



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENOPAZAL HASTALARDA YETERSİZ
ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME İLE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER**

Dr. Eda GÜNER ÖZEN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Kasım, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENOPÖZAL HASTALARDA YETERSİZ
ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME İLE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER**

Dr. Eda GÜNER ÖZEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

İSTANBUL
Kasım, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Eda GÜNER ÖZEN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "POSTMENOPUZAL HASTALARDA YETERSİZ ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2022

Yazar Bildirimi

“POSTMENOPAZAL HASTALARDA YETERSİZ ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER” isimli uzmanlık tezinde Dr. Eda GÜNER ÖZEN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Kasım, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Eda GÜNER ÖZEN



Öncelikle bizlere bir bayrak, bir ülke, bir gelecek ve cumhuriyeti armağan eden, manevi mirası olan bilimin ve aklın yolundan yürümeyi öğreten, 'Dünyada her şey için, maddiyat için, maneviyat için, hayat için, başarı için en hakiki yol gösterici ilimdir, fendir. İlim ve fennin dışında yol gösterici aramak gaflettir, cahilliktir, doğru yoldan sapmaktır. Yalnız ilim ve fennin yaşadığımız her dakikadaki safhalarının gelişimini anlamak ve ilerlemeleri zamanında takip etmek şarttır.' sözüyle ve ilkelerinin ışıyla sonsuza dek yolumu aydınlatacak olan, en önemlisi de bir kadın olarak bugün bu satırları yazabiliyor olma özgürlüğümün yegâne mimarı olan ve ne kadar çalışırsam çalışayım sağladığı imkanların karşılığında borcumu asla ödeyemeyeceğimi hissettiğim Mustafa Kemal ATATÜRK'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayata dair bildiğim her şeyi adım adım öğretirken aslında erdemli, adil ve iyi bir insan olabilmenin en değerli hazine olduğunu öğreten, eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini her zaman fazlasıyla hissettiren aileme ve en değerli öğretmenim güzeller güzeli anneme,

Mesleki tecrübesi ve insan ilişkileri ile çevresindeki herkese örnek olan, bizleri bilimsel araştırma yapma ve yazı yazma sanatıyla tanıştıran, desteğini her daim hissettiğim ve bundan sonraki mesleki hayatımda da yanımda olacağını bildiğim tez danışmanım ve eğitim sorumlumuz sayın hocam Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini son derece özveriyle ve sabırla paylaşan saygıdeğer uzman abi ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, başından sonuna kadar son derece zorlu süreçlerden geçtiğimiz asistanlık eğitimi boyunca kliniğin yükünü birlikte omuzladığımız çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Nezaketleri ve çalışkanlıklarıyla meslek hayatımın her döneminde birlikte çalışmayı isteyeceğim ebe, hemşire ve personellerimize ve hastanemizin diğer çalışanlarına,

Üniversite hayatımın başından bugüne kadar elimi bir gün olsun bırakmayan, önce hekimlik mesleğini sonra kadın hastalıkları ve doğum bilimini birlikte öğrendiğim, hayallerimize ve hedeflerimize doğru yürürken önümüze çıkan tüm zorluklarda koşulsuz sevgisi ve desteğiyle yanımda olan,

birlikte çalışmaktan en çok keyif aldığım mesai arkadaşım, meslektaşım ve eşim Dr. Süleyman ÖZEN'e ve beni her zaman kızları bilen biricik ailesine, Ailemize katıldığı ilk günden beri yaşama sevincimiz ve umut ışığımız olan, en değerli varlığımız, canımızdan çok sevdiğimiz biricik kızımız Birce ÖZEN'e hayatımda var oldukları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Eda GÜNER ÖZEN



Özet

POSTMENOPOZAL HASTALARDA YETERSİZ ENDOMETRİYAL ÖRNEKLEME İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

AMAÇ: Endometriyal örneklem, endometriyum kanserinin ve prekanseröz lezyonların histopatolojik tanısı için önemli ve jinekologlar tarafından sık uygulanan bir prosedürdür. Ancak bazı durumlarda patolojik inceleme için yeterli materyal elde edilemeyebilmekte ve örneklem yetersiz olarak yorumlanabilmektedir. Örneklemenin yetersizliği çoğu zaman tanı aşamasında zaman kaybına hatta bazen malign veya premalign lezyonlara tanı konamaması sonucunda mortalite ve morbiditede artışa sebep olabilmektedir. Endometriyal örneklemenin premenopozal ve postmenopozal hastalar için endikasyonları ve örneklem için seçilecek yöntemler üzerine literatürde çokça çalışmaya rastlanırken yetersiz örneklemeler üzerine yapılmış daha az sayıda çalışma mevcuttur. Bu araştırmada, postmenopozal dönemdeki hastalarda endometriyal örneklemenin yetersizliği ile ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na postmenopozal dönemde kanama şikâyeti ile başvuran veya postmenopozal dönemde ultrason muayenesinde endometriyal kalınlık artışının tesadüfi bulunduğu ve bu endikasyonlarla endometriyal örneklem yapılan, kriterlere uygun olan 500 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, menopoz süreleri, obstetrik öyküleri, sigara kullanım durumları, endometriyal biyopsi endikasyonları, işlem öncesi transvajinal ultrason ile saptanan uterin özellikleri, toplanan materyal hacmi, işlem öncesinde misoprostol uygulanıp uygulanmaması, işlemde uygulanan anestezi yöntemi, işlemde kullanılan aletler ve servikal dilatasyon uygulanma durumlarına ait verileri toplandı. Endometriyal örneklemeler patoloji sonuçlarına göre yeterli ve yetersiz örneklemeler olarak iki grupta değerlendirildi. Toplanan verilerin bu iki grup için benzerlikleri ve farklılıkları istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Sonuçlar mevcut literatürdeki verilerle karşılaştırıldı ve yorumlandı.

BULGULAR: Araştırmaya toplam 500 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $61,3 \pm 9,4$, ve ortalama menopoş süresi $11,62 \pm 8,86$ yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 327 tanesi (%65,4) örnekleme bakımından yeterli, 173 hasta (%34,6) yetersizdir. Yeterli grubun patoloji sonuçlarında yüksek gözlenen ilk iki bulgu sırasıyla; %34,9 ile endometriyal polip ve %33,0 ile endometriyum yüzel epitelidir. Bu hastaların 25 tanesinde (%7,7) patoloji sonucu maligndir. Patoloji sonucu yetersiz gelen hastaların %20,8'sinde örnekleme tekrarı yapılmıştır. Bu hastaların %38,8'inin patoloji sonucu benignidir. Örnekleme tekrarı yapılan 37 hastanın 3 tanesinin ise (%8,3) patoloji sonucu maligndir. Hastaların %13,6'sına endometriyal örnekleme sonrası histerektomi ameliyatı yapılmıştır. Bu hastalarda en yüksek görülen sonuç atrofik endometriyumdur. Hastaların örnekleme durumu ile yaş ve menopoş süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Örnekleme durumu yetersiz olanlarda yaş ve menopoş süresi daha yüksektir (60 yaş üstü oranı ve 10 yıl üstü menopoş süresi daha yüksek bulunmuştur). Hastaların örnekleme durumu ile endometriyal örnekleme endikasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Örnekleme durumu yeterli olanlarda yetersiz olanlara göre endometriyal kalınlık oranı daha yüksektir (%32,1), yetersiz olanlarda yeterli olanlara göre postmenopozal kanama oranı daha yüksektir (%76,3). Hastaların örnekleme durumu ile intrauterin sıvı varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Örnekleme durumu yetersiz olanlarda intrauterin sıvı oranı daha yüksektir (%24,3). Hastaların örnekleme durumu ile örneklemede kullanılan araç (Pipelle vs. Karman kanülü), anestezi yöntemi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Örnekleme durumu yeterli olan hastalar ile yetersiz olan hastalar arasında örnekleme doku hacmi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Örnekleme durumu yeterli olanlarda örnekleme doku hacmi daha yüksektir (0,59). Hastaların örnekleme durumu ile işlem öncesi misoprostol uygulaması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Örnekleme durumu yeterli olanlarda işlem öncesi misoprostol uygulama oranı daha yüksektir (%18,3). Buji ile servikal dilatasyon ihtiyacı için ilişki anlamlı değildir ($p > 0,05$).

SONUÇ: Yetersiz endometriyal örnekleme klinik pratikte postmenopozal hastalarda sık karşılaşılan ve çoğu zaman yönetimi hususunda hekimleri zorlayan bir durumdur. Postmenopozal hastalarda ileri yaş ve menopoz süresi yetersiz endometriyal örneklemedeki en büyük risk faktörleridir. Ayrıca atrofik endometriyumları ve intrakaviter sıvı nedeniyle örnekleme yapılan vakalarda, patolojik inceleme için yeteri kadar numuneyi alabilmek çoğu zaman zor olmaktadır. Endometriyal kalınlık nedeniyle örnekleme yapılan hastalardaki başarı oranı ince endometriyuma sahip postmenopozal kanamalı hastalardan belirgin olarak daha yüksektir. İşlem esnasında tercih edilen aspirasyon cihazları arasında örneklemenin yeterliliği konusunda önemli bir fark bulunmasa da işlem öncesinde hastaya uygulanacak oral veya vajinal misoprostol tedavisi örneklemenin yeterli olma şansını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal Biyopsi, Karman Kanülü, Postmenopozal Kanama, Pipelle, Yetersiz Endometriyal Örnekleme

Abstract

FACTORS RELATED TO INSUFFICIENT ENDOMETRIAL SAMPLING IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

OBJECTIVE: Endometrial sampling is an important procedure for the histopathological diagnosis of endometrial cancer and precancerous lesions and is a frequently performed procedure by gynecologists. However, in some cases, sufficient material for pathological examination may not be obtained and the sampling may be interpreted as insufficient. Inadequate sampling can often lead to loss of time during diagnosis, and sometimes to an increase in mortality and morbidity as a result of failure to diagnose malignant or premalignant lesions. While there are many studies in the literature on the indications of endometrial sampling for premenopausal and postmenopausal patients and the methods to be chosen for sampling, there are fewer studies on insufficient sampling. In this study, it was aimed to investigate the factors associated with inadequate endometrial sampling in postmenopausal patients.

METHODS: This retrospective study is based on the medical records of 500 patients who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of Istanbul Medeniyet University Prof Dr Süleyman Yalçın City Hospital with the complaint of bleeding in the postmenopausal period or who were found to have an increased endometrial thickness incidentally in the postmenopausal ultrasound examination and were subjected to endometrial sampling for these reasons, and who met the criteria. Demographic characteristics of the patients, duration of menopause, obstetric history, smoking status, endometrial biopsy indications, uterine characteristics determined by transvaginal ultrasound before the procedure, the volume of material collected, whether misoprostol was applied before the procedure, the anesthesia method applied in the procedure, the instruments used in the procedure, and the data on the need for cervical dilatation were collected. Endometrial samples were evaluated in two groups as adequate and insufficient samples according to the pathology results. The similarities and

differences of the collected data for these two groups were analyzed by statistical methods. The results were compared with the data in the available literature and interpreted.

RESULTS: A total of 500 patients were included in the study. The mean age of the patients was 61.3 ± 9.4 years, and the mean duration of menopause was 11.62 ± 8.86 years. 327 (65.4%) of the patients were adequate for sampling, 173 patients (34.6%) were insufficient. The most common first two findings in the pathology results of the adequate group were endometrial polyp with 34.9% and surface epithelium of the endometrium with 33.0%. In 25 (7.7%) of these patients, the pathology result was malignant. Sampling was repeated in 20.8% of the patients whose pathology results were inadequate. The pathology result of 38.8% of these patients is benign. The pathology result of 3 (8.3%) of 37 patients whose sampling was repeated was malignant. After endometrial sampling, hysterectomy was performed in 13.6% of the patients. The highest result in these patients was atrophic endometrium. There was a statistically significant relationship between the sampling status of the patients, age and menopause time ($p < 0.05$). Age and duration of menopause were higher in those with insufficient sampling status (the rate of over 60 years and menopause duration over 10 years were found to be higher). There was a statistically significant relationship between the sampling status of the patients and the indication for endometrial sampling ($p < 0.05$). The rate of endometrial thickness is higher in those with adequate sampling status (32.1%), and the rate of postmenopausal bleeding is higher in those with insufficient sampling status (76.3%). There was a statistically significant relationship between the sampling status of the patients and the presence of intrauterine fluid ($p < 0.05$). The rate of intrauterine fluid is higher in patients with insufficient sampling status (24.3%). There was no statistically significant relationship between the sampling status of the patients and the instrument used in sampling (Pipelle vs. Karman cannula), anesthesia method ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference in the sampled tissue volume between the patients with adequate sampling status and those with insufficient sampling status ($p < 0.05$). The sampled tissue volume is higher in those with sufficient sampling status (0.59). There was a statistically significant relationship between the sampling status of the

patients and misoprostol administration before the procedure ($p < 0.05$). Pre-procedure misoprostol administration rate is higher (18.3%) in those with sufficient sampling status. The relationship between bougie and cervical dilatation requirement is not significant ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Inadequate endometrial sampling is a common situation in postmenopausal patients in clinical practice and often complicates physicians to follow up. In postmenopausal patients, advanced age and duration of menopause are the biggest risk factors for insufficient endometrial sampling. In addition, in cases where sampling is performed due to atrophic endometrium and intracavitary fluid, it is often difficult to obtain enough samples for pathological examination. The success rate in patients who were sampled for increased endometrial thickness was significantly higher than in patients with postmenopausal bleeding with thin endometrium. Although there is no significant difference in the adequacy of sampling between the aspiration devices preferred during the procedure, oral or vaginal misoprostol treatment to be applied to the patient before the procedure will increase the chance of sampling sufficiency.

Keywords: Endometrial Biopsy, Karman Cannula, Postmenopausal Bleeding, Pipelle, Insufficient Endometrial Sampling

İçindekiler

Şekil Listesi	xiv
Tablo Listesi	xv
Kısaltmalar	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 ENDOMETRİYUMUN ANATOMİSİ	3
2.1.1 Kan Dolaşımı	4
2.1.2 Lenfatikleri	4
2.2 ENDOMETRİYUMUN HİSTOLOJİSİ	5
2.3 MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER	6
2.4 POSTMENOPOZAL DÖNEMDE ENDOMETRİYUMUN ÖZELLİKLERİ	7
2.5 POSTMENOPOZAL KANAMA	8
2.5.1 Postmenopozal Kanamada Uterin Nedenler	10
2.5.1.1 Endometriyal Atrofi	10
2.5.1.2 Östrojen Replasman Tedavisi	10
2.5.1.3 Endometriyal Polip	11
2.5.1.4 Endometriyal Hiperplazi	12
2.5.1.5 Endometriyum Kanseri	15
2.5.1.5.1 Endometriyum Kanserinin Risk Faktörleri	16
2.5.1.5.2 Endometriyum Kanserinin Sınıflaması	19
2.5.1.5.3 Endometriyum Kanserinin Evrelemesi	20
2.5.1.5.4 Endometriyum Kanserinde Tedavi	21
2.6 ENDOMETRİYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
2.6.1 Transvajinal Ultrason (TVUS)	23
2.6.2 Salin İnfüzyon Sonografi (SİS, Sonohisterografi)	25
2.6.3 Histeroskopi	26
2.6.4 Endometriyal Örneklemesi	26
2.6.4.1 Dilatasyon ve Fraksiyone Küretaj	28
2.6.4.2 Endometriyal Biyopsi	31
2.6.4.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1 ÇALIŞMA	33
3.2 TANIMLAR	34
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35

4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	49
5.1 TARTIŞMA.....	49
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	57
5.3 SONUÇ	58
Kaynaklar	59
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	74



Şekil Listesi

2.1:	Gonadotropinlerin etkisindeki over ve endometriyum siklusu	6
2.2:	Keskin küret	27
2.3:	Soldan sağa sırasıyla 4, 5 ve 6 numaralı karman kanülleri ve en sağda tek valfli karman kanül enjektörü	27
2.4:	Pipelle	27
2.5:	Tenakulum	30
4.1:	Endometriyal örneklemenin yeterlilik durumu, yeterli ve yetersiz örneklemeleri takip eden histerektomi oranları ve histerektomi patoloji sonuçları	47
4.2:	Endometriyal örneklemenin yeterlilik durumu, yeterli örneklerin patoloji sonuçları, yetersiz örneklerdeki işlem tekrarı durumu ve tekrar edilen işlemin patoloji sonuçları	48

Tablo Listesi

2.1:	Postmenopozal kanamanın nedenleri.....	9
2.2:	Postmenopozal kanamanın uterin korpus kaynaklı nedenleri	9
2.3:	Dünya sağlık örgütü 2014 endometrial hiperplazi sınıflamasına göre tanı anında endometrial kanser saptanma oranları ve kansere progresyon oranları	14
2.4:	Endometrial hiperplazi sınıflamaları	14
2.5:	Endometrium kanserinin risk faktörleri	16
2.6:	Endometrium kanserinin sınıflaması	20
2.7:	Korpus uteri karsinomunun FİGO evrelemesi 2009	20
2.8:	Diferansiyasyon derecesine göre endometrial karsinom grade tanımlaması.....	21
2.9:	Dilatasyon ve küretaj prosedüründeki adımlar	29
4.1:	Hastalara ait demografik ve klinik özelliklerin betimsel istatistikleri ve normallik testi	37
4.2:	Hastalara ait demografik ve klinik özelliklerin dağılımı	38
4.3:	Hastalara ait klinik özelliklerin dağılımı.....	39
4.4:	Hastalara ait demografik ve klinik özelliklerin ve endometrial örneklenme durumu ilişkisi.....	40
4.5:	Endometrial örneklem endikasyonu ve endometrial kalınlık altgruplarında örneklenme durumunun yüzdelik değerleri	41
4.6:	Endometrial kalınlık ile endometrial örneklenme durumu ilişkisi.....	41
4.7:	İntrauterin sıvı ve uterusun pozisyonu ile endometrial örneklenme durumu ilişkisi.....	42
4.8:	Endometrial örneklemde kullanılan araç, anestezi yöntemi ve örneklenen doku hacmi ile örneklenme durumu ilişkisi.....	42
4.9:	Buji ile servikal dilatasyon ihtiyacı ve işlem öncesi misoprostol uygulaması ile endometrial örneklenme durumu ilişkisi	43
4.10:	Endometrial örneklem ile hastalara ait klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran lojistik regresyon analizi sonuçları	43
4.11:	ROC analizi sonuçları	44
4.12:	Endometrial örneklem sonrası histerektomi yapılan hastalarda histerektomi patoloji sonuçları ile endometrial örneklenme durumu ilişkisi	44
4.13:	Hastaların endometrial kalınlıklarının 0-4 mm, 5-10 mm ve ≥ 11mm olması durumuna göre klinik bulgular ve endometrial örneklem sonuçları arasındaki ilişki	46

BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
cm	Santimetre
D&C.....	Dilatasyon ve Küretaj
DNA.....	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EIN	Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi
EWG	Avrupa Çalışma Grubu
gr.....	Gram
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
ml.....	Mililitre
mm	Milimetre
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAID.....	Non-Steroid Antiinflatuar İlaç
PCOS.....	Polikistik Over Sendromu
pg	Pikogram
PTEN	Protein Tirozinfosfataz ve Tensin Homoloğu
SERM	Seçici Östrojen Reseptör Modülatörü
SİS.....	Salin İnfüzyon Sonografisi
SLN.....	Sentinel Lenf Nodu
TVUS	Transvajinal Ultrason
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Jinekoloji ayaktan hasta polikliniklerine başvuran hastalarda en yaygın görülen şikayetlerden biri anormal uterin kanamadır (1). Anormal uterin kanama her yaştaki kadında görülebileceği gibi menopoza sonrası dönemde karşılaşıldığında postmenopozal kanama adını almaktadır. Postmenopozal kanama malign lezyonların da ilk bulgusu olabileceğinden mutlaka detaylı değerlendirilmesi gereken bir durumdur (2). Postmenopozal kanaması olan hastaya yaklaşımda öncelikli olarak yapılması gerekenler; alınacak detaylı bir anamnez sonrasında tüm jinekolojik sistemin detaylı muayenesidir. Tanıya yönelik değerlendirmeler arasında endometriyal örnekleme atlanmaması gereken en önemli basamaklardan biridir (3). Endometriyal örnekleme jinekologlarca sık yapılan bir uygulama olmasına rağmen hastalardan, ekipmandan ve operatörden kaynaklanan faktörler nedeniyle işlem esnasında patolojik değerlendime için yeterli miktarda doku örneği elde edilemeyebilir. Endometriyal örneklemenin yetersizliği çoğu zaman işlem tekrarını gerektirebileceğinden; hastaların sürece uyumsuzluğu, maliyet artışı ve en önemlisi de hızlı tanı konması gereken durumlarda zaman kaybı yaşanması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Endometriyal örnekleme ile patolojik değerlendirme için yeterli miktarda dokunun elde edilebilmesi için ipuçlarını ve süreçteki kritik noktaları bilmek, bu olumsuzluklarla karşılaşma riskini en aza indireyecektir. Bu çalışmada da postmenopozal dönemdeki hastalarda endometriyal örneklemenin yetersizliği ile ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kadın genital sistemi dış genital ve iç genital sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Dış genital sistem organları (vulva); mons pubis, labia majora, labia minora, klitoris, vestibül, himen, Bartholin bezleri, dış üretral açıklık ve Skene bezi gibi dış yapılardan oluşur. Kadın üreme sistemi de dahil olmak üzere iç genital sistem; vajina, uterus, fallop tüpleri ve overlerden oluşur. Uterus, östrojen stimülasyonuna, geçirilmiş gebeliklere veya bir uterin patoloji varlığına bağlı olarak şekil, ağırlık ve boyutları değişebilen, armut şekilli, fibromusküler bir organdır. Üstte musküler korpus ve altta fibröz serviksi kapsayan 2 kısımdan oluşur. Üreme çağındaki kadınlarda korpus serviksten büyüktür, menarş öncesi ve postmenopozal dönemde boyutları eşit olmaya yakındır (1).

Uterin serviks; endometriyal kavite ile vajina arasında kanal görevi gören tübüler bir yapıdır. Vajene doğru uzayan portio vajinalis ile vajenin üzerinde ve uterusun altında bulunan portio supervajinalis olmak üzere iki kısma ayrılmıştır (5). Portio vajinalis nonkeratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Kolumnar kanal mukus salgılayan bir epitel ile kaplıdır. Servikal kanal internal os ile endometriyal boşluğa ve eksternal os ile vajinaya açılır. Ektoserviks, serviksin vajinaya doğru girim yapan yüzeyidir. Servikal kanalın alt sınırı olan eksternal osta, endoservikal kanalın kolumnar epitelinden portio vajinalisin skuamöz epiteline geçtiği bölge bulunur. Bu bölgeye transformasyon zonu adı verilir. Bu alan serviksin displazi ve malign transformasyona en duyarlı bölgesidir (2).

Uterin korpus; en üst kısımda uterin fundus, serviks ile devam eden en alt kısımda ise istmus veya alt uterin segmenti adını alan iki ana anatomik bölümden oluşur. Üreme çağındaki kadınlarda serviksten daha büyüktür. İçten dışa 3 histolojik katmandan oluşur (7):

1) Endometriyum; glandüler kolumnar epitel ve özelleşmiş stromadan oluşan yüzeysel bir tabaka ile uterin kaviteyi saran, bir nevi iç astar görevi gören tabakadır. Endometriyumun kalınlığı menstrual döngü veya endokrin stimülasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu tabakanın yüzeyel kısmında menstrual siklusla birlikte siklik değişiklikler olur. Hormonlara duyarlı spiral arteriyollerin spazmı bu katmanın her siklusta dökülmesine yol açar. Ancak derindeki endometriyumun bazal tabakası, yeni bir tabaka oluşturmak üzere kalır. Bazal endometriyumunu farklı arterler beslemektedir.

2) Myometriyum; uterusun en kalın tabakasıdır. Diyagonal olarak yerleşmiş karmaşık bir paternde düzenlenen düz kas fibrillerinden oluşur. Stroma ve vasküler doku ile zenginleşmiştir. Esas fonksiyonu uterin kontraksiyonları sağlamaktır.

3) Seroza; perimetriyum adı da verilen, uterus fundusunun üzerindeki peritondan türetilen uterusun en dış tabakasıdır ve viseral periton olarak kabul edilir. Yüzeysel bir mezotel tabakası ve bunun altında ince bir bağ dokusu tabakasından meydana gelir. Uterin serviksin anterior kısmı mesane ile kaplıdır bu yüzden bu alanda seroza katmanı bulunmaz. Uterin korpus ve posterior serviks seroza ile kaplıdır. Posterior serviksi kapladıktan sonra rektumu kaplayacak şekilde katlanır ve periton boşluğunun en alt noktası olan rektovajinal boşluğu (Douglas boşluğu) oluşturur.

2.1 ENDOMETRİYUMUN ANATOMİSİ

Endometriyum, uterusun iç yüzeyini saran, overlerden salgılanan seks steroidlerine karşı duyarlı ancak hormonal olarak kararsız bir dokudur. Menstrual siklusun ilk yarısında endometriyum östrojenlerin etkisi altında proliferasyona uğrar ve sonraki yarısında progesterona yanıt vererek embriyonun implantasyonu için gerekli stromal değişikliklere yol açar (8).

Yetişkin bir kadının uterusu ortalama 50 - 80 gr ağırlığa, 7 - 9 cm uzunluğa, 4,5 - 6 cm genişliğe ve 4 cm ön arka kalınlığa sahiptir. Endometriyum tabakasının normal kalınlığı 1- 8 mm arasında değişir ve myometrium kalınlığı ortalama 1.5 – 2.5 cm'dir (3).

Menopoz döneminde, over dokusunun gonadotropik hormonlara yanıt vermemesi nedeniyle endometriyum inaktif hale gelir. Aktif olmayan endometriyum incelir ve 1 mm kalınlığında olabilir (10).

2.1.1 Kan Dolaşımı

Endometriyumun kanlanması, internal iliak veya hipogastrik arterin ön gövdesinden çıkan uterin arterin, myometrium içine dallanarak oluşturduğu arkuat arterlerden çıkan radyal arterler yoluyla sağlanır. Radyal arterler; myometrial - endometriyal kavşaktan geçtikten sonra endometriyumun bazal kısmını besleyen daha küçük bazal arterleri ve endometriyal yüzeye doğru devam eden spiral arteriyolları oluşturmak üzere ayrılır. Endometriyumun fonksiyonel tabakasını besleyen spiral arteriyollar, menstrual döngünün sekretuar fazında daha belirgin hale gelen kıvrımlı bir görünüme sahiptir (4). Spiral arteriyollar, iç laminalarında diğer arteriyollere kıyasla daha az elastin içerirler (5). Kılcal damarlar; stroma ve periglandüler ağları besleyen tüm seviyelerde spiral arteriyollerden dallanır. Endometriyal yüzeyin hemen altında spiral arteriyollar, belirgin subepitelyal kapiller pleksusa ayrılır. Bu pleksus, endometriyumdan geçen ve yoldaki diğer kılcal damarlardan kan toplayan bir dizi vene drene olur. Sayısız venüller birleşerek endometriyumdan myometriuma geçen venleri oluşturur. Endometriyumun bazal kısmı ve vasküler yapısı menstrual siklus boyunca nispeten değişmeden kalır. Buna karşılık, endometriyumun fonksiyonel tabakası, dolaşımdaki seks steroidlerine yanıt olarak sürekli değişmektedir (12).

2.1.2 Lenfatikleri

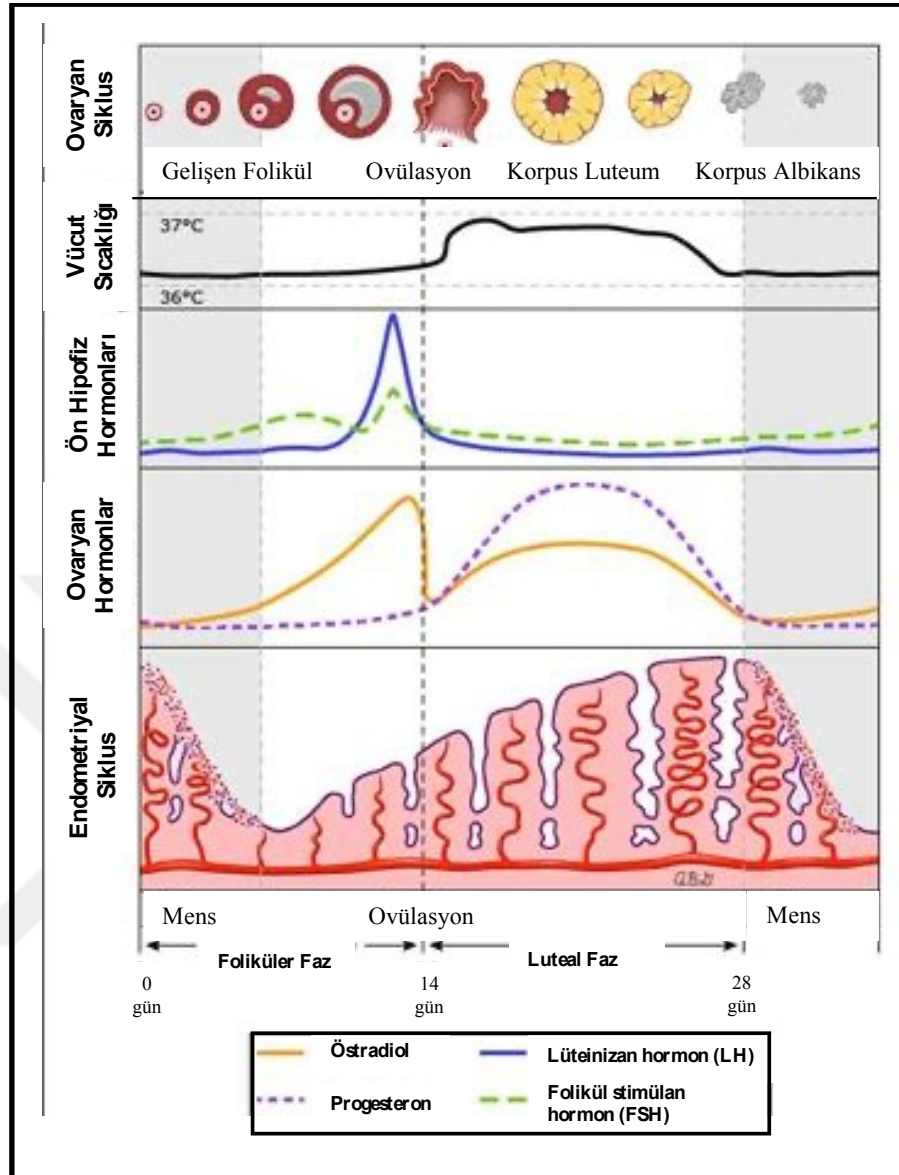
Endometriyumun bazal tabakasından gelen lenfatikler, subserosal pleksusa ulaşmak için kan damarlarıyla yakın ilişki içinde myometriyumdan geçerler. Parametrium ve ovaryan ligaman aracılığıyla over lenfatikleriyle iletişim kurarak preaortik lenf nodlarında sonlanırlar. Alt uterin segmentten gelen lenfatikler obturator, iliak, hipogastrik ve sakral lenf nodlarına boşalırlar (6).

2.2 ENDOMETRİYUMUN HİSTOLOJİSİ

Reprodüktif dönemde endometriyum iki tabakada incelenmektedir (14).

1) Fonksiyonel tabaka; endometriyumun uterus boşluğuna en yakın tabakasıdır. Kendi içinde iki ayrı tabakadan oluşur. Üstteki yüzeyel *stratum kompaktum* tabakasında, endometriyal bezlerin boyunlarını ve yoğun stromayı içeren ince bir tabaka ve alttaki *stratum spongiosum* tabakasında fazla miktarda gevşek stroma ve interstisyel doku içine serpiştirilmiş endometriyal bezler bulunmaktadır. Fonksiyonel tabaka menstrasyon esnasında tamamen dökülür. Menstürel kanama sonrası endometriyum 1-2 mm kalınlığındadır. Fonksiyonel tabaka bir önceki menstrual siklusun ilk bölümünde, menstruasyon bittikten hemen sonra oluşur. Proliferasyon menstrual siklusun foliküler fazında östrojen tarafından indüklenir ve daha sonra bu tabakadaki değişiklikler luteal fazda progesteron tarafından korpus luteumdan oluşturulur. Bu dönemde endometriyum kalınlığı ortalama 12 mm'dir. Embriyonun implantasyonu ve büyümesi için optimum bir ortam sağlamak üzere uyarlanmışır (Şekil 2.2).

2) Bazal tabaka; fonksiyonel tabakanın hemen altında myometriyuma bitişik olarak bulunur. Menstruasyon esnasında dökülmez ve her daim yerini korur. Üzerinde gelişen fonksiyonel tabakayı yenileyen kök hücreleri içerir. Menstruel kanama sonrası, dökülen endometriyumun tekrar epitelize olması menstruasyonun başlangıcından sonra 2-3 gün içinde başlar ve 48 saat içinde tamamlanır.



Şekil 2.1: Gonadotropinlerin etkisindeki over ve endometriyum siklusu (15)

Kaynak: Fleischer AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1986 Apr;12(4):271-7.

2.3 MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Menopozun temel özelliği, primordial folikülün ve türevlerinin, granüloza hücrelerinin ve çevresindeki teka hücrelerinin dejenere olması veya endojen gonadotropinlere tepki verememesidir. Stromal hücreler, normal premenopozal overde, androjenleri, androstenedionu, testosteronu ve dehidroepiandrosteronu üretir. Postmenopozal kadınlarda günde yaklaşık 40 gr estron sekrete edilir ancak hemen hemen hiçbiri over dokusu tarafından

salgılanmaz. Neredeyse tamamı androstenediondan türetilir. Androstenedion büyük ölçüde adrenal bezden salgılanır ve dönüşüm periferik olarak gerçekleşir. Bu dönüşüm overde değil yağ dokusunda gerçekleşir ve bu durumun, yağ dokusu fazla olan obez kadınlarda daha fazla miktarda östrojene kronik bir maruziyet oluşturacağı için, uterin korpus karsinomunun obezlerde daha sık görülmesinin altında yatan patofizyolojik süreçlerden biri olduğu düşünülmektedir (8).

Plazma estradiol seviyeleri, menopozal amenorenin ilk yılı boyunca kademeli olarak azalır. Tüm foliküler aktivitenin nihai kaybıyla, over östrojen salgılayan bir organ olmaktan çıkar. Menopoz sonrası kadınların hormonal durumu incelenmiştir. Menopozun en önemli özelliği, östradiolün dolaşımdaki ana östrojen olmaktan çıkması ve 20-25 pg/ml veya daha düşük seviyelerde bulunmasıdır (17). Adrenal bezler, postmenopozal kadınlarda seks hormonu üretiminin ana bölgesidir. Menopoz sonrası kadınlarda östrojenler neredeyse tamamen androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünden kaynaklanır.

2.4 POSTMENOPOZAL DÖNEMDE ENDOMETRİYUMUN ÖZELLİKLERİ

Overler siklik östrojen ve progesteron üretimini durdurduğunda, endometriyum artık premenopozal dönemdeki endokrin uyarılara maruz kalmaz ve atrofiye uğrar. Menopozdan sonra endometriyum genellikle incedir ve inaktiftir, ancak kalınlığı değişkenlik gösterebilir ve yaşın ilerlemesiyle oldukça atrofik hale gelir. Glandüler yapılar tipik olarak küçük ve seyrek ve genellikle doku boyunca eşit olarak dağılmaz. Stroma fibröz hale gelir ve stromal hücreler hemen hemen tüm sitoplazmalarını kaybederler. Bu nedenle postmenopozal endometriyumun stroması dikkate değer ölçüde hücresel görünebilir. Genellikle endometriyum çok incedir ve biyopsi numuneleri sadece atrofik yüzey endometriyal epitel şeritleri verecek kadar az olabilir. Düşük seviyelerde ekzojen veya endojen östrojene maruz kalma, nadir mitozların görülebildiği hafif genişlemiş bir endometriyum ile sonuçlanabilir. Bu durum 'zayıf proliferatif endometriyum' olarak adlandırılır. 60 yaşını geçen bir kadında proliferatif endometriyumun varlığı

anormaldır ve ekzojen östrojen kullanım öyküsünün olmaması hiperplazi olarak kabul edilir (9).

