalar hem şikayetlerinin giderilebilmesi hem de olası sonraki maligniteler açısından takip edilmelidir.

Endometrial kalınlık artışı olan perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda anormal uterin kanama endometrial patolojileri düşündürecek önemli bir semptomdur. Perimenopozal ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastalara ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmalı ve endometrium TVS ile değerlendirilmelidir. TVS' de endometrial kalınlık artışı da eşlik ediyorsa hasta endometrial biyopsi için yönlendirilmelidir. Özellikle postmenopozal kanaması olan hastalarda olası endometrial maligniteyi ekarte etmek için endometrial biyopsi kesinlikle yapılmalıdır.

## 8. SONUÇLAR

Perimenopozal ve postmenopozal dönemde polikliniğimize başvuran hastalara tanısal küretaj öncesi transvajinal sonografi kullanılarak endometrial kalınlık ölçümü yaptık. Endometrial kalınlık artışı olan olguları çalışmamıza dahil ettik. Premenopozal dönemde 12 mm ve üstünü, postmenopozal dönemde 4 mm üstünü endometrial kalınlık artışı olarak değerlendirdik.

1. Endometrial kalınlık artışı olan hastaların endometrial biyopsilerinin histopatolojilerinin büyük kısmının anormal olduğu tespit edilmiştir. Bu hız postmenopozal dönemde çok daha fazladır.

2. Endometrial kalınlık artışı tespit ettiğimiz premenopozal ve postmenopozal hastalarda endometrial biyopsi sonucu en sık endometrial polip olarak tespit edildi.

3. Endometrial kalınlık artışı olan perimenopozal ve postmenopozal vajinal kanama şikayeti olan hastalarda, endometrial patoloji görülme olasılığı vajinal kanama şikayeti olmayanlara kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu.

4. Tüm olgular değerlendirildiğinde vajinal kanama şikayeti olan hastalarda ortalama endometrium kalınlığı, asemptomatik hasta grubuyla kıyaslandığında daha yüksek olarak bulundu.

Bulduğumuz sonuçlar, bu konuda literatürde yapılan araştırmalarla uyumlu bulunmuştur.

Premenopozal ve postmenopozal endometrial kalınlık artışı olan hastalarda anormal uterin kanama endometrial patolojiler açısından uyarıcı bir semptomdur. Kanama şikayeti olan hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Perimenopozal ve postmenopozal kanamalarda tanı için altın standart uygulama endometrial küretajdır.

## KAYNAKÇA

1. Barbara Hoffman. Williams Gynecology, Second Edition. 2012;320-326
2. Whitehead MI, Spencer CP, Endometrial assessment revisited. Br Obstet Gynaecol 1999;106: 523-32
3. Arthur C. Fleischer. Fleischer Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.Güneş Tıp Kitapevi 2013:346-384
4. Michael Mazur, Robert J. Kurman. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach
5. Ünlü C: Jinekolojik USG. Klinik Jinekoloji-Türkiye Klinikleri Yayınevi.1992: 103-16
6. Dueholm M, Christensen JW, Rydbjerg S, Hansen ES, Ortoft G.Two- and three-dimensional transvaginal ultrasound with power Doppler angiography and gel infusion sonography for diagnosis of endometrial malignancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45(6):734-43
7. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. Obstet Gynecol Sci 2016;59(3):192-200
8. Mehmet Anıl Onan, İsmail Güler. Endometrial Hiperplaziler. Jinekoloji ve Obstetrik 2014: 31-40.
9. ACOG Committee Opinion. The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding( Review) 2009 (Reaffirmed 2015): No.440
- 10.Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24(5):558-65.
- 11.SOGC. Clinical Practice Guideline. Asymptomatic Endometrial Thickening 2010: No. 249
- 12.Hurd WW. Abnormal Bleeding. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Menopause. Novak's Gynecology. Pennsylvania. Williams & Wilkins Company, 1996: 345-54
- 13.Song Y, Shin JH, Yoon HK, Kim JW, Ko GY, Won HS Bleeding after



dilatation and curettage: the efficacy of transcatheter uterine artery embolisation. *Clin Radiol* 2015 ;70(12):1388-92.