2.5 POSTMENOPOZAL KANAMA

Postmenopozal kanama; menopoz sonrası hormon replasman tedavisi başlanmamış bir kadında, en az bir yıllık amenoreyi takip eden dönemde vajinal kanama varlığı olarak tanımlanır ve patolojik kabul edilmektedir. Postmenopozal kanamaların büyük bir bölümünü benign sebepli kanamalar oluşturmaktadır. Ancak bu hastaların yaklaşık %10'unda kanamanın sebebi endometriyum kanseridir. Kanama şikayetinin endometriyum kanserinin en erken belirtisi olması da göz önünde bulundurulduğunda, tüm postmenopozal kanamalar detaylıca incelenmeyi gerektirmektedir (10).

Postmenopozal kanama, jinekoloji poliklinik ziyaretlerinin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturur ve postmenopozal hastaların yaklaşık yüzde 4-11'inde görülür (11-13). İnsidans, menopozdan bu yana geçen süre ile ters orantılı gibi görünmektedir ve kanama olasılığı zamanla azalmaktadır (13).

Postmenopozal kanama nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (22). Hastalar değerlendirilirken tabloda özetlenen tüm nedenler gözden geçirilmeli ve bu nedenlerin hepsi araştırılmalıdır.

Uterus korpus kaynaklı kanamaların en sık nedeni endometriyal atrofidir. Daha sonraki nedenler sırasıyla östrojen replasman tedavisi, endometriyal polip, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser veya sarkomdur (14). Sıklıklarının dağılımı Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Postmenopozal kanamanın nedenleri (22)

Genital Nedenler	Ekstragenital Nedenler
1-Vajinal nedenler	1-Vulvar nedenler
Atrofi	Atrofi
Adenosis	Varis
Enfeksiyonlar	Kondilom
Vajinal karsinom	Neoplazi
Yabancı cisim (tampon, pesser)	Travma
Travma (koitus vs.)	
Radyasyon	
2-Servikal nedenler	2-Sistemik nedenler
Servisit	Östrojen kullanımı
Servikal erozyon	Östrojen ve progesteron kullanımı
Servikal polip	Koagulasyon bozuklukları
Kondilom	Karaciğer hastalıkları
Servikal kanser	Böbrek hastalıkları
	Hipotiroidi
	İyatrojenik
3-Uterin korpus kaynaklı nedenler	3-Gastrointestinal sistem ve üriner sistem kaynaklı nedenler
Endometrit	Üretral karüncül
Endometriyal polip	Papillom
Submüköz leiomyom	Mesane karsinomu
Endometriyal hiperplazi	Hemoroid
Endometriyal kanser	Fissür
	Rektum kanseri
	Fistül
4-Ovaryan nedenler	
Brenner tümörü	
Hormon salgılayan over tümörleri	

Kaynak: Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2019.

Tablo 2.2: Postmenopozal kanamanın uterin korpus kaynaklı nedenleri (14)

Kanama Nedenleri	Görülme Sıklığı (%)
Endometriyal atrofi	60-80
Östrojen replasman tedavisi	15-25
Endometriyal polip	2-12
Endometriyal hiperplazi	5-10
Endometriyal kanser	10

2.5.1 Postmenopozal Kanamada Uterin Nedenler

2.5.1.1 Endometriyal Atrofi

Postmenopozal kanamanın en sık görülen nedenidir ve postmenopozal vajinal lekelenme veya kanamanın %60-80'inden sorumludur (14). Atrofik endometriyumun mikroskopik görünümü histerektomi ve biyopsi örneklerinde farklıdır. Histerektomi spesmenlerinde, endometriyum incedir ve üreme çağındaki kadınlardan gelen endometriyal doku ile karşılaştırıldığında, genellikle kistik olan ve azaltılmış miktarda kompakt stroma ile çevrili değişken boyutlu bezlerden oluşur. Atrofik endometriyumun biyopsi veya kürtaj örnekleri, tipik olarak, küboidal veya kolumnar hücrelerin nadir parçaları ve şeritleri ile yetersiz mukustan oluşur. Sağlam bezler olmayabilir ve sadece anovulatuvar kanamada görülenlere benzeyen koyu oval çekirdekli küçük stromal hücre kümeleri gözlenebilir (15).

Menopozda meydana gelen hipoöstrojenik değişiklikler, endometriyum ve vajinanın atrofisine neden olur. Uterusta, çökmüş atrofik endometriyal yüzeyler, intrakaviter sürtünmeyi önlemek için çok az sıvı içerir veya hiç içermez (16). Bu, yüzey epitelinin mikro erozyonlarına ve ardından hafif kanama veya lekelenmeye eğilimli bir kronik inflamatuvar reaksiyona (kronik endometrit) neden olur.

2.5.1.2 Östrojen Replasman Tedavisi

Menopoz sonrası kontraendikasyon olmayan hastalara bir süre hormon replasman tedavisi (HRT) uygulaması günümüzde tercih edilen bir uygulamadır. HRT östrojen ve progesteron takviyesini içerir. Siklik veya devamlı şekillerde uygulanabilir. Siklik tedavi son 10 gününe progesteron eklenecek şekilde ayın 25 günü östrojen uygulamasını içerir. Devamlı HRT'de ise; östrojen veya östrojen/progesteron tedavisi ara verilmeden sürekli olarak kullanılır (26).

En bilinen ajanlardan tamoksifen, kısmi östrojen reseptörü (ER) antagonisti neoplastik meme dokusu ve endometriyum için bir agonist olarak görev yapar. Ekzojen östrojenin yaygın olarak, hiperplaziden karsinoma ve adenofibromdan adenosarkoma ve karsinosarkoma kadar uzanan çok çeşitli glandüler ve kombine glandüler ve stroma proliferasyonlarından sorumlu

olduğuna inanılmaktadır. Tamoksifen, endometriyal polip insidansının artmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir .

2.5.1.3 Endometriyal Polip

Endometriyal polipler, perimenopozal ve erken postmenopozal kanamanın yaygın bir nedeni olup, endometriyal bezlerin ve stromanın lokalize aşırı büyümeleri ile meydana gelir. Endometriyal polipler hem östrojen hem de progesteron reseptörlerini eksprese eder ve bu hormonlar özellikle postmenopozal kadınlarda patogeneizde rol oynamaktadır (18). Poliplerin büyümesi tamoksifen ile de uyarılabilir.

Polipler, genetik olarak değiştirilmiş endometriyal stromal hücrelerin monoklonal aşırı büyümeleri olarak ortaya çıkar ve poliklonal iyi huylu bezlerin ikincil indüksiyonu ile henüz tanımlanmamış ‘stromal – epitel etkileşimli mekanizmalar’ yoluyla ortaya çıkar. Polip stromanın kromozomal analizi, vakaların çoğunda 6p21-22, 12q13-15 veya 7q22 bölgelerini içeren klonal translokasyonları gösterir. Lynch ve Cowden sendromlu hastalarda genel popülasyona kıyasla endometriyal polip görülme sıklığı artmaktadır; bu hastalar ayrıca endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinom açısından yüksek risk altındadır (19, 20).

Poliplerin çoğunluğu benign iken, menopoiz sonrası dönemde premenopozal hastalara göre malign veya hiperplastik poliplerin görülme sıklığı daha yüksektir (21). Endometriyal poliplerin %0,6’sına adenomatöz hiperplazi veya endometriyal adenokarsinom eşlik etmektedir.

Endometriyal poliplerin boyutları, hafif yuvarlaktan uterus boşluğunu dolduran geniş tabanlı veya pedinküllü oval yapıya kadar değişir. Birçok polip sapsızdır ve geniş bir tutunma tabanına sahiptir. Poliplerin yaklaşık %20’si çoklu polipler olarak görülebilir. Yüzey pürüzsüz ve parlak olabilir, sıklıkla özellikle uçta hemorajik olabilir. Kesilen yüzey üniform olabilir veya kist, kanama ve nekroz gösterebilir. Polip boyutu ve malignite riski ile ilgili veriler henüz netlik kazanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, artan polip boyutunun malignite ile ilişkili olup olmadığına ilişkin veriler tutarsızlık göstermektedir (21). Diğer bir kohort çalışması, premalign veya malign histolojinin, en büyük boyutu 1, 5 cm’den büyük poliplerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (22).

2.5.1.4 Endometriyal Hiperplazi

Endometriyal hiperplazi, endometriyal glandüler ve stromal yapılarda hiperplastik değişiklikler ile karakterize, endometriyal kalınlaşma ile kendini gösteren, histolojik olarak bez/stroma oranında artış ve endometriyal bezlerin düzensiz proliferasyonu olarak tanımlanan olası premalign bir endometriyal patolojidir. Kalınlaşmanın yokluğunda, lezyonlar düzensiz proliferatif endometriyum ya da fokal glandüler artış olarak tanımlanmaktadır. Endometriyal hiperplazi, 30 yaşın altındaki kadınlarda nadiren saptanırken, en sık vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olan 50-54 yaş arası kadınlarda görülür (23). En çok perimenopozal veya erken postmenopozal hastalarda yaygındır. Endometriyal hiperplazi, invaziv hastalığın bilinen tek öncülüdür. Endometriyal hiperplazi için risk faktörleri endometriyal karsinom için olanlara benzerlik göstermektedir (33).

Endometriyal hiperplazinin en yaygın bilinen, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) komplekslik ve nükleer atipiyeye dayalı sınıflamasına göre hiperplaziler dört gruba ayrılır; basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi, basit atipik endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi (24). Bu sınıflandırmada basit ve kompleks terimleri endometriyal bezlerin yapısal düzenlerinin olup olmamasına göre tanımlanır. Hiperplaziler endometriyal bez hücrelerinde nükleer atipi gösteriyorsa atipik olarak adlandırılır. Atipik endometriyal hiperplaziler açıkça sonrasında adenokarsinom gelişimi ile ilişkilidir. Atipik hiperplazilerin ortalama 20 yılda endometriyal kansere ilerleme oranı %27.5'tir ve hatta atipik endometriyal hiperplazili hastaların yaklaşık %45'inde, tanı anında zaten eşlik eden endometriyal kanser mevcuttur (25).

Tanıların tekrarlanabilirliğinin zayıf olması ve patologlar arasında atipi kararındaki uyumsuzluklar nedeniyle, jineko-patologlar tarafından endometriyal hiperplazi için iki alternatif ve basit derecelendirme sistemi önerildi. İlk olarak, 1999 yılında Bergeron ve Avrupa Çalışma Grubu (EWG) tarafından, DSÖ 1994 sisteminin zayıf tekrarlanabilirliğinin üstesinden gelebilmek amacıyla endometriyal hiperplazi için basitleştirilmiş bir kategorizasyon önerildi (26). Yalnızca endometriyal biyopsi/küretaj numunelerinde kullanım için oluşturulan EWG sınıflandırmasının iki tanı kategorisi vardı: benign hiperplazi ve endometriyal neoplazi. Yazarlar atipik

hiperplazi ve iyi diferansiye adenokarsinomu endometriyal neoplazi olarak tek bir kategoride birleştirirken; atipisiz basit ve kompleks hiperplaziyi benign hiperplazi kategorisine dahil ettiler. 2000 yılında, başka bir patolog grubu (Uluslararası Endometriyal İş birliği Grubu), klonalite değerlendirmesi ile ilişkili nicel morfolojik ölçümlerin bir dizilimine dayanan yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi. EİN sistemi olarak adlandırılan bu sınıflamada endometriyal hiperplaziler; endometriyal hiperplazi ve endometriyal intraepitelyal neoplazi olmak üzere iki gruba ayrıldı ve böylelikle literatüre endometriyal intraepitelyal neoplazi terimi kazandırıldı (27). Endometriyal intraepitelyal neoplazi, anormal hormonal çevreye cevap olarak diffüz çoğalmış poliklonal endometriyum ve doğası gereği fokal olarak ortaya çıkan ve artmış adenokarsinom riskine sahip olan proliferatif monoklonal kuşkulu lezyon olarak tanımlandı. Bu isimlendirme ile endometriyal prekanserlerin malignite potansiyeli vurgulanmış oldu. EIN sistemi, 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından WHO 1994 sınıflandırmasına alternatif olarak kabul edildi (38).

2014'te Dünya Sağlık Örgütü, DSÖ 1994 sınıflamasında bulunan dört kategorinin aksine, sadece iki hiperplazi kategorisinden oluşan yeni, basitleştirilmiş bir endometriyal hiperplazi sınıflandırması yayınladı: atipisiz ve atipik endometriyal hiperplazi (28). Endometriyal hiperplazilerin bu iki basit kategoriye indirgenmesi ile, eskiden kullanımda olan kafa karıştırıcı çok sayıda terim ortadan kaldırmış oldu ve klinikte pratikte endometriyal hiperplazilere daha net bir yaklaşımın benimsenmesine yol açtı. Bu güncel sınıflamaya göre tanı anında eş zamanlı endometriyal kanser saptanma oranları ve kansere progresyon oranları Tablo 2.3'de gösterilmiştir (29). 1994, 2000 ve 2014 yıllarına ait endometriyal hiperplazi sınıflaması Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Dünya sağlık örgütü 2014 endometriyal hiperplazi sınıflamasına göre tanı anında endometriyal kanser saptanma oranları ve kansere progresyon oranları (29)

DSÖ 2014 Sınıflaması	Eş zamanlı endometriyal kanser saptanma oranı (%)	Kansere progresyon oranı (%)
Atipisiz Endometriyal Hiperplazi	< 1	1, 01-1, 03
Atipik Endometriyal Hiperplazi	25-59	14-45

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Kaynak: How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027096/>

Tablo 2.4: Endometriyal hiperplazi sınıflamaları (39)

Sınıflandırma Sistemi	Histolojik Kategori			
2014 DSÖ	Atipisiz Hiperplazi (neoplastik olmayan)		Atipik Hiperplazi (neoplastik)	
2000 EIN	Normal endometriyum*	Benign Endometriyal Hiperplazi	Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi	Endometriyal karsinom
1994 DSÖ		Basit Atipisiz Hiperplazi	Kompleks Atipisiz Hiperplazi	Basit Atipik Hiperplazi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EIN: Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi

* Ayrıca proliferatif patern, normal proliferatif endometriyum veya normal sekretuar endometriyum olarak da adlandırılır.

Kaynak: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA A Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.

DSÖ'nün 2014 sınıflamasına göre sınıflanan endometriyal hiperplazilerin özellikleri şu şekildedir:

1-Atipisiz endometriyal hiperplazi: Gland-stroma oranının arttığı (>2: 1), glandların histolojik olarak hafif kalabalık, genişlemiş ve çıkıntılı lümene sahip olduğu hiperplazidir (24). Nükleer atipi özelliği göstermez.

2-Atipik endometriyal hiperplazi: Gland-stroma oranı daha da artar ve hücrel mitoz ve nükleer atipi ile gland hücrelerinde belirgin bir düzensizlik vardır (24).

Endometriyal hiperplazili postmenopozal kadınların ultrason muayenesinde; çoklu kistik özellikler ve heterojenite ile birlikte artmış bir endometriyal kalınlık saptanabilir (30). Bunun yanında, endometriyal karsinomda da olduğu gibi, endometriyal hiperplazinin saptanması için ultrason kriterleri belirlenmemiştir. Bu nedenle, postmenopozal bir hastada kanama yokluğunda endometriyal kalınlık nonspesifik ancak endometriyal hiperplazi için daha fazla değerlendirme gerektiren bir bulgudur (31).

2.5.1.5 Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanseri, dünya çapında serviks kanserinden sonra en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir (32). Gelişmiş ülkelerde ise genital sistemin en sık görülen kanseridir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm jinekolojik kanserlerin neredeyse yarısından sorumludur (33). Endometriyum kanserinin son yıllarda görülme sıklığı; ortalama insan ömrünün artması, dünya çapında artan obezite sıklığı ve obezitenin beraberinde getirdiği metabolik sendrom gibi komorbiditeler nedeniyle artış göstermektedir. Diğer malignitelerin aksine endometriyum kanserine bağlı ölüm oranlarında da artış gözlenmektedir (34). Tipik olarak, tanı anında hastaların %80'i postmenopozal dönemdeki yaşlı kadınlardır. Vajinal kanama şikâyeti göz önüne alındığında karsinom olasılığı, hastanın yaşı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. 50'li yaşlardaki kadınlar için oran %9 iken; 80'li yaşlarda bu oran %60'ı bulur.

Endometriyum kanseri geleneksel olarak farklı klinikopatolojik özelliklere ve risk faktörlerine sahip iki ana tipte sınıflandırılır:

Tip 1 (endometrioid tip); %80 görülme oranıyla oranla en sık rastlanan, öncesinde ve eş zamanlı olarak endometriyal hiperplazi saptanabilen, endometrioid histolojik tipleri içeren ve iyi prognozlu olan tiptir.

Tip 2 (non-endometrioid tip); seröz, berrakhücreli, adenokarsinom, skuamoz, karsinosarkom ve diğer nadir tipleri içerir ve kötü prognozludur (35).

Çoğu görüş tip 1 endometriyum kanserinin patogeneğinde östrojen maruziyetinin anahtar rol oynadığı konusunda hemfikir olsa da yeni çalışmalar progesteron maruziyetindeki azalmanın da en az östrojen kadar önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (47). Menopozdaki kadınlarda progesteron sentezini çoğunlukla adrenal bezler üstlenir. Yaşla birlikte adrenal sekresyonlar azalmakta ve progesteronun kandaki seviyesi düşmektedir. Artan obezite sıklığı, menopoz sonrası progesterinler ile yapılan hormon replasman tedavisinin kullanımının azalması ve üreme davranışlarındaki değişiklikler, endometriyum kanserinin son yıllardaki artan prevalansını açıklamaya yardımcı olmaktadır .

2.5.1.5.1 Endometriyum Kanserinin Risk Faktörleri

Tip 2 endometriyum kanserleri için netleşmiş risk faktörleri yoktur. Tip 1 endometriyum kanserinin risk faktörleri Tablo 2.5.'te özetlenmiştir (36)

Tablo 2.5: Endometriyum kanserinin risk faktörleri (36)

Menstrual Faktörler	İyatrojenik Faktörler	Komorbiditeler
Endometriyal hiperplazi	Karşılanmamış ekzojen östrojen tedavisi	Obezite
İleri yaş	Tamoksifen	Diyabet
Premenopozal ve postmenopozal dönem	Pelvik radyasyon tedavisi	Hipertansiyon
Nulliparite		Lynch sendromu
İnfertilite		Cowden sendromu
Erken menarş		Östrojen salgılayan tümörler
Geç menopoz (>55 yaş)		
Anovulasyon		
PCOS		

PCOS: Polikistik Over Sendromu

Kaynak: Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. JCO. 2010 Feb 10;28(5):788–92.

1) Endometriyal Hiperplazi: Karşılanmamış östrojene maruziyet yanıtı olarak endometriyumun prolifer olmasındır. Atipik ve atipisiz hiperplazi şeklinde görülebilir. Sitolojik atipi, artmış endometriyum kanserine progresyon riski ile ilişkilidir. Atipisiz ve atipili endometriyal hiperplazilere eş

zamanlı endometriyal kanserin eşlik etme oranları sırasıyla %<1 ve %25-59'dur. 5 yıllık kansere progresyon oranları ise atipisiz endometriyal hiperplazide %1,01-1,03 iken atipik endometriyal hiperplazide bu oran %14-45'lere yükselmektedir (Tablo 2.3) (29).

2) Kronik olarak artan östrojen seviyeleri veya östrojenik aktivite: Tip 1 endometriyum kanseri için en önemli risk faktörü, bir progestin tarafından yeterli muhalefet olmaksızın, ekzojen veya endojen bir kaynaktan yüksek östrojen seviyelerine uzun süreli maruz kalmadır (37–39).

Ekzojen Kaynaklar

a-Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti: Progestin uygulamasının eşlik etmediği sistemik östrojen tedavisi, endometriyal kanser öncülleri olan endometriyal hiperplazi, EİN ve endometriyum kanseri gelişme riskinde belirgin bir artışa neden olmaktadır (40). Düşük doz vajinal östrojen tedavisi, postmenopozal dönemdeki vulvovajinal atrofi ile ilgili semptomlar için yaygın kullanılan bir tedavidir. Bu preparatların sistemik absorpsiyonu düşüktür (53); bu nedenle, çoğu endometriyum üzerinde olumsuz etkilere sahip değildir, ancak bazıları yüksek sistemik östrojen seviyeleri nedeniyle karşıt bir progestin kullanımını gerektirebilir (54).

b-Tamoksifen: Bireysel hedef organa ve dolaşımdaki serum östrojen seviyelerine bağlı olarak hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Endometriyal dokuda, postmenopozal hastalarda (düşük östrojen seviyeleri olan) bir östrojen agonisti olarak görev yaparken, premenopozal hastalarda (yüksek östrojen seviyeleri olan) bir östrojen antagonisti olarak görev yapar. Tamoksifen kullanımı, doza ve süreye bağlı bir etki ile postmenopozal hastalarda endometriyum kanseri riskini artırır. Postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde veya korunmasında tamoksifen kullanımı, endometriyal kanser ve uterin sarkom gelişme riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır (1). Tamoksifen kullanan premenopozal hastalarda endometriyum kanseri riski belirlenmemiştir.

Endojen Kaynaklar

a-Kronik Anovülasyon: Kronik olarak anovulatuar hastalar döngüsel ve düzenli olarak olmasa da seks steroid hormonları üretmeye devam ederler.

Sonuç olarak, normal endometriyal dönüşüm meydana gelmez ve yeterli progesteron üretimi ile karşılanmayan kronik östrojen üretimi, endometriyumun sürekli proliferasyonuna izin verir. Bu durum endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser gelişimine yol açabilir. Menopoz geçişi ve polikistik over sendromu (PCOS), endojen karşılanmamış östrojen üretimi ile anovülasyonla ilişkili iki yaygın klinik durumdur. Bu ortamların her ikisinde de endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser gelişme riski artar.

Nulliparite ve infertilite endometriyum kanseri ile ilişkilendirilmiştir ancak bağımsız risk faktörleri gibi görünmemektedir; bunun yerine, ilişki muhtemelen infertil hastalarda anovulatuvar döngülerin yüksek sıklığı ile ilişkilidir.

b-Obezite: Her ikisi de periferik yağ dokusunda meydana gelen androstenedionun estrona dönüşümü ve androjenlerin estradiole aromatisasyonu nedeniyle obezitesi olan hastalarda endojen östrojen seviyeleri yüksektir (42). Obez hastalarda ayrıca dolaşımdaki düşük seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri, insülin benzeri büyüme faktörü ve bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunda değişiklikler ile insülin direnci gelişimi endometriyal kanser riskini arttırmaktadır (43). Vücut kitle indeksi (VKİ) 30-33,9 olan kadınlarda, VKİ normal aralıkta olan kadınlar ile karşılaştırıldığında üç kat artmış endometriyum kanseri riski vardır. VKİ 34'ün üzerindeki kadınlarda ise bu risk 6 kat artmaktadır (44).

c-Östrojen Salgılayan Tümörler: Overin granüloza hücreli tümörleri, endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri ile ilişkili olması en muhtemel tümörlerdir. Bu tümörlere sahip hastalarda endometriyal hiperplazi %25-50'sinde ve endometriyum kanseri %5-10'unda saptanır (45).

d-Erken Menarş ve Geç Menopoz: Erken menarş ve geç menopoz durumları endometriyum kanseri riskini arttırmaktadır (46). Kronik östrojen maruziyeti süresinin uzaması altta yatan esas mekanizmayı açıklamaktadır.

3) Hereditör Faktörler

Lynch sendromu: Lynch sendromu (kalıtsal non-polipöz kolorektal kanser), birkaç DNA uyumsuzluğu onarım geninden birindeki germ hattı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Lynch sendromlu hastalar yaşam boyu yüzde 71'e varan bir endometriyal kanser

geliştirme riskine sahiptir ve bu grup tüm endometriyal kanserli hastaların %2-5'ini oluşturur (47). Lynch sendromuyla ilişkili endometriyal kanserlerin çoğunluğu endometrioid histolojik tipindedir.

Cowden (multipl hamartoma) sendromu: PTEN tümör supresör geninde bir mutasyonun olduğu otozomal dominant bir bozukluk olan Cowden sendromu olan hastalar, karakteristik mukokutanöz lezyonlar sergilerler. Bu hastalarda uterin leiomyom, endometriyum, meme, tiroid, böbrek ve kolorektal kanser prevelansında artış görülür (48).

4) Diğer Faktörler

Pelvik radyasyon tedavisi: Primer rektal karsinom tedavisi için pelvik radyasyon öyküsü, genel insidans düşük olmasına rağmen, endometriyum kanseri gelişme riskini artırabilir (49).

Dişabet ve Hipertansiyon: Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalar, endometriyum kanseri geliştirme açısından yüksek risk altındadır (50). Başta obezite olmak üzere komorbid faktörler bu riskin çoğunu oluşturur (51). Dişabetli hastalarda insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek serbest over steroid hormon seviyeleri bu ilişki için olası mekanizmalardır (52).

2.5.1.5.2 Endometriyum Kanserinin Sınıflaması

Endometriyum kanserinin 1994 yılında DSÖ ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneğı (ISGYP) tarafından revize edilen en güncel sınıflaması Tablo 2.6'da özetlenmiştir (53).

Tablo 2.6: Endometriyum kanserinin sınıflaması (53)

1) Endometrioid Tip Adenokarsinom
• Endometriod tip (klasik tip)
• Varyantlar
• Villoglandüler karsinom
• Silyalı karsinom
• Skuamoz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
• Sekretuvar varyant
2) Seröz adenokarsinom
3) Berrak hücreli karsinom
4) Müsinöz adenokarsinom
5) Skuamoz karsinom
6) Mikst tip karsinom (Her bileşenin en az %10'u ile birden fazla türden oluşan karsinom)
7) İndiferansiye karsinom
8) Nöroendokrin tümörler
9) Diğer tipler

Kaynak: Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer. 2004 Feb 10;108(4):613-9.

2.5.1.5.3 Endometriyum Kanserinin Evrelemesi

Tablo 2.7: Korpus uteri karsinomunun FİGO evrelemesi 2009 (2021 güncellemesi) (61)

Evre I	Tümör korpus uteriye sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok ya da %50'den az
IB	Myometrial invazyon %50 veya %50'den daha fazla
Evre II	Tümör servikal stromayı invaze eder ancak uterusun dışına ilerlemez
Evre III	Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA	Tümör korpus uteri serozası ve/veya adneksleri invaze eder*
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum*
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu*
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Paraaortik lenf nodu tutulumu (± Pelvik lenf nodu tutulumu)
Evre IV	Tümörün mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu ve/veya uzak organ metastazı
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını invaze eder
IVB	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodlarını içeren uzak organ metastazları

*Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeden ayrıca belirtilmelidir

Kaynak: Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021;155(S1):45-60.

Tablo 2.8: Diferansiyasyon derecesine göre endometriyal karsinom grade tanımlaması (FİGO 2009) (61)

Grade 1	%5 veya daha az solid büyüme paterni
Grade 2	%6 - %50 solid büyüme paterni
Grade 3	%50'den fazla solid büyüme paterni

Kaynak: Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021;155(S1):45–60.

2.5.1.5.4 Endometriyum Kanserinde Tedavi

Radyasyon Tedavisi: Radyasyon tedavisi, laparotomi için tıbbi açıdan fazla stabil olmadığı düşünülen hastalarda birincil tedavi olarak kullanılır. Hastanın gözle görülebilen büyük bir servikal tutulumu olmadığı sürece, ameliyat öncesi adjuvan radyasyon tedavisi kullanılmaz. Adjuvan radyasyon tedavisinin erken evrede, yüksek riskli endometriyal kanserde bölgesel kontrolü önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (55). Buna göre, ektrauterin uzanım, alt uterin segment veya servikal tutulum, kötü histolojik farklılaşma, papiller seröz veya berrak hücreli histoloji veya tam kalınlığın üçte birinden fazla myometrial invazyon varlığında adjuvan radyasyon tedavisi önerilir. Bu bulguların yokluğunda, basit total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektominin ötesinde herhangi bir ek tedavinin risk ve morbiditesini haklı çıkarmak zordur. Evre III ve IV hastalıkta optimal adjuvan tedavi de çok tartışılmıştır. İleri evre hastalıkta yönetim seçenekleri, tek başına veya bölgesel kontrolü iyileştirmek için radyasyon tedavisine ek olarak sistemik kemoterapiyi içerebilir. Genel olarak, erken evre, yüksek riskli endometrioid endometriyal kanserli hastalarda adjuvan tedavi, evre ve dereceye, cerrahi lenf nodu evrelemesi yapıp yapılmadığına ve nodal ve vajinal nüks riskine göre bireyselleştirilmelidir.

Cerrahi Tedavi: Kanama genellikle endometriyal karsinomun erken bir belirtisi olduğundan, çoğu hasta erken dönemde hastaneye başvurur ve bu aşamada basit histerektomi ile tamamen tedavi edilebilir. Evreleme, bilateral salpingo-ooferektomi, sitoloji için peritoneal yıkama ve pelvik ve periaortik lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Günümüzde laparoskopik yardımcı vajinal, total laparoskopik ve robotik yardımcı laparoskopik histerektomiler geleneksel abdominal yaklaşımdan daha sık yapılmaya başlanmıştır. Abdominal ve vajinal histerektomi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik yaklaşımda üriner sistem yaralanmaları ve vajinal kaf ayrılması riski daha

fazladır ancak minimal invaziv cerrahi abdominal yaklaşıma kıyasla azalmış morbidite, daha kısa hastanede kalış ve daha hızlı genel iyileşme ile ilişkilidir (56).

Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi endometriyal kanserin cerrahi evrelemesinde önemli bir rol oynar (71). Grade 1 veya 2 endometrioid adenokarsinomlu hastalarda cerrahi evreleme ihtiyacını belirlemek için ameliyat sırasında uterusun ve intraoperatif donmuş kesitin brüt patolojik değerlendirmesi (frozen değerlendirme) yapılmalıdır (72). Cerrahi evreleme gerektiren hastalar; evre 2-3 lezyonları, maksimum boyutu > 2 cm tümörleri, > %50 miyometriyal invazyonu olan tümörleri, servikal ekstansiyonu ve ekstrauterin yayılım kanıtı olan evre I hastalığı olan hastalardır (73). Ayrıca, lenfatik yayılma insidansının yüksek olması nedeniyle berrak hücreli ve papiller seröz karsinomlu tüm olgularda evreleme yapılmalıdır. Bununla birlikte, lenfadenektomi kriterleri evrensel olarak kabul edilmemektedir ve sürekli araştırılmaktadır.

Pelvik ve paraaortik lenfadenektomiden daha az invaziv bir alternatif olarak, sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması ve ultra evreleme de kabul görmektedir. Kanser hücrelerinin metastaz yaptığı ilk lenf düğümüne sentinel düğüm denir. SLN haritalamasında, lenfatik kanalları sentinel düğümlere eşlemek için servikse boya enjekte edilir. Birçok patoloji laboratuvarı, incelenen bölümlerin sayısını artırarak ve immünohistokimya ekleyerek ultra evreleme protokollerine doğru ilerlemiştir. Böyle bir ultra evreleme prosedür uygulamasının bir sonucu olarak, SLN'nin negatif prediktif değerinin endometriyal kanser için %100 kadar yüksek, nodal metastaz riski düşük ve yüksek riskli hastalar için > %90 olduğu bildirilmektedir (57).

Hormon Tedavisi: Progesteron; radyasyon tedavisi veya cerrahiye uygun olmayan tekrarlayan endometriyal karsinomun tedavisinde bir miktar etkinlik göstermiştir (52). Bu tip terapi oral veya parenteral olarak uygulanabilir. Oral megestrol, parenteral medroksiprogesteron asetat süspansiyonu ve parenteral hidrokspirogesteron kaproat, yaklaşık %25'lik yanıt oranları ile benzer etkinliğe sahip görünmektedir. Genel olarak, tekrarlayan hastalığı olan hastaların yaklaşık %13'ü, progesteron tedavisi ile uzun süreli remisyona ulaşıyor gibi görünmektedir (75). Ortalama yanıt süresi 20 aydır ve yanıt veren hastaların %30 kadarı 5 yıllık sağ kalıma

sahiptir. Genel olarak, lokalize nüks, iyi farklılaşmış tümörler, uzun hastaliksız aralıklar ve pozitif östrojen veya progesteron reseptör durumu olan hastalarda klinik yanıt daha iyidir. Bazı hastalarda 10-12 haftalık tedaviden sonra remisyon sağlanamadığından, minimum tedavi süresi 3 aydan uzun olmalıdır (76).

Östrojen ve progesteron ajanları ile kombine hormonal tedavinin kullanımının, tek başına progesterona kıyasla etkinliği güçlendirdiği düşünülmektedir. Tamoksifen, tek başına veya progesteron ile kombinasyon halinde, ilerlemiş veya tekrarlayan endometriyal kanserde kullanılmıştır. İyi farklılaşmış, östrojen reseptörü pozitif tümörleri ve uzun hastaliksız aralıkları olan hastalar, tamoksifene daha iyi yanıt verme eğilimindedir (77). Tamoksifen günde iki kez 10-20 mg oral yoldan verilir. Tek ajanlı tamoksifen için genel yanıt oranı yaklaşık %15-20'dir. Tamoksifen-progestin kombinasyonu tedavisini kullanan çalışmalar, yaklaşık %40'a kadar daha iyi bir klinik yanıt göstermektedir (78).

Kemoterapi: İlerlemiş veya tekrarlayan metastatik endometriyal kanser için, karboplatin ile paklitaksel kombinasyonu birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (79). Sisplatin ile ilişkili toksisite nedeniyle, daha önce kullanılan sisplatin, doksorubisin ve paklitaksel üçlü rejimi gözden düşmüştür (80). Karboplatin ve bir taksel ile sistemik kemoterapi, şu anda ileri evre ve/veya metastatik endometriyal kanserli hasta için standart bakım olarak kabul edilebilir.

2.6 ENDOMETRİYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1 Transvajinal Ultrason (TVUS)

Hem endometriyumun hem de adneks ve yapısal lezyonlarının (örn; polip, leiomyoma) değerlendirilmesine olanak tanır. Hızlı, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Endometriyal kalınlığın sonografik ölçümü, uterusun sagittal bir görünümde taranmasıyla gerçekleştirilir (81). Bildirilen sonuç, kavite içindeki herhangi bir sıvı hariç, bir bazalis tabakasından diğerine anteroposterior boyutta ölçülen çift tabakalı endometriyal kalınlıktır (82).

TVUS'un endometriyal örnekleme alternatif olarak kullanımı, postmenopozal kanaması olan yaklaşık 6000 hastadan alınan verileri içeren

35 prospektif çalışmanın meta-analizi ile desteklenmektedir (58). Bu meta-analizde 4 ve 5 mm kalınlıkta endometriyal karsinomun saptanması için TVUS'un duyarlılığı yüzde 96 iken; özgüllük sırasıyla yüzde 53 ve yüzde 61 bulunmuştur. Öncelik tüm kanserleri saptamak olduğundan, postmenopozal kanamayı değerlendirmek için TVUS kullanmanın en önemli hedefi duyarlılığı en üst düzeye çıkarmaktır. Bu analizin yazarları, normal (<5 mm endometriyal kalınlık) bir TVUS sonrasında endometriyal karsinom (menopoz sonrası kanama ile ilişkili ortalama riske dayalı olarak) olasılığının yüzde 1 olduğunu hesaplamıştır (58).

Postmenopozal dönemde endometriyumun görüntülenmesi:

Postmenopozal dönemde ovaryan hormonların azalmasına bağlı olarak endometriyum inceler ve atrofik hale gelir. Bu dönemde endometriyum kalınlığı $2,3 \pm 1,8$ mm civarında ölçülür (62). Endometriyum genellikle myometriyuma bitişik izlenir. Granberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; histolojik olarak atrofik endometriyuma sahip postmenopozal hastaların %10'unda TVUS ile endometriyum görüntülenememiştir (52).

Postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlık ölçümü: TVUS ile longitudinal kesit kullanılarak endometriyumun total kalınlığı en büyük çapta ölçülür. Çift kat endometriyumun ölçülmesine dikkat edilir. İntrakaviter sıvı koleksiyonu varsa endometriyal kalınlık, koleksiyonun kalınlığının total kalınlıktan çıkarılmasıyla hesaplanır.

Postmenopozal endometriyal kalınlığın normal değerleri 2-4 mm kabul edilmekle birlikte, literatürde 0-10 mm arasındaki farklı aralıkların normal olarak değerlendirildiği yayınlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda endometriyal kalınlığın <5 mm ölçüldüğü hastalarda endometriyal kanser insidansının %0 - 6.5 arasında olduğu gösterilmiştir (58).