14. Mustafa Coşan Terek. Endometrium Kanseri: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik* 2014; 7(3):13-17
15. John G. Grun Ralph R. Kazer Endometrial Hormonal Regulation Of Menstruel Cycle. *The Evolution of Concepts Springer Science and Business Media, LLC* 1989: 149-56
16. Hurd WW. Abnormal Bleeding. In Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Menopause. Novak's Gynecology. Pennsylvania. Williams & Wilkins Company, 1996:218-23*
17. Edward Shorter. *Women's Bodies: A Social History of Women's Encounter With Health Transaction Publishers. Second Edition. 2004:206-207*
18. Robert J Kurman, Lora Hedrick, Ellenson Brigitte, M Ronnett. *Blaustein's Pathology Of The Female Genital Tract. Springer . Sixth Edition. 2011; 307-330*
19. George I. Mutter jaime pratt. *Pathology Of The Female Reproductive Tract. Third Edition. Chuchill Livingstone Elsevier 2014; 290-295.*
20. Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3-25.
21. Flowers CE Jr, Wilbron WH. Cellular mechanisms for endometrial conversation during menstrual bleeding. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2:3071-341.
22. Schwarz BE. The production and biologic effects of uterine prostaglandins. *Semin Reprod Endocrinol* 1983;1:189.
23. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. In: Özgünen T, ed. *Üreme Fizyolojisi. Güneş Kitabevi, 2004 ;6:104-5.*
24. Reid PC, Brown VA, Fothergill DJ. Outpatient investigation of postmenapausal bleeding. *Br J obstest Gynaecol* 1993:100:498.
25. Goldstein SR. Use of USG for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 565-70.
26. Freimanis MG, Jones AF: *Transvaginal Ultrasonography. Radiologic Clinics of*

North America 1992; 30:955-62.

27. Türk Hekimler Birliği. Jinekolojik Ultrasonografi. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists Technical Bultenin' den Türkçe Çeviri. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni 1996; 5(2): 79-91.
28. Smith P, Bakos O, Heimer G, et al: Transvaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70:591-5.
29. 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.
30. Holt SC, Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ, Ballard G, Dashefsky SM. Kadın Pelvisinin Normal Anatomisi. In: Callen PW, ed. Çeviri editörü: Güner H. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi. 3. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık; 1997: 630-651.
31. Salem S. The Uterus and Adnexia. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW eds. Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1998: 519-577.
32. Goldstein S. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:565-70.
33. Fleischer Ac, Wheeler Je, Lindsay I, et al. An assesment of the value of ultrasonographic screeninig for endometrial disease in postmenapausal women without sympntoms. Am j obstet gynecol 2001; 184(2):70-5
34. Karlsson B, Granberg S. Wikland M, et al: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol 1995;172;1488-1494.
35. Bakour S, Dwarkanth L. The diagnostic accuracy of ultrasound scan in predicting endometrial hyperplasia and cancer in postmenaposal bleeding. Acta obstet Gynecol Scand 1999; 78:447-51.

36. Weber A, Berlinson JL, Bradely LD, et al: vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:924-9.
37. Ash SJ, Farrell SA, Flowerden G. Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med* 1996; 41:892-6.
38. Lewit N, Thaler I, Rottem S: The Uterus A New Look with Transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990;18:331-6.
39. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirevic Z, Zalud I. Transvaginal color doppler imaging. *J Clin Ultrasound* 1990;18:227-234.
40. Dillon EH, Case CQ, Ramos IM, et al. Endovaginal US and Doppler findings after first trimester abortion. *Radiology* 1993;1:87-91.
41. Wu Yc, Yuan CC, Hung JH, et al. Power Doppler angiographic appearance and blood flow velocity waveforms in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79:181-189.
42. Verger-Kuhnke AB, Reuter MA, Beccaria ML. Biography of Phillip Bozzini (1773-1809) an idealist of the endoscopy. *Actas Urol Esp.* 2007;31(5):437-44
43. Siegle AM. The early history of hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5:329-32.
44. Serdy K, Yildiz-Aktas I, Li Z, Zhao C. *Am J Clin Pathol.* The Value of Papanicolaou Tests in the Diagnosis of Endometrial Carcinoma: A Large Study Cohort From an Academic Medical Center 2016;145(3):350-4
45. Pradhan D, Li Z, Ocque R, Patadji S, Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center. *Cancer Cytopathol.* 2016 :8(23);145-56
46. Henderson SR, Roxburgh DR, Bobrow LG, Pollard SM, Greening SE. Endometrial washings histological and cytological assessment of material obtained with an intrauterine jet washing device. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(12):976-86.
47. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2016 :26-29