Endometriyumun değerlendirilmesi dışında başka bir endikasyon için ultrason muayenesinin yapıldığı, kanama şikâyeti olmayan postmenopozal hastalarda kalınlaşmış endometrium, fokal endometriyal kitle veya endometriyal kavitede sıvı bulunması ileri inceleme gerektirmektedir. Endometriyum kanseri için düşük riskli kabul edilen yani vajinal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda normal kabul edilmesi gereken endometriyal kalınlık sınırı standardize edilememiştir (85). Vajinal kanaması

olmayan postmenopozal bir kadında anormal olarak kabul edilmesi gereken ve bu nedenle endometriyal örnekleme yapılması gereken bir endometriyal kalınlık ölçümü belirleyebilmek için yapılan bir meta analizde ortalama endometriyal kalınlık 2.9 mm, ≥ 5 mm endometrial kalınlıkta endometriyal karsinomu saptamanın sensitivitesi ve spesivitesi sırasıyla yüzde 83 ve yüzde 72 bulunmuştur (86). Bir başka çalışmada ise, endometriyum kalınlığı < 11 mm ve > 11 mm olan asemptomatik hasgalarda endometriyum kanseri saptanma riski sırasıyla %0,002 ve %6,7 bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında ≥ 11 mm'lik bir endometriyal kalınlık ölçümü, vajinal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda biyopsi istemi için makul bir eşik değer sağlamaktadır (87).

Postmenopozal dönemde endometriyal kavitede şerit tarzında ince sıvı varlığı normal olarak yorumlanmaktadır (88). 3 mm'nin üzerindeki değerlerde semptom olmasa bile endometriyal kanser riskindeki artış sebebiyle bu hastalarda endometriyal örnekleme yapılması önerilmektedir (89,90).

2.6.2 Salin İnfüzyon Sonografi (SİS, Sonohisterografi)

TVUS yapılmadan önce uterin kaviteye serum fizyolojik infüzyonu yapılarak endometriyumun görünür hale gelmesini takiben TVUS ile yapılan muayenedir. Bu yöntemle endometriyal kavite yalnızca TVUS uygulamasına göre daha iyi değerlendirilmektedir. Ancak endometriyumun değerlendirilmesinde ilk seçenek olarak kullanılmaz. TVUS veya kör endometriyal örnekleme ile gözden kaçabilecek küçük lezyonların (örneğin; polipler, küçük submukoz fibroidler) saptanmasına yardımcı olmak amacıyla TVUS'dan sonraki basamak değerlendirme olarak kullanılır. Bu yöntemle histolojik tanı için doku elde edilememektedir.

Endometriyal biyopsi ve SİS'in kombine tekniği, çoğu hastada dilatasyon ve küretaj ile histeroskopi gibi daha invaziv prosedürlere gerek kalmadan postmenopozal kanamanın nedenini teşhis etmeye yardımcı olur (64, 65). Kombine teknik en çok simetrik olarak kalınlaşmış endometriyumunu olan hastalarda faydalıdır. SİS fokal bir lezyon gösteriyorsa, hedefe yönelik biyopsilerle histeroskopi düşünülmelidir.

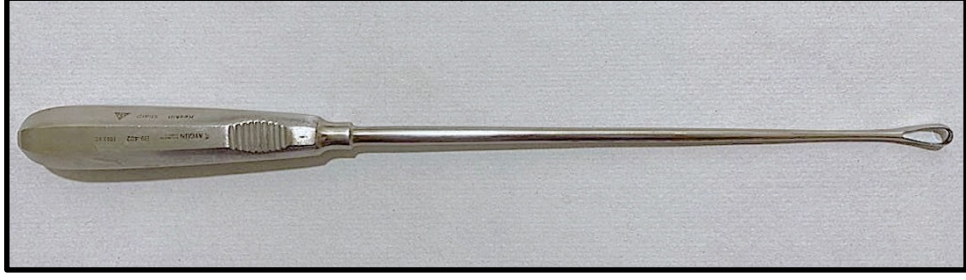
2.6.3 Histeroskopi

Servikal kanal ve uterin kavitenin rijid veya fleksibl histeroskop ile direkt bakı altında incelenmesidir. Jinekolojik cerrahi metodların standart bir parçası olup, intrauterin patolojilerin teşhis ve tedavisinde sıkça tercih edilen minimal invaziv bir yöntemdir. Histeroskopi hassas bir tanısal tekniktir çünkü; patolojinin sadece direkt olarak görülüp lokalize edilebilmesi değil, aynı zamanda pozitif sonuç vermesi en olası bölgeden alınabilmesini de sağlamaktadır (66).

Histeroskopi intrauterin bölgeye ulaşmak için vücudun doğal girişi olan endoservikal kanalı kullanır ve genel olarak komplikasyon oranı az olan bir işlemdir. Histeroskopik işlemler tanısal histeroskopi, tubal sterilizasyon, polipektomi, miyomektomi, uterin septum eksizyonu, rahim içi aracın çıkarılması ve intrauterin lezyonların biyopsisini kapsamaktadır. Çalışmalar histeroskopinin endometriyal patolojileri tespit etmedeki sensitivitesinin %90-97 arasında, spesifitesinin ise %62-93 arasında olduğunu göstermektedir. Histeroskopinin submukoz myomların tespitindeki sensitivitesi %53-100, spesifitesi %97-100 arasında değişmektedir. Endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinomlardaki sensitivitesi %90-100, spesifitesi %97-100 arasında değişmektedir (67).

2.6.4 Endometriyal Örneklem

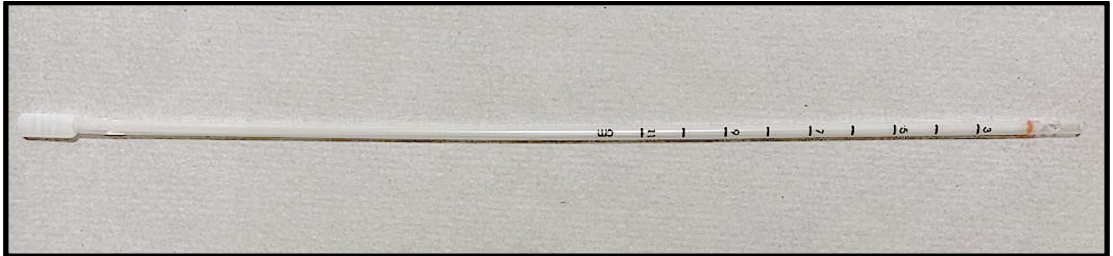
Endometriyal örneklem; infertilite gibi ovaryan disfonksiyon, anormal uterin kanama, postmenopozal kanama veya endometriyal kalınlık artışının tanıya yönelik araştırılmasında uterus korpus karsinomu için ilk basamakta uygulanan bir tanı yöntemidir. Endometriyal örneklem, dilatatör ile servikal dilatasyonu takiben metal keskin küretlerin (Şekil 2.2) endometriyal küretaj amacıyla kullanıldığı dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D&C) yöntemi ile veya Karman kanülü (Şekil 2.3) ve Pipelle (Şekil 2.4) gibi histolojik vakum aletlerinin endometriyal biyopsi amacıyla kullanıldığı aspirasyon yöntemleriyle yapılabilir (33).



Şekil 2.2: Keskin küret



Şekil 2.3: Soldan sağa sırasıyla 4, 5 ve 6 numaralı karman kanülleri ve en sağda tek valfli karman kanül enjektörü



Şekil 2.4: Pipelle

2.6.4.1 Dilatasyon ve Fraksiyone Küretaj

Servikal dilatasyon ve endometriyal küretaj (D&C) prosedürlerini içerir. D&C'nin gebelikle ilişkili ve gebelikle ilişkisiz durumlarda kullanım endikasyonları aşağıdaki şekilde sıralanabilir (95);

Gebelikle ilişkisiz endikasyonlar

- Anormal uterin kanamanın teşhisi ve tedavisi
- Endometriyum kanseri tanısı
- Servikal stenoz nedeniyle endometriyal biyopsi yapılamaması
- Endometriyal biyopside yeterli materyal toplanamaması
- Görüntüleme bulgularıyla tutarsız olan endometriyal biyopsi sonuçları (örneğin; kitle veya polip düşündüren görüntülemeli bir hastada inaktif endometriyum)
- Benign endometriyal biyopsi sonucunu takiben persiste eden anormal uterin kanama
- Hormon tedavisine yanıt vermeyen, hormonal tedaviye kontrendikasyonları olan veya hemodinamik olarak stabil olmayan ve acil tedaviye ihtiyaç duyan uzun süreli veya aşırı uterin kanaması olan hastaların geçici tedavisi

Gebelikle ilişkili endikasyonlar

- İndüklenmiş abortus ile gebeliğin isteğe bağlı sonlandırılması
- Erken gebelik kaybının tedavisi (missed veya tamamlanmamış spontan abortlar)
- Şüpheli molar gebeliğin tahliyesi
- Gebeliğin ilk veya ikinci trimesterde herhangi bir endikasyon ile sonlandırmasının ardından veya postpartum dönemde endometriyal kavitede kalan gebelik materyali şüphesi

İşlem öncesinde mutlaka uterus ve adneksler TVUS ile değerlendirilmelidir. Tipik olarak profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmez. Bunun yanında gebelikle ilişkili durumlar için uygulandığında bu işlem sonrası pelvik enfeksiyon gelişme riski olduğundan sıklıkla işlem sonrası antibiyotik reçete edilir. Oral olarak günde iki kez 100 mg doksisiklinin 10 gün boyunca kullanılması önerilir (96).

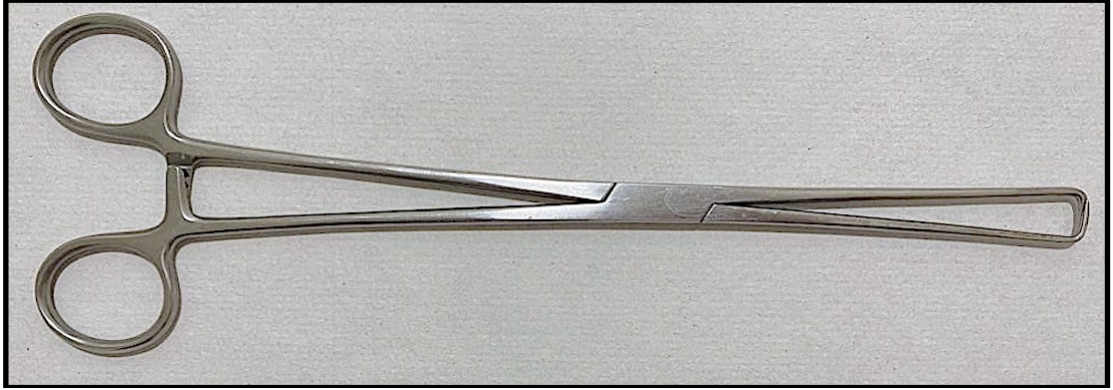
İşlem esnasında hafif bir ağrı hissi oluşabileceğinden bu ağrıyı en aza indirmek için prosedürden 30 ila 60 dakika önce oral nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) verilmesi, paraservikal blok uygulaması veya intrauterin lokal anestezi uygulaması tercih edilebilir. Lokal anesteziğin intrauterin damlatılmasının randomize çalışmalarda plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur (68). İşlem genel anestezi yöntemi kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Genel anestezi ile karın kaslarının gevşemesi daha fazladır, bu da daha kapsamlı bir pelvik muayeneye, pelvik kitlelerin daha kesin değerlendirilmesine ve daha eksiksiz küretaj yapılmasına olanak tanır.

D&C prosedürünün basamakları Tablo 2.9'da özetlenmiştir (98).

Tablo 2.9: Dilatasyon ve küretaj prosedüründeki adımlar (98)

1. Hasta litotomi pozisyonuna alınır, mesane boşaltılır ve perine steril olarak örtülür.
2. Serviksin pozisyonu, uterusun oryantasyonu, boyutu ve prosedürü etkileyebilecek herhangi bir bulguyu değerlendirmek için bimanuel pelvik muayene yapılır.
3. Vajina ve serviks antiseptik solüsyonla temizlenir.
4. Spekulum veya ön-arka vajinal ekartörler ile serviks vizüalize edilir.
5. Anestezi kullanılacaksa, diğer herhangi bir manipülasyondan önce uygulanır.
6. İşlem esnasında uterusu stabilize etmek amacıyla serviksin ön dudağı tenakulum (Şekil 2.5) ile saat 12 hizasından (3 ve 9 hizalarından kaçınılarak) yatay veya dikey olarak tutulabilir. Serviks traksiyone edilerek servikal kanal ile uterin kavitenin hizalanması amaçlanır. (Bu yaklaşım uterin perforasyon riskini en aza indirecektir.)
7. Öncelikle eksternal servikse endoservikal küret (örn. Kevorkian küret, Gusberg küret)) yerleştirilir ve kanal dört kadrandan kürete edilir. Numune patolojiye gönderilmek üzere uygun bir kaba toplanır.
8. Servikal kanal bujilerle (Hegar, Pratt veya Hank Bradley bujileri) dilate edilir. Dilatasyon en ince bujiden kalın bujiye doğru sırayla yapılmalıdır.
9. Histerometri ile endometriyal kavitenin derinliği ölçülür.
10. Keskin küret kaviteye yerleştirilir. Küretin ucunun keskin kenarı ile uygun basınçta fundustan internal os seviyesine kadar sıyrma hareketi ile uterusun ön, arka ve yan duvarlarından olacak şekilde 4 kadrandan örnekler alınır. Küretaj işlemine küretin ucunda pütürlü bir doku hissedilene kadar devam edilir. Yeterli numune toplandığında küretaj sonlandırılır. Numune patolojiye gönderilmek üzere bir diğer uygun kaba toplanır.
11. Küret ve tenakulum çıkarılır, serviks kanama açısından değerlendirilir. Kanama varlığında kanamanın yerine ve sebebine yönelik tamponlama, gümüş nitrat, Monsel solüsyonu veya sütür ile kanama durudurulur.
12. Spekulum veya ekartörler vajenden çıkarılır ve işleme son verilir.

Kaynak: 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 Oct;24(5):558-65.



Şekil 2.5: Tenakulum

Servikal dilatasyon ve endometriyal küretaj esnasında ve sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar perforasyon, Asherman sendromu ve endometrittir (95).

Perforasyon riskini en aza indirmek için anestezi altında bimanuel muayene ile uterusun pozisyonu, boyutları ve yumuşaklığı değerlendirilmelidir. Eğer uterus hiper antefleksiyonda veya hiper retrofleksiyonda ise, servikal darlık mevcutsa, gebelik veya intrauterin bir malignite varsa, uterus atrofikse perforasyon riski artar. Uterus perforasyonunun en büyük komplikasyonları kanama ve batin içi organ yaralanmalarıdır. Eğer uterus lateral duvarlardan perfore olmuşsa uterin arter zedelenmelerine bağlı olarak intraperitoneal kanama ve hematoma riski yüksektir (99). Perforasyon şüphesi oluşmuşsa işlem hemen sonlandırılmalıdır. Perforasyon farkedilmemiş ve işleme devam edilmişse keskin küret ile barsaklar, omentum, mezenter, üreter ve tuba uterina yaralanmaları olabilir. Perforasyondan şüphelenilen hastalar kanama ve enfeksiyon belirtileri açısından bir süre takip edilmelidir. Ciddi hasardan şüphelenildiyse laparotomi veya laparoskopi uygulanabilir.

Ameliyat öncesi muayenede ciddi servikal stenozdan şüpheleniliyorsa misoprostol veya Laminaria tenteler gibi servikal yumuşatıcı ajanlar kullanılabilir. Hem oral hem de vajinal misoprostol, gebe ve menopoz öncesi kadınlarda servikal dilatasyon kolaylığında plaseboya göre fayda göstermiştir. İşlemden bir gece önce 200-400 mcg oral, vajinal veya her iki yoldan eş zamanlı olarak kullanılabilir (88).

Asherman sendromu, intrauterin yapışıklıkların genel adıdır. Çoğunluğu puerperal uterus küretajları sonrasında gelişir. Küretaj esnasında bazal

tabakanın çıkarılması, endometriyumun çok inceltilmesi ve küretaj sonrasında endometrit gelişimi risk faktörleridir (100). Tüberküloz enfeksiyonu, myomektomi ve sezaryen öyküsü de küretaj ile ilişkili olmayan diğer risk faktörleridir.

D&C ile ilişkili enfeksiyon nadirdir. Tanısal D&C sırasında enfeksiyon insidansı veya risk faktörleri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Gebelikle ilişkili durumlarda yapılan D&C için enfeksiyon riski daha yüksektir ve bu nedenle bu hastalarda antibiyotik profilaksisi önerilir (101). İşlem sonrası endometrit gelişen hastalar mutlaka uygun şekilde tedavi edilmelidir.

D&C'nin kontraendike olduğu durumlar; kontrol altına alınamayan kanama diyatezi, aktif vajinal, servikal veya pelvik enfeksiyon varlığıdır (95). Servikal ektopik gebelik ve sezaryen skarına implante olmuş gebeliklerde de kanama riski nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır.

2.6.4.2 Endometriyal Biyopsi

Endometriyum, malign durumların tanısına yönelik özel olarak tasarlanmış, plastik (Karman kanülü) veya metal bir kanül ve vakum pompasından oluşan aspiratör bir aletle veya Pipelle adı verilen, 3-4 mm çapındaki esnek plastikten yapılmış ve yine aspiratör özelliği bulunan aletle örneklenir. Bu yöntem genel anestezi gerektirmez ve poliklinik şartlarında uygulanabilen pratik bir yöntemdir. Tanısal amaçlar için yeterlidir ancak terapötik amaçlar için güvenilir bir yöntem değildir (102,103).

Düşük basınçlı endometriyal aspirasyon cihazları: (örn; Pipelle, Endocell) endometriyal biyopside kullanılan en popüler aletlerdir. Tipik olarak, çapı yaklaşık <3 mm olan bir dış kılıfa sahip esnek polipropilenden yapılırlar. Cihazın distal ucunda, içinden endometriyal numunenin alındığı 2,4 mm veya daha küçük bir yan bağlantı noktası vardır. Tipik bir prosedürde, endometriyal yüzey alanının %5-15'i örneklenir (73). Düşük basınçlı endometriyal aspirasyon cihazı kullanılan prosedürlerin yaklaşık %0-8'inde patolojik inceleme için yeterli doku elde edilemeyebilir (74-76).

Daha yüksek basınçlı cihazlar: (örn; Karman kanülü, Vabra aspiratörü) genellikle hastalar tarafından düşük basınçlı cihazlar kadar rahat tolere edilemediğinden daha az sıklıkta kullanılır. Daha az esnek olmaları sebebiyle

tenakulum kullanımı, servikal dilatasyon ve/veya paraservikal blok kullanımını gerektirebilirler (77). Düşük basınçlı cihazlara göre daha fazla doku örneği toplayabilirler. Yüksek basınçlı cihazların en yaygın kullanılanı Karman kanülüdür. Karman kanülü, bir emme mekanizması kullanarak çalışan yumuşak, esnek bir kanüldür. Dilatasyon olmadan servikal kanala yerleştirilebilir, bu da bu yöntemi ideal bir ayaktan endometriyal biyopsi prosedürü yapar. Güvenli, ucuz ve noninvaziv olmasının yanı sıra komplikasyon oranı düşüktür, ameliyathane hazırlığı ve genel anestezi gerektirmez. Endometriyumun çok çeşitli benign lezyonlarının tespiti ve malignite taraması için kullanılabilir (107).

Endometriyal aspirasyon biyopsisi etkili, minimal invaziv ve ucuz bir yöntemdir. Bu yöntemin endometriyum kanserini tanımadaki sensitivitesi %90 - 97.5 arasındadır (78).

2.6.4.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) endometriumun birincil değerlendirmesi için rutin olarak kullanılmaz. Postmenopozal bir hasta için BT'de normal endometriyal kalınlık iyi belirlenmemiştir ve BT'de belirtilen endometrium anormallikleri TVUS ile daha detaylı değerlendirilmelidir. Buna karşılık, MRI'daki normal postmenopozal endometriyum, hormonal tedavi gören hastalar dışında, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve <5 mm kalınlığında olmalıdır (109). MRG'deki endometriyum anormalliklerine endometriyal örnekleme ile ileri değerlendirme yapılmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA

Bu retrospektif çalışma 01. 01. 2017- 30. 03. 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne, postmenopozal dönemde kanama şikâyeti ile başvuran veya postmenopozal dönemde ultrason muayenesinde endometriyal kalınlık artışının tesadüfi saptandığı ve bu endikasyonlarla endometriyal örnekleme yapılan, kriterlere uygun olan 500 hastanın tıbbi kayıtlarının dijital ortamda incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, menopoz süreleri, obstetrik öyküleri, sigara kullanım durumları, endometriyal biyopsi endikasyonları, işlem öncesi TVUS ile saptanan uterin özellikleri, toplanan materyal hacmi, işlem öncesinde misoprostol uygulanıp uygulanmaması, işlemde uygulanan anestezi yöntemi, işlemde kullanılan aletler ve servikal dilatasyon uygulanma durumlarının endometriyal örnekleme yeterli olup olmaması üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalar endometriyal örnekleme endikasyonlarına göre postmenopozal kanama şikâyeti ile başvuranlar (postmenopozal kanama grubu) ve kanama şikâyeti olmaksızın ultrason muayenesinde tesadüfen endometriyal kalınlık saptanan hastalar (endometriyal kalınlık grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların tamamına endometriyal örnekleme öncesi TVUS ile yapılan endometriyal değerlendirme sonuçları incelendi. Endometriyal kalınlık, endometriyal kavitede sıvı varlığı ve uterusun anatomik pozisyonu (antevert ve retrovert oluşlarına göre) bilgileri kaydedildi. Endometriyumu net görüntülenemeyen hastalar net değerlendirilmeyen endometriyum olarak kaydedildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Endometriyal örneklemede kullanılan cihaz seçimine göre hastalar Karmen kanülü ve Pipelle kullanılan hastalar olarak iki grupta değerlendirildi. İşlem öncesi misoprostol uygulanma durumu ve işlem esnasında duyulan servikal dilatasyon ihtiyacı kayıt altına alındı. Endometriyal örnekleme ile elde edilen dokular %10 nötr formalin solüsyonu içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Tüm örnekler hastanemizin uzman patologları tarafından değerlendirildi. Patologlar tarafından endometriyal örneklemenin yetersizlik kriteri hem glandüler hem de stromal yapıları içeren herhangi bir sağlam doku parçasının olmaması olarak belirlendi. Endometriyal histopatoloji sonuçları kaydedildi. Sonuç “değerlendirme için endometrium örneklenememiş”, “tanı için yetersiz materyal”, “yalnızca endoservikal doku” veya “yalnızca kan ve/veya servikal mukus” olarak rapor edildi ise örnek yetersiz kabul edildi.

Histopatolojik tanı için endometriyal numuneleri yetersiz olan 173 hastanın, ikinci bir örnekleme işlemi uygulanma durumu, uygulandıysa hangi teknikle uygulandığı ve ikinci örneklemenin patoloji sonuçları benign, malign ve yetersiz numune sonuçları açısından incelendi. Hastalar eğer endometriyal örnekleme sonrasında histerektomi operasyonu geçirmişler ise endometriyal patoloji sonuçları da incelendi. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu’ndan 30.03.2022 tarihinde 2022/0187 Karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2 TANIMLAR

Postmenopozal kanama: En az 12 aylık amenore döneminden sonra herhangi bir miktardaki vajinal kanama

Endometriyal kalınlık: TVUS ile sagittal düzlemde değerlendirilen endometriumun, varsa endometriyal kavite içindeki herhangi bir sıvı hariç, bir bazalis tabakasından diğerine anteroposterior boyutta ölçülen çift tabakalı kalınlığı

Postmenopozal dönemde artmış endometrium kalınlığı: Kanamanın eşlik etmediği hastalarda TVUS ile ≥ 11 mm, kanamanın eşlik ettiği hastalarda ≥ 5 mm ölçülen endometriyal kalınlık (istatistiksel analizlerde ve sonuçlar bölümünde ‘endometrium kalınlığı’ olarak adlandırılan grup,

kanama şikâyeti olmadan yalnızca endometriyum kalınlığının ≥ 11 mm ölçüldüğü ve bu nedenle endometriyal örnekleme yapılan hastaları kapsamaktadır.)

Menopoz süresi: Menopoz başlangıcı ile endometriyal örneklemenin yapıldığı zaman arasındaki yıl farkı

Yetersiz endometriyal örnekleme: Bethesda'ya göre; “değerlendirme için endometriyum örneklenememiş”, “tanı için yetersiz materyal”, “yalnızca endoservikal doku” veya “yalnızca kan ve/veya servikal mukus” olarak raporlanan patoloji sonuçları

Dahil olma kriterleri: Postmenopozal dönemde kanama şikâyeti ile başvuran veya postmenopozal dönemde ultrason muayenesinde endometriyal kalınlık artışının insidental olarak saptandığı ve bu endikasyonlarla endometriyal örnekleme yapılan ve verilerine elektronik ortamda ulaşılabilen, endometriyal örnekleme aspirasyon tekniği ile (Karman kanülü veya Pipelle kullanılarak) yapılan tüm kadın hastalar

Dışlanma kriterleri: Endometriyal örnekleme operatif histeroskopi veya keskin küret ile yapılan, ağrı intoleransı veya ekipman arızası nedeniyle endometriyal örnekleme cihazının uterin kaviteye ulaşamadığı, menopozal durumu belirsiz olan , örnekleme öncesinde brakiterapi veya pelvik radyasyon tedavisi öyküsü olan, örnekleme sonrası serviks kanseri saptanan, postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi uygulanan, işlem öncesi yapılan TVUS muayenesinde endometriyal kalınlığı net olarak değerlendirilemeyen, uterin cerrahi öyküsü olan, endometriyal örnekleme prosedürü esnasında veya sonrasında komplikasyon gelişen ve elektronik ortamda tıbbi kayıtlarına ulaşamayan hastalar

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama (Ort), standart sapma (ss), minimum, maksimum, medyan (ortanca) istatistikleri verilmiştir.

Çalışmada örnekleme durumu ile gruplu değişkenler arasındaki ilişkide Kikare testi, ölçümlerin örnekleme durumuna göre farklılık göstermesi

bağımsız gruplar t/Mann Whitney testi, endometriyal kalınlık ve model tahmin değerlerinin örneklenme durumunu öngörmesinde ROC analizi, örneklenme durumu üzerinde etkili faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon kullanılmıştır. ROC analizi; tanı testlerinde ilgili hastalık değişkeninin ölçümlerin kesme değerlerine göre tahmin edildiği test teknikleridir. Duyarlılık özgüllük, pozitif prediktif, negatif prediktif, doğruluk olasılıkları hesaplanmıştır. Kikare testi; gruplu (kategorik) iki değişken arasındaki ilişkiyi belirleyen test tekniğidir. Bağımsız gruplar t ve Mann Whitney; bağımsız iki grubun sayısal ölçüm bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Lojistik regresyon; gruplu (kategorik) değişkenin bağımlı değişken (0:1) alındığı hem sürekli hem gruplu değişkenlerin etkisinin incelenebildiği model analizidir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 26.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 4.1: Hastalara ait demografik ve klinik özelliklerin betimsel istatistikleri ve normallik testi

	Min-Maks	Medyan	Ort±ss	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	41-93	60	61,3±9,4	0,59	-0,15
Menopoz süresi (yıl)	1-45	10	11,62±8,86	0,91	0,38
Normal spontan doğum sayısı	0-11	2	2,1±1,91	1,14	2,02
Kürtaj ile sonlanan gebelik sayısı	0-7	0	0,94±1,33	1,63	2,52
Endometriyal kalınlık	2-42	8	9,13±5,4	1,83	5,01
Örneklenen doku hacmi	0-5	0	0,53±0,49	6,20	48,83

Araştırmada kullanılan ölçümlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için yapılan bir işlem çarpıklık ve basıklık değerlerinin hesaplanmasıdır. Ölçümlerin betimsel istatistikleri ve normallik testi sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Ölçümlerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (110). Buna göre Endometriyal kalınlık ve örneklenen doku hacmi harici ölçümlerin çarpıklık basıklık istatistiklerinin sınırlar içerisinde olduğu, normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. Analizlerde yaş, menopoz süresi, doğum sayısı, kürtaj sayısı için parametrik yöntemler kullanılmış, Endometriyal kalınlık ve örneklenen doku hacmi ölçümleri için parametrik olmayan yöntemleri kullanılmıştır.

Araştırmaya toplam 500 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Yaş	50 ve altı	51 (10,2)
	51-60	204 (40,8)
	61-70	156 (31,2)
	71 ve üstü	89 (17,8)
	41-93	61,3±9,4
Menopoz süresi (yıl)	1 ve altı	32 (6,4)
	2-5	129 (25,8)
	6-10	114 (22,8)
	11-15	80 (16)
	16-20	72 (14,4)
	20 üstü	73 (14,6)
	1-45	11,62±8,86
Normal spontan vajinal doğum	Yok	136 (27,2)
	Var	364 (72,8)
Normal spontan vajinal doğum sayısı	Yok	136 (27,2)
	1-2	190 (38)
	3-4	123 (24,6)
	4'ten fazla	51 (10,2)
	0-11	2,1±1,91
Sigara kullanım durumu	İçmiyor	433 (86,6)
	İçiyor	67 (13,4)

Tablo incelendiğinde; hastaların ortalama yaşı 61,3±9,4, ve ortalama menopoz süresi 11,62±8,86 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %40,8'i 51-60 yaşında, %25,8'inin menopoz süresi 2-5 yıl, %72,8'inin normal spontan vajinal doğumu bulunmakta ve %38,0'inin normal spontan vajinal doğum sayısı 1-2 'dir. Hastaların %13,4'ü sigara kullanmaktadır.

Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Hastalara ait klinik özelliklerin dağılımı

		n (%)
Endometriyal örnekleme endikasyonu	Postmenopozal kanama	354 (70,8)
	Endometriyal kalınlık	146 (29,2)
Endometriyal kalınlık ölçümü	0-4 mm	85 (17)
	5-10 mm	269 (53,8)
	11 mm ve üstü	146 (29,2)
	2-42	9,13±5,4
İntrauterin sıvı	Yok	414 (82,8)
	Var	86 (17,2)
Uterusun pozisyonu	Retrovert	87 (17,4)
	Antevert	413 (82,6)
Örneklemede kullanılan araç	Pipelle	192 (38,4)
	Karmen kanülü	308 (61,6)
Anestezi yöntemi	Genel	275 (55)
	Lokal	225 (45)
Buji ile servikal dilatasyon	Uygulandı	326 (65,2)
	Uygulanmadı	174 (34,8)
İşlem öncesi misoprostol uygulaması	Yok	420 (84)
	Var	80 (16)
Örneklenme durumu	Yetersiz	173 (34,6)
	Yeterli	327 (65,4)
Patoloji sonucu	Endometriyal polip	114 (34,9)
	Endometriyum yüzel epiteli	108 (33)
	Zayıf proliferatif endometriyum	29 (8,9)
	Endometriyal stroma fragmanları	4 (1,2)
	Endometrioid adenokarsinom	17 (5,2)
	Sekretuvar paternde endometriyum	8 (2,4)
	İnaktif (atrofik) endometriyum	22 (6,7)
	Düzensiz proliferatif endometriyum	7 (2,1)
	Endometrit	3 (0,9)
	Atipili endometriyal hiperplazi	2 (0,6)
	Atipisiz endometriyal hiperplazi	7 (2,1)
	Berrak hücreli karsinom	3 (0,9)
	Endometriyal seröz karsinom	2 (0,6)
	Leiomyosarkom	1 (0,3)
Örnekleme tekrarı	Yok	137/173 (79,2)
	Var	36/173 (20,8)
Tekrardaki patoloji sonucu	Benign	14 (38,8)
	Malign	3 (8,3)
	Yetersiz	19 (52,9)
İşlem sonrası histerektomi	Yok	432 (86,4)
	Var	68 (13,6)
Histerektomi patolojisi	Endometriyal polip	8 (11,9)
	Zayıf proliferatif endometriyum	6 (9)
	Atrofik endometriyum	21 (31,3)
	Erken evre endometriyal adenokarsinom	14 (20,9)
	Geç evre endometriyal adenokarsinom	4 (5,88)
	Seröz karsinom	2 (3)
	Skuamoz hücreli karsinom	4 (6)
	Atipik endometriyal hiperplazi	2 (3)
	Sekretuvar paternde endometriyum	2 (3)
	Düzensiz proliferatif endometriyum	1 (1,5)
	Berrak hücreli karsinom	2 (3)
	Atipisiz endometriyal hiperplazi	1 (1,5)
	Leiomyosarkom	1 (1,5)

Hastaların %65,4'ü örneklenme bakımından yeterlidir. Patoloji sonuçları incelendiğinde en yüksek gözlenen ilk iki bulgu sırasıyla; %34,9 ile endometriyal polip ve %33,0 ile endometriyum yüzel epitelidir. Patoloji sonucu yetersiz gelen hastaların %20,8'inde örneklemme tekrarı yapılmıştır. Bu hastaların tamamına işlem tekrarında endometriyal biyopsi uygulanmıştır. Bu hastaların %38,8'inin patoloji sonucu benignidir. Örneklemme tekrarı yapılan 37 hastanın 3 tanesinin ise (%8,3) patoloji sonucu malignidir.

Hastaların %13,6'sına endometriyal örneklemme sonrası histerektomi ameliyatı yapılmıştır. Histerektomilerin patolojik değerlendirmeleri incelendiğinde; en yüksek görülen sonuç %31,3 ile atrofik endometriyum, ikinci en sık görülen sonuç %20,9 ile erken evre endometriyal adenokarsinomdur.

Tablo 4.4: Hastalara ait demografik ve klinik özelliklerin ve endometriyal örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
Yaş	50 ve altı	8 (4,6)	43 (13,1)	0,000*
	51-60	60 (34,7)	144 (44)	
	61-70	72 (41,6)	84 (25,7)	
	71 ve üstü	33 (19,1)	56 (17,1)	
		63,11±8,45 (63)	60,35±9,74 (58)	0,001*
Menopoz süresi (yıl)	1 ve altı	6 (3,5)	26 (8)	0,001*
	2-5	30 (17,3)	99 (30,3)	
	6-10	38 (22)	76 (23,2)	
	11-15	38 (22)	42 (12,8)	
	16-20	33 (19,1)	39 (11,9)	
	20 üstü	28 (16,2)	45 (13,8)	
		13,41±8,29 (12)	10,67±9,01 (8)	0,001*
Normal spontan vajinal doğum	Yok	52 (30,1)	84 (25,7)	0,296
	Var	121 (69,9)	243 (74,3)	
Normal spontan vajinal doğum sayısı	Yok	52 (30,1)	84 (25,7)	0,472
	1-2	68 (39,3)	122 (37,3)	
	3-4	39 (22,5)	84 (25,7)	
	4'ten fazla	14 (8,1)	37 (11,3)	
		1,94±1,81 (2)	2,19±1,97 (2)	0,165
Sigara	İçmiyor	149 (86,1)	284 (86,9)	0,930
	İçiyor	24 (13,9)	43 (13,1)	
Endometriyal örneklemme endikasyonu	Postmenopozal kanama	132 (76,3)	222 (67,9)	0,049*
	Endometriyal kalınlık	41 (23,7)	105 (32,1)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare ve bağımsız gruplar t testleri

Tablo 4.4 incelendiğinde; hastaların örneklenme durumu ile yaş ve menopoz süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yetersiz olanlarda yaş ve menopoz süresi daha yüksektir (60 yaş üstü oranı ve 10 yıl üstü menopoz süresi daha yüksek bulunmuştur). Hastaların örneklenme durumu ile endometriyal örnekleme endikasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yeterli olanlarda yetersiz olanlara göre endometriyal kalınlık oranı daha yüksek (%32,1), yetersiz olanlarda yeterli olanlara göre postmenopozal kanama oranı daha yüksektir (%76,3). Normal spontan vajinal doğum öyküsü ve sigara kullanımı için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$)

Tablo 4.5: Endometriyal örnekleme endikasyonu ve endometriyal kalınlık altgruplarında örneklenme durumunun yüzdelik değerleri

		Örneklenme durumu			
		Yetersiz		Yeterli	
		n	%	n	%
Endometriyal örnekleme endikasyonu	Postmenopozal kanama	132	37,3	222	62,7
	Endometriyal kalınlık	41	28,1	105	71,9
Endometriyal kalınlık ölçümü	0-4 mm	33	38,8	52	61,2
	5-10 mm	99	36,8	170	63,2
	11 mm ve üstü	41	28,1	105	71,9

Tablo 4.6: Endometriyal kalınlık ile endometriyal örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
Endometriyal kalınlık ölçümü	0-4 mm	33 (19,1)	52 (15,9)	0,136
	5-10 mm	99 (57,2)	170 (52)	
	11 mm ve üstü	41 (23,7)	105 (32,1)	
		8,55±4,96 (8)	9,43±5,6 (8)	0,083

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare ve Mann Whitney testleri

Endometriyal kalınlık diğer klinik özelliklerden ayrılarak tek bir değişken olarak ele alındığında; altgrupların ortalama endometriyal kalınlıkları ile örnekleme durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: İntrauterin sıvı ve uterusun pozisyonu ile endometriyal örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
İntrauterin sıvı	Yok	131 (75,7)	283 (86,5)	0,002*
	Var	42 (24,3)	44 (13,5)	
Uterusun pozisyonu	Retrovert	30 (17,3)	57 (17,4)	0,980
	Antevert	143 (82,7)	270 (82,6)	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların örneklenme durumu ile intrauterin sıvı varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yetersiz olanlarda intrauterin sıvı oranı daha yüksektir (%24,3). Uterusun pozisyonu için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.8: Endometriyal örneklemede kullanılan araç, anestezi yöntemi ve örneklenen doku hacmi ile örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
Örneklemede kullanılan araç	Pipelle	75 (43,4)	117 (35,8)	0,098
	Karman kanülü	98 (56,6)	210 (64,2)	
Anestezi yöntemi	Genel	104 (60,1)	171 (52,3)	0,094
	Lokal	69 (39,9)	156 (47,7)	
Örneklenen doku hacmi		0,42±0,34 (0,4)	0,59±0,55 (0,5)	0,000*

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare ve Mann Whitney testleri

Hastaların örneklenme durumu ile örneklemede kullanılan araç (Pipelle vs. Karman kanülü), anestezi yöntemi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Örneklenme durumu yeterli olan hastalar ile yetersiz olan hastalar arasında örneklenen doku hacmi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yeterli olanlarda örneklenen doku hacmi daha yüksektir (0,59).