48. Ferri M. Ds and Cs: do's and don'ts. *Aust Fam Physician*. 1983;12(11):783-5.
49. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401- 408.
50. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1995;86(1):38-42.
51. Rezk M, Sayyed T, Dawood R. The Effectiveness and Acceptability of Pipelle Endometrial Sampling versus Classical Dilatation and Curettage: A Three-Year Observational Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2016 ;1: 105-111
52. A new device for "no touch" biopsy at "no touch" hysteroscopy: the H Pipelle. Di Spiezio Sardo A, Sharma M, Taylor A, Buck L, Magos A. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):157-8.
53. Kim MK, Seong SJ, Lee TS, Ki KD, Lim MC, Kim YH, Kim K, Joo WD. Comparison of diagnostic accuracy between endometrial curettage and pipelle aspiration biopsy in patients treated with progestin for endometrial hyperplasia: a Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 Oct;45(10):980-2. doi: 10.1093/jjco/hyv106. Epub 2015 Jul 22
54. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4971-5.
55. Kazandi M<sup>1</sup>, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, Zekioglu O, Ozdemir. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling. *N.J Obstet Gynaecol* 2012;32(8):790-4.
56. Sany O<sup>1</sup>, Singh K, Jha S. Correlation between preoperative endometrial sampling and final endometrial cancer histology. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(2):142-4.
57. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016 May;59(3):192-200

- 58.** Leclair CM, Zia JK, Doom CM, Morgan TK, Edelman AB. Pain experienced using two different methods of endometrial biopsy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):636-41
- 59.** Larson DM, Broste SK. Histopathologic adequacy of office endometrial biopsies taken with the Z-sampler and Novak curette in premenopausal and postmenopausal women. *J Reprod Med.* 1994 Apr;39(4):300-3
- 60.** Meeks GR, Woodliff JM, Box ST, Cesare CD. Evaluation of endometrial biopsy using an aspiration curet without cervical tenaculum. *South Med J.* 1993 Sep;86(9):1011-6
- 61.** Caufriez A. Menstrual disorders in adolescence: Pathophysiology and treatment. *Hormone Res.* 1991; 136:156-159.
- 62.** 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
- 63.** L. Savelli, G. Pilu, B. Valeri, L. Bovicelli. Transvaginal sonographic appearance of anaerobic endometritis Volume 21, Issue 6 *ultrasound in obstetrics and gynecology* 2003:624–625
- 64.** Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM. (Eds), Springer, New York 2010:360-361.
- 65.** AU. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *HJ SOCancer.* 1985;56(2):403.
- 66.** Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 May;45(5):445-50
- 67.** Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy S. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *JAm J Surg Pathol.* 2004 Aug;28(8):1057-62.
- 68.** Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1197.

69. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:992.
70. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, Caserta D, Moscarini M. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Dec;183:121-4
71. John G. Grun Ralph R. Kazer. Endometrial hormonal regulation of menstrual cycle. *The Evolution Of Concepts.* Springer Science+ Business Media, llc. 1989: 149-165
72. Owings R A, Quick C M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:484–491.
73. G. Emons, M. W. Beckmann, D. Schmidt, P. Mallmann, and for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Feb; 75(2): 135–136
74. Zaino R, Carinelli S G, Ellenson L H, Lyon: WHO Press; 2014. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors*; pp. 125–126
75. Kandoth C, Schultz N, Cherniack A D. et al. Cancer Genome Atlas Research Network . Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497:67–73
76. Vishal Chandra, Jong Joo Kim, Doris Mangiaracina Benbrook, Anila Dwivedi, Rajani Rai. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016 January; 27(1): e8
77. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;7;275(5):370-75.
78. Mutter GL, Kauderer J, Baak JP, Alberts D; Gynecologic Oncology Group. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008;139(6):866-74
79. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvsløtt K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular

genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system(Review)Cancer. 2005: 1;103(11):2304-12

80. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients Cancer 1985; 56:403
81. Trimble C L, Method M, Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2012;120:1160–1175
82. Semere LG<sup>1</sup>, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. Obstet Gynecol. 2011;118(1):21-8.
83. Famuyide AO, Shazly SA, Makdisi PB, El-Nashar SA, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Impact of Simple Ovarian Cysts on the Interpretation of Endometrial Thickness in Women with Postmenopausal Bleeding. J Womens Health (Larchmt). 2016:11-13
84. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Projections from the American Cancer Society (ACS) for 2015 estimated 54,870 new cases of endometrial cancer and 10,170 deaths from the disease(Cancer statistics) CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29
85. Sherman ME, Carreon JD, Lacey JV Jr, Devesa SS. Impact of hysterectomy on endometrial carcinoma rates in the United States. J Natl Cancer Inst. 2005 Nov 16;97(22):1700-2
86. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2012;120:383–397.
87. Gungor T, Cetinkaya N, Ozdal B, Yalcin H, Erkaya S, Yakut HI. Endometrial adenocarcinoma in young-aged women: a Turkish population study. Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(6):667-71
88. Kim SM, Shin SJ, Bae JG, Kwon KY, Rhee JH. Endometrial adenocarcinoma in a 13-year-old girl. Obstet Gynecol Sci. 2016;59(2):152-6
89. Gerli S, Spano F, Di Renzo GC. Endometrial carcinoma in women 40 year old or younger: a case report and literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:1973–1978.
90. Globocan 2012 Estimated Cancer Incidence . Mortality and prevalence worldwide in WHO International Agency For Research On Cancer. 2012.

91. Mehmet Macit, Arvas Nedim Tokgözoğlu. Erken Evre Endometriyum Kanserinde Yönetim 2014;7(3);59-66
92. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;27;378(9793):771-84.
93. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;1;106(11):2376-81
94. McPherson C, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 1996;15;143(12):1195-202
95. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121(6):501-508
96. Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics (Review). *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(8):1957-67.
97. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* (Review) 2013 Jan;62(1):111-23
98. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75(2):141-9.
99. Shai A, Segev Y, Narod SA. Genetics of endometrial cancer. *Fam Cancer*. 2014;13(3):499-505
100. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Committee opinion no. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1538-55
101. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, MacDonald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for



- endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):70-5.
- 102.**Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1488-94.
- 103.**Samet Topuz. Endometrium kanserinde tanı tarama ve takip. Review. *Jinekoloji ve Obstetrik:* 2014;7(3):40-44
- 104.**Goldstein Sr. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet gynecol* 2010;116(1):168-76
- 105.**Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85
- 106.**Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(5 Pt 1):1287-90.
- 107.**Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- 108.**Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(5):315-21.
- 109.**Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding..*Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):119-23.
- 110.**Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecology and Infertility*(6th Edition) Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 1999;574-94.
- 111.**Gull B, Karlsson, Milsom I, Granberg S. Can Ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2): 401-8
- 112.**Fornander T, Cedermar B, Mattson A Adjuvant tamoxifen in early breast cancer; occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1989; 1:117

113. Varner ER, Sparks JM, Cameron CD, et al: Transvaginal Sonography of the Endometrium in Postmenopausal women. *Obstet. Gynecol* 1991; 78: 195-9
114. Bosch VDT, Vanderdael, 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):346-52.
115. Botris D, Kassanos D, Pyrgiotis E, et al: Vaginal Sonography of the Endometrium in Postmenopausal women. *Clin-Exp-Obstet-Gynecol* 1992; 19 (3): 189-92.
116. Malpan 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
117. Osmers R, Volksen M, Kuhn W: Evaluation of the Endometrium in Postmenopausal women by means of the Vaginal Ultrasound. *Rev – Fr-Gynecol-Obstet* 1992;87(6): 309-15