Tablo 4.9: Buji ile servikal dilatasyon ihtiyacı ve işlem öncesi misoprostol uygulaması ile endometriyal örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
Buji ile servikal dilatasyon ihtiyacı	Var	116 (67,1)	210 (64,2)	0,527
	Yok	57 (32,9)	117 (35,8)	
İşlem öncesi misoprostol uygulaması	Yok	153 (88,4)	267 (81,7)	0,049*
	Var	20 (11,6)	60 (18,3)	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların örneklenme durumu ile işlem öncesi misoprostol uygulaması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yeterli olanlarda işlem öncesi misoprostol uygulama oranı daha yüksektir (%18,3). Buji ile servikal dilatasyon ihtiyacı için ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.10: Endometriyal örnekleme ile hastalara ait klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişken	B	p	OR	%95 Güven aralığı	
				Alt	Üst
Endometriyal örnekleme endikasyonu (endometriyal kalınlık)	0,613	0,006*	1,845	1,189	2,862
Intrauterin sıvı(var)	-0,634	0,011*	0,530	0,325	0,865
İşlem öncesi misoprostol uygulaması (var)	0,561	0,048*	1,753	1,006	3,057
Endometriyal kalınlık		0,029*			
Endometriyal kalınlık (5-10 mm)	0,423	0,128	1,527	0,885	2,636
Endometriyal kalınlık (≥ 11 mm)	0,809	0,009*	2,245	1,224	4,117

* $p<0,05$ anlamlı etki var, $p>0,05$ anlamlı etki yok; Lojistik regresyon testi

Tek faktörlü ilişkilerde (Kikare) anlamlı sonuç elde edilen faktörler modele alınmıştır. Kurulan model istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$; Nagelkerke $R^2=0,064$). Örneklenme durumu üzerinde intrauterin sıvı durumu, işlem öncesi misoprostol uygulama durumu, endometriyal örnekleme endikasyonu ve endometriyal kalınlık miktarı istatistiksel anlamlı etkilidir ($p<0,05$). Endometriyal kalınlık bulunanlarda 1,845 kat, endometriyal kalınlığı ≥ 10 mm olanlarda 2,245 kat, işlem öncesi misoprostol uygulananlarda 1,753 kat daha fazla örneklenme durumu yeterli hasta görülmüştür. intrauterin sıvı

bulunanlarda örneklenme durumu yeterli hasta görülme oranı daha düşüktür (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: ROC analizi sonuçları

Ölçüm	Alan	p	%95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Endometriyal kalınlık	0,547	0,084	0,494	0,599
Model	0,626	0,000*	0,575	0,677

* $p < 0,05$ anlamlı öngörücü, $p > 0,05$ anlamlı öngörücü değil; ROC analizi

Hastaların örneklenme durumunu öngörmeye endometriyal kalınlık istatistiksel anlamlı bir faktör değildir ($p > 0,05$). Lojistik model sonucunda elde edilen tahmin olasılıkları ise anlamlıdır ($p < 0,05$). Yeterli örnekleme ihtimalinde endometriyal kalınlık miktarı için bir eşik değer araştırılmış ve bu değer 12,5 mm olarak bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Endometriyal örnekleme sonrası histerektomi yapılan hastalarda histerektomi patoloji sonuçları ile endometriyal örneklenme durumu ilişkisi

		Örneklenme durumu		p
		Yetersiz	Yeterli	
İşlem sonrası histerektomi	Yok	155 (89,6)	277 (84,7)	0,168
	Var	18 (10,4)	50 (15,3)	
Histerektomi patolojisi	Endometriyal polip	2 (11,1)	6 (12,2)	0,286
	Zayıf proliferatif endometriyum	0 (0)	6 (12,2)	
	Atrofik endometriyum	10 (55,6)	11 (22,4)	
	Erken evre endometriyal adenokarsinom	3 (16,7)	11 (22,4)	
	Geç evre endometriyal adenokarsinom	0 (0)	3 (6,1)	
	Seröz karsinom	1 (5,6)	1 (2)	
	Skuamoz hücreli karsinom	1 (5,6)	3 (6,1)	
	Atipisiz endometriyal hiperplazi	0 (0)	2 (4,1)	
	Atipili endometriyal hiperplazi	0 (0)	2 (4,1)	
	Sekretuar paternde endometriyum	0 (0)	2 (4,1)	
	Düzensiz proliferatif endometriyum	1 (5,6)	0 (0)	
	Berrak hücreli karsinom	0 (0)	2 (4,1)	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Endometriyal örnekleme sonrası histerektomi yapılan hastalarda histerektomi patoloji sonuçları ile endometriyal örnekleme durumu ilişkisi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

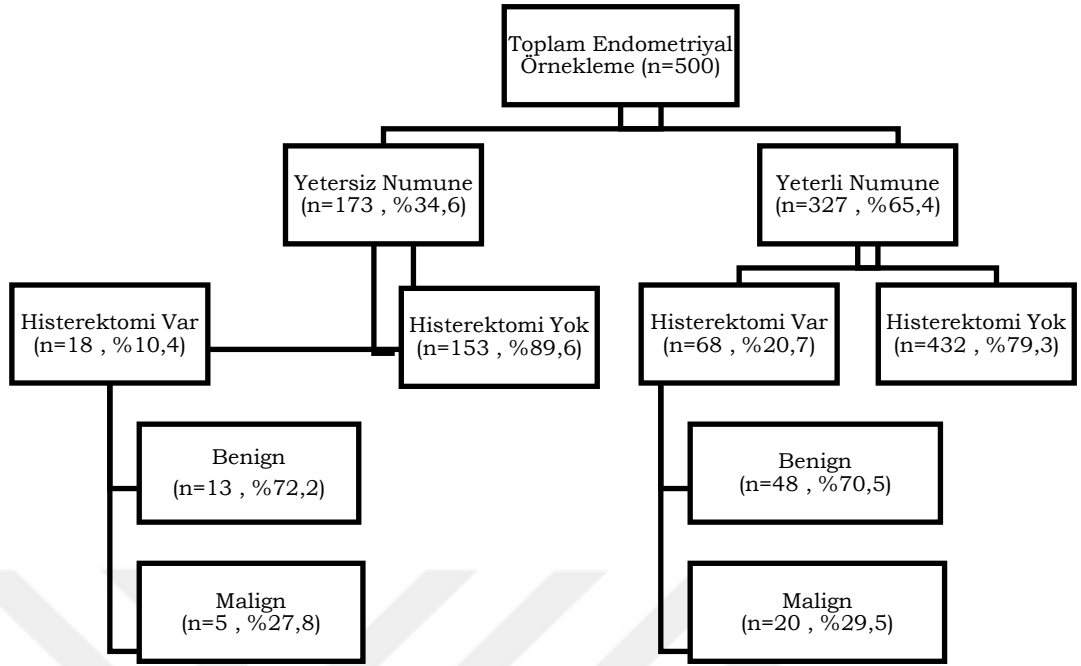
Hastalar endometriyal kalınlıklarına göre 0-4 mm, 5-10 mm ve ≥ 11 mm olarak 3 gruba ayrıldığında histerektomi durumu ve histerektomi yapılmışsa patoloji sonuçları ile toplam hastalardaki histerektomi durumu ve histerektomi yapılmışsa patoloji sonuçları için yüzdelik hesaplamalar Tablo 4.13'te belirtilmektedir. Tablo 4.13'e göre endometriyum kalınlığı 0-4 mm olan gruptaki 85 hastanın 11 tanesine (%12,9) histerektomi yapılmıştır ve histerektomi yapılan 11 hastanın 2 tanesinin (%18,1) patoloji sonuç maligndir. Endometriyum kalınlığı 0-4 mm olan gruptaki 85 hastanın 52 tanesinde (%61,2) endometriyal örnekleme yeterlidir ve patoloji sonuçları 50 (%96,1) ve 2 (%3,9) hastada sırasıyla benign ve maligndir. Endometriyum kalınlığı 0-4 mm olan gruptaki 85 hastanın 33 tanesinde (%38,8) endometriyal örnekleme yetersizdir. Endometriyal örnekleme yetersiz 33 hastanın 5 tanesine (%15,2) örnekleme tekrarı yapılmıştır ve bu hastaların 1 tanesi benign, 4 tanesi yetersiz tanısı almıştır. Endometriyal örnekleme yetersiz 33 hastanın 6 tanesine (%18,1) histerektomi işlemi yapılmıştır ve bu hastaların tamamında patoloji sonuçları benigndir. bununla birlikte endometriyum kalınlığı 5-10 mm olan gruptaki 269 hastanın 29 tanesine (%10,8) histerektomi yapılmıştır ve histerektomi yapılan 29 hastanın 8 tanesinin (%27,6) patoloji sonucu maligndir. Endometriyum kalınlığı 5-10 mm olan gruptaki 269 hastanın 170 tanesinde (%63,1) endometriyal örnekleme yeterlidir ve patoloji sonuçları 162 (%95,2) ve 8 (%4,8) hastada sırasıyla benign ve maligndir. Endometriyum kalınlığı 5-10 mm olan gruptaki 269 hastanın 99 tanesinde (%39,9) endometriyal örnekleme yetersizdir. Endometriyal örnekleme yetersiz 99 hastanın 19 tanesine (%19,2) örnekleme tekrarı yapılmıştır ve bu hastaların 8 tanesi (%42,1) benign, 11 tanesi (%57,8) yetersiz tanısı almıştır. Endometriyal örnekleme yetersiz 99 hastanın 3 tanesine (%3,1) histerektomi işlemi yapılmıştır ve bu hastaların tamamında patoloji sonucu benigndir. Ayrıca endometriyum kalınlığı 11 mm ve üzeri olan gruptaki 146 hastanın 28 tanesine (%19,2) histerektomi yapılmıştır ve histerektomi yapılan 28 hastanın 10 tanesinde (%35,8) endometriyal kanser saptanmıştır. Endometriyum kalınlığı 11 mm ve üzeri

olan gruptaki 146 hastanın 105 tanesinde (%71,9) endometriyal örnekleme yeterlidir ve patoloji sonuçları 90 (%85,7) ve 15 (%14,3) esinde (%28,1) endometriyal örnekleme yetersizdir. Endometriyal örnekleme yetersiz 41 hastanın 12 tanesine (%29,3) örnekleme tekrarı yapılmıştır ve bu hastaların 5 tanesi (%41,7) benign, 3 tanesi malign (%25) ve 4 tanesi (%33,3) yetersiz tanısı almıştır. Endometriyal örnekleme yetersiz 41 hastanın 9 tanesine (%21,9) histerektomi işlemi yapılmıştır ve bu hastaların 4 tanesinde (%44,5) patoloji sonucu benignken 5 tanesinde (%55,5) patoloji sonucu maligndir.

Tablo 4.13: Hastaların endometriyal kalınlıklarının 0-4 mm, 5-10 mm ve ≥ 11 mm olması durumuna göre klinik bulgular ve endometriyal örnekleme sonuçları arasındaki ilişki

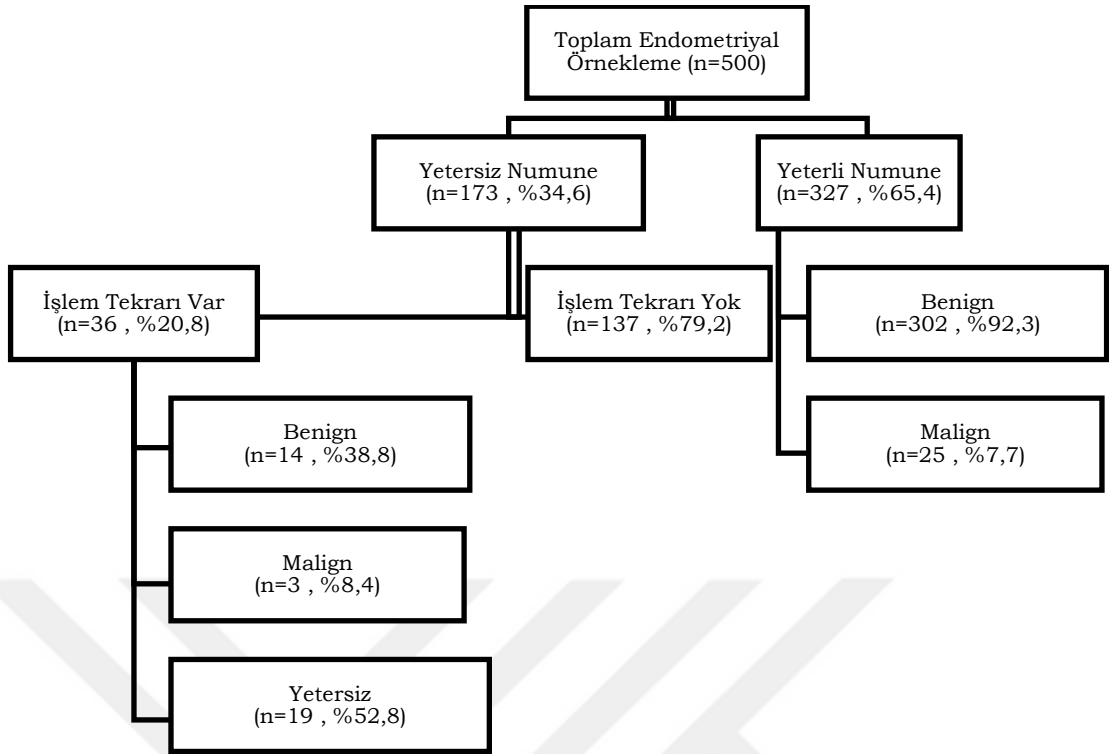
Özellikler	Endometriyum Kalınlığı (mm)		
	0-4	5-10	≥ 11
Toplam	85	269	146
Histerektomi			
yok	74/85 (%87,1)	240/269 (%89,2)	118/146 (%80,8)
var	11/85 (%12,9)	29/269 (%10,8)	28/146 (%19,2)
Histerektomi patolojileri			
Benign	9/11 (%81,9)	21/29 (%72,4)	18/28 (%64,2)
Malign	2/11 (%18,1)	8/29 (%27,6)	10/28 (%35,8)
Endometriyal örnekleme yeterli	52/85 (%61,2)	170/269 (%63,1)	105/146 (%71,9)
Benign	50/52 (%96,1)	162/170 (%95,2)	90/105 (%85,7)
Malign	2/52 (%3,9)	8/170 (4,8)	15/105 (%14,3)
Endometriyal örnekleme yetersiz	33/85 (%38,8)	99/269 (%36,9)	41/146 (%28,1)
Örnekleme tekrarı yok	28/33 (%84,8)	80/99 (%80,8)	29/41 (%70,7)
Örnekleme tekrarı var	5/33 (%15,2)	19/99 (%19,2)	12/41 (29,3)
Tekrarlanan endometriyal örnekleme patolojileri			
Benign	1/5 (%20)	8/19 (%42,1)	5/12 (%41,7)
Malign	0/5	0/19	3/12 (%25)
Yetersiz	4/5 (%80)	11/19 (%57,8)	4/12 (%33,3)
Histerektomi yok	27/33 (%81,9)	96/99 (%96,9)	32/41 (%78,1)
Histerektomi var	6/33 (%18,1)	3/99 (%3,1)	9/41 (%21,9)
Histerektomi patolojileri			
Benign	6/6 (%100)	3/3 (%100)	4/9 (%44,5)
Malign	0/6	0/3	5/9 (%55,5)

Toplam hastalardaki örnekleme yeterlilik durumu, yeterli ve yetersiz örnekleme takip eden histerektomi oranları ve histerektomi patoloji sonuçları Şekil 4.13 'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1: Endometriyal örnekleme yeterlilik durumu, yeterli ve yetersiz örneklemleri takip eden histerektomi oranları ve histerektomi patoloji sonuçları

Toplam hastalardaki örnekleme yeterlilik durumu, yeterli örneklerin patoloji sonuçları, yetersiz örneklerdeki işlem tekrarı durumu ve tekrar edilen işlemin patoloji sonuçları Şekil 4.2’de belirtilmiştir.



Şekil 4.2: Endometriyal örneklemenin yeterlilik durumu, yeterli örneklerin patoloji sonuçları, yetersiz örneklerdeki işlem tekrarı durumu ve tekrar edilen işlemin patoloji sonuçları

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Endometriyum kanseri, dünya çapında serviks kanserinden sonra en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir (32). Gelişmiş ülkelerde ise genital sistemin en sık görülen kanseridir (33). Endometriyum kanseri yaşı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Endometriyal kanser insidansı yaşla ilişkilidir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda da rastlanabilmesine rağmen tipik olarak, tanı anında hastaların %80'i postmenopozal dönemdeki yaşlı kadınlardır. Birleşik Krallık'ta 2016-2018 yıllarında ortalama olarak her yıl yeni vakaların dörtte birinden fazlası (%27) 75 yaş ve üstü kadınlardan oluşmaktadır (111).

Endometriyum kanserinde en önemli risk faktörünün artmış östrojen maruziyeti olduğu bilinmektedir. Ortalama insan ömrünün ve dünya çapında obezite sıklığının artması, endometriyum kanserinin son yıllarda görülme sıklığını artmasının altında yattığı düşünülen temel faktörlerdir. Bu artış son yıllarda endometriyum kanserine bağlı ölüm oranlarının artmasına da yansımıştır (34).

Endometriyum kanseri; diğer jinekolojik kanserlerin aksine, anormal uterin kanama ile kendini erken evrelerde belli edebilen, tanı yöntemlerinin gelişmesiyle erken evrelerde tanı konabilen ve evresi ilerlemeden tedavi edildiğinde sağ kalım oranlarının oldukça yüksek olduğu bir kanser türüdür (112). Postmenopozal dönemde; lekelenmeden aktif yoğun kanamaya kadar bütün çeşitlerdeki vajinal kanamalarda ve/veya normalin üzerinde değerlendirilen endometriyal kalınlık artışında, endometriyum malign ve

prealign hastalıklar açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme ilk basamakta hızlı, ucuz ve hem hasta uyumu hem de hekim tarafından ulaşılabilirliği açısından kolay bir yöntem olan TVUS ile başlamalıdır (113). Bunu takip eden basamakta mutlaka endometriyumun patolojik incelenmesi yer almalıdır. Endometriyum örneklemesinin jinekologlarca sık uygulanan bir prosedür olmasının yanında; işlem esnasında patolojik değerlendirme için yeterli miktarda doku numunesinin toplanabilme durumu hastadan, ekipmandan, operatörden veya patolojik inceleme tekniklerinden kaynaklanan faktörlerden etkilenmektedir (114). Yetersiz endometriyal örnekleme tanı sürecinde hem hekimlere hem de hastalara zaman kaybı yaşatabilmektedir. Hatta bazı durumlarda takipsiz kalan veya işlem tekrarı konusunda uyum göstermeyen hastalarda malign patolojilerin tanısı konamamaktadır. Bu olumsuzluklar hastalığın evresinin ilerlemesine bağlı morbidite ve mortalite oranlarında artış ile artmış maddi yükü de beraberinde getirmektedir. Bu açılardan prealign lezyonlara ve endometriyum kanserine hızlı ve doğru tanı koyabilmek bu hastalık ile mücadelede oldukça önemli rol oynamaktadır. Kanser tanısı histopatolojik bir tanı olduğundan, endometriyal örnekleme prosedürü için doğru hasta seçimi, işlem öncesindeki hazırlıkların hasta bazında doğru uygulanması ve işlem esnasında doğru ekipman seçimi hususlarındaki dikkat edilecek noktaların belirlenmesi, inceleme için yeterli miktarda numune toplanabilmesi konusunda hekimlere yardımcı olabilecektir.

Bu araştırmaya 2017-2022 yılları arasında hastanemizde postmenopozal dönemde endometriyal örnekleme yapılan 500 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama menopoz yaşı 49.7 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yeterince istatistiksel veri bulunmadığından ortalama menopoz yaşı bilinmemektedir ancak Türk Menopoz ve Osteoporoz Derneği bu yaşı ortalama 49 olarak açıklamıştır (115). Çalışmamızdaki ortalama menopoz yaşı bu açıklanan değerle uyumludur.

Çalışmada endometriyal örneklenmenin yeterlilik durumuna bakıldığında; 327/500 hasta ile hastaların %65,4'ü örneklenme bakımından yeterli, 173/500 hasta ile %34,6'sı yetersizdir. Bu veri, literatürdeki oranlar ile benzerlik göstermektedir. 2016 yılında yapılmış bir meta-analizde postmenopozal hastalarda endometriyal örneklemenin yetersizlik oranı

ortalama %31 bulunmuş olup, %16 ile %50 arasında değişmektedir (116). Bu oran genel literatürde %6 ile %33 arasındadır (117). Bu farklılığın nedeni çalışmalar arasında; postmenopozal dönemdeki hastaların çalışmalardaki toplam hastalara oranları, hastaların obstetrik öyküleri, demografik özellikleri, yetersiz örnekleme için tanı kriterleri ve sağlayıcı türleri gibi çeşitli özellikler açısından ikincil farklılıkların bulunması olabilir.

Bu çalışmada hastaların örnekleme durumu ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Literatürde ileri yaş ile endometriyal örneklemenin yeterliliği arasındaki ilişki hakkında tartışmalar mevcuttur. Önceki çalışmalar, her yıl artan yaşla birlikte endometriyal örnekleme sonrası yetersiz doku oranında yaklaşık %4'lük bir artış olduğunu kaydetmiştir (114,118). 60 yaş ve üstü kadınlarda, genç kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek yetersiz örnek oranı olduğunu gösterilmiştir (%14,6 vs %5,8) (119). Bir başka çalışma ise, endometriyal örnekleme takiben 55 yaşın üzerindeki yaşın yetersiz doku ile ilişkili olmadığını göstermiştir (OR=1.95, %95 CI=0.72–5.30) (120). Bu çalışmada, 60 yaş ve üzeri kadınlarda, genç kadınlara kıyasla yetersiz endometriyal doku oranı daha yüksek bulunmuştur (%45.0'e karşı %27.2). Ancak bu fark çok değişkenli analize göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(OR=0.95, %95 CI=0.32–2.77).

Menopoz süresi ile endometriyal örneklemenin durumu arasındaki ilişki literatürde incelendiğinde; artmış menopoz süresi ile endometriyal örneklemede yetersizlikle karşılaşma durumunun istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmektedir (OR=1.040, 95% CI=1.017-1.063, $p <0.001$) (117). Bizim çalışmamızda da bu veriyi destekleyecek şekilde hastaların örnekleme durumu ile menopoz süresi arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örneklenme durumu yetersiz olanlarda yaş ve menopoz süresi daha yüksek bulunmuştur (10 yıl üstü menopoz süresi daha yüksek). Bu durum menopoz süresi ile endometriyal atrofi sıklığının doğru orantılı olarak artması ile açıklanabilir.

Postmenopozal endometriyal kalınlığın normal değerleri 2-4 mm kabul edilmekle birlikte, literatürde 0-10 mm arasındaki farklı aralıkların normal olarak değerlendirildiği yayınlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda endometriyal kalınlığın <5 mm ölçüldüğü hastalarda endometriyal kanser

insidansının %0 - 6.5 arasında olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda endometriyum kalınlığı 0-4 mm ölçülen ve endometriyal örnekleme yeterli olan hastalardaki endometriyal kanser saptanma oranı %3,9'dur ve bu oran literatür ile uyumludur. 35 yayını inceleyen bir meta analizde; endometriyal kalınlık için eşik değer 5 mm alındığında, postmenopozal kanamalı hastalardan normal endometriyal kalınlığı olanlarda endometriyal kanser gelişme olasılığı %1 olarak bulunmuştur (58).

Endometriyal kalınlık ile endometriyal örnekleme yeterlilik durumu arasındaki ilişkinin literatürdeki karşılığı incelendiğinde; yeterli örnek alma şansı endometrial kalınlık ile pozitif ilişkilidir (102). Bakour ve ark. TVUS'da <5 mm endometrial kalınlığın ve endometrial atrofinin yetersiz örnekleme ile ilişkili önemli faktörler olduğunu bildirmişlerdir (118). Bulgularımızla uyumlu olarak, bazı yazarlar endometrial kalınlığı >12 mm olan postmenopozal kadınlarda yeterli örnek alma şansının arttığını bildirmişlerdir (116). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, 8 mm'den az endometrial kalınlığın ve menopoz durumunun, yetersiz endometriyal örnekleme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (121). Endometriyumun değerlendirilmesi dışında başka bir endikasyon için ultrason muayenesinin yapıldığı, kanama şikâyeti olmayan postmenopozal hastalarda kalınlaşmış endometrium, fokal endometriyal kitle veya endometriyal kavitede sıvı bulunması ileri inceleme gerektirmektedir (90). Endometriyum kanseri için düşük riskli kabul edilen yani vajinal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda normal kabul edilmesi gereken endometriyal kalınlık sınırı standardize edilememiştir yani normal patolojik olarak kalınlaşmış endometriumdan ayıran eşik endometriyum kalınlık değeri kılavuzlarca güçlü kanıt değerine sahip olacak kadar net olarak ortaya konamamıştır (85). Vajinal kanaması olmayan postmenopozal bir kadında anormal olarak kabul edilmesi gereken ve bu nedenle endometriyal örnekleme yapılması gereken bir endometriyal kalınlık ölçümü belirleyebilmek için yapılan hormon tedavisi kullanmayan 11.000 asemptomatik postmenopozal hastayı içeren 32 çalışmanın meta-analizinde, ortalama endometriyal kalınlık 2.9 mm olarak bulunmuştur (86). ≥ 5 mm endometrial kalınlıkta endometriyal karsinomu saptamanın sensitivitesi ve spesivitesi sırasıyla yüzde 83 ve yüzde 72 bulunmuştur. Aynı çalışmada bu

değerler, kanama şikâyeti olan hastalardan daha düşük izlendi. >5 mm endometriyal kalınlık için ise çok az veri vardı. İyi tasarlanmış bir karar analizinde, vajinal kanaması olmayan postmenopozal bir kadında, endometriyum ince (<11 mm) ise kanser riski yaklaşık %0,002 ve endometriyum kalın (≥11 mm) ise %6.7 olarak bulunmuştur. Endometriyal kalınlığı ≥11 mm olan vajinal kanaması olmayan postmenopozal hastaların endometriyal karsinom riskinin yüzde 6.7 olduğu hesaplanmış; bu risk, kanaması olan ve endometriyal kalınlığı >5 mm olan postmenopozal hastalara benzer bulunmuştur (87). Bu analize dayanarak ve kanaması olan kadınlarda yaygın olarak kabul edilen eşik ile karşılaştırıldığında, ≥11 mm'lik bir endometriyal kalınlık ölçümü, vajinal kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda biyopsi istemi için makul bir eşik değer sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda endometriyum kalınlığı ≥11 mm ölçülen ve endometriyal örneklemeleri yeterli olan hastalarda endometriyal kanser saptanma oranı %14,3 ile literatürün üzerinde kalmaktadır. Yine endometriyum kalınlığı ≥11 mm ölçülen ve histerektomi yapılan hastalardaki endometriyal kanser saptanma oranı %35,8'dir. Bu gruptaki hastalardan ilk endometriyal örneklemesi yetersiz olup tekrar işlem yapılan hastalarda endometriyal kanser saptanma oranı %55,5'tir. Bu yüksek sayılabilecek oranlar, postmenopozal dönemde endometriyum kalınlığı 11 mm ve üzerinde saptanan hastalara, literatürde de önerildiği gibi endometriyal örneklemeye yapılmasının önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Bizim çalışmamızda; hastaların örneklenme durumu ile endometriyal örneklemeye endikasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Endometriyal kalınlık endikasyonu ile örneklemeye yapılan hastalarda yeterli örneklemeye oranı postmenopozal kanama grubuna göre daha yüksektir (%71,9 vs %62,7). Buna rağmen, hastalar endometriyum kalınlıklarına göre 0-4 mm , 5-10 mm ve 11 mm olmak üzere altgruplara ayrıldığında ve yalnızca bu değişken analiz edildiğinde, örneklenme durumu ile endometriyal kalınlık arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak diğer anlamlı değişkenler ile kurulan lojistik regresyon modelinde; örneklenme durumu üzerinde endometriyal kalınlık miktarı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilidir ($p<0,05$). Endometriyal kalınlığı ≥11 mm olanlarda 2,245 kat daha fazla örneklenme

durumu yeterli hasta görülmüştür. Bu sonuç literatürdeki verileri desteklemektedir. Analizlerdeki bu farklılığın nedeni, örneklemenin yeterlilik durumu üzerinde birçok farklı faktörün aynı anda rol oynaması olarak yorumlanabilir.

Karman kanülü ve Pipelle gibi aspirasyon tekniği ile örneklemeye yapan cihazlar klasik dilatasyon ve küretaj (D&C) yöntemine kıyasla daha az komplikasyon oranına sahiptirler. Ayrıca tek kullanımlık aletler oldukları için sterilizasyon yükünü de ortadan kaldırmış olurlar. Endometriyal örneklemenin yeterliliği konusunda literatürde Karman kanül ve Pipelle ile ilgili yapılmış çalışmalarda; Karman kanül ile örneklenen olgularda yetersizlik oranı %2-24 arasında ve Pipelle ile yapılan örneklemelerde %2-28 olarak bildirilmiştir (95-97, 122-124). Ancak bu çalışmalar genelde anormal uterin kanaması olan tüm yaş gruplarındaki kadınlar üzerinde yapılmıştır. Pipelle ve Karman kanülün yeterli örneklemeye oranlarını postmenopozal hastalar için ortaya koyan ve kıyaslayan geniş kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda örneklemenin yeterlilik durumu açısından Karman kanül ve Pipelle kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Günümüze kadarki çalışmalar genellikle dilatasyon ve küretaj tekniğiyle aspirasyon tekniklerini kıyaslayan çalışmalardır (122,125,126). Aspirasyon cihazlarının kendi aralarında kıyaslandığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriyal örneklemenin yeterlilik durumu ile normal spontan vajinal doğum varlığı ve sayısı ile sigara kullanımı için ilişkiler anlamlı değildir ($p>0,05$). Literatürde nulliparitenin endometriyal örneklemenin yetersizliği ile ilişkisinin anlamlı bulunduğu çalışmalar mevcuttur (114). Örneklemeye yapılırken nullipar kadınların servikal kanallarından geçişin multipar kadınlara göre daha zor olduğu klinik tecrübelerle bilinmektedir. Bu durum; normal spontan vajinal doğumu olan hastalarda biyopsi işleminin daha kolay gerçekleşeceği ve daha fazla miktarda doku numunesi toplanabileceğini düşündürse de literatürde bu görüşü desteklemeyen veriler de mevcuttur (87, 88). Bu farklılıkların, sözü edilen çalışmalarda örneklemeye tekniklerinin farklı olmasından (D&C, Pipelle vs diğer aspirasyon teknikleri) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sigara kullanım durumunun örneklemeye yeterliliği üzerinde anlamlı derecede etkili olmadığını gösteren

çalışmada; endometriyal örnekleme yeterli olan hastaların %9.1'i sigara içerken yetersiz grupta bu oran %5.9 olarak bulunmuştur ($p=0.187$). Sigara için kadınlarda endometriyal kanser gelişme riskinin azaldığı bilinmektedir (127). Bu durumun nikotinin akciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında; sigara içen kadınlarda, sigara içmeyen kadınlara göre daha az östrojen maruziyeti olacağından, postmenopozal dönemde atrofi ve servikal osta stenoz gelişiminin hızlandığı düşünülebilir. Ancak güncel literatürde sigara kullanımı üzerine yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin saptandığı bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da ilişkinin anlamsız bulunmasının nedeni sigara içen hasta sayısının toplam hasta sayısı içerisindeki düşük oranı olabilir (67/500, %13,4).

Bizim araştırmamızın sonuçlarına göre; hastaların örnekleme durumu ile intrauterin sıvı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Örnekleme durumu yetersiz olanlarda intrauterin sıvı görülme oranı daha yüksektir (%24,3). Bu ilişki literatürde araştırıldığında geniş kapsamlı çalışmalara rastlanamamıştır. Postmenopozal dönemde, semptomu olmayan, yalnızca TVUS ile >3 mm endometriyal sıvı saptanan ve endometriyal örnekleme yapılan 31 hastalı bir çalışmada patoloji sonuçlarının %70,9'u tanı için yetersiz olarak değerlendirilmiştir (90). Bu durumun endometriyal atrofiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Uterusun antevert ya da retrovert pozisyonunda olması ile örnekleme durumu arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p>0,05$). Literatürde bu değişken üzerine yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

Örnekleme durumu yeterli olan hastalar ile yetersiz olan hastalar arasında örnekleme dokü hacmi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Örnekleme durumu yeterli olanlarda örnekleme dokü hacmi daha yüksek bulunmuştur (0,59). Toplanabilen dokü miktarının fazla olması, materyalin hem glandüler hem de stromal dokudan örnekler içermesi ihtimalini arttıracak için yetersiz örnekleme riskini azaltacaktır. Özellikle pıhtı ve kan dokusundan zengin numuneler gross bakıda hacmen bol görünebilseler de yeterince endometriyal dokü içermeyebilecekleri için operatörü yanıltabilir. Bu nedenle örnekleme işlemine son vermeden önce

endometriyum dokusunun yeterince örneklenebildiğinden emin olunmalı, gerekirse işlem birkaç biyopsi denemesinden sonra sonlandırılmalıdır.

Çalışmamızda; hastaların örneklenme durumu ile işlem öncesi misoprostol uygulaması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Histeroskopi işlemi yapılan premenopozal kadınları içeren ve servikal genişlemeye yardımcı olmak için prosedür öncesi misoprostol ile plaseboyu karşılaştıran 10 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde, prosedür öncesi misoprostol uygulaması servikal dilatasyon ihtiyacının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (71). Bazı veriler misoprostolün vajinal yolla uygulanmasının oral misoprostolden daha etkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu veriler sınırlıdır (72). Misoprostolün farklı dozlardaki etkinliği ile örnekleme yeterlilik durumunun ilişkisini irdeleyen kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmada endometriyal doku örneği yetersiz olan 173 kadından 37 tanesi (%21,3) işlem tekrarına tabi tutulmuştur. Bu patoloji sonuçları hastaların %37,8'inde benign ve %8,1'inde malign olarak yorumlanmıştır. Bu hastaların %51,5'ünün ikinci patolojik değerlendirmesi de yetersiz numune olarak yorumlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda da bu verileri destekleyecek şekilde; yetersiz endometriyal doku örneği olan kadınların yaklaşık %6-7'sinin daha sonra atipili endometriyal hiperplazi veya endometriyal kansere sahip olduğunun tespit edildiği gösterilmiştir (130). Bu bulgular, endometriyal örnekleme yetersiz olarak yorumlanan kadınlarda premalign ve malign endometriyal patolojilerin dışlanması sağlamak için daha fazla değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmadaki hastaların %65,4'ü örneklenme bakımından yeterlidir. Patoloji sonuçları incelendiğinde en yüksek gözlenen bulgular sırasıyla %34,9 ile endometriyal polip ve %33,0 ile endometriyum yüzel epitelidir. Literatürdeki çalışmalarda; postmenopozal dönemde endometriyal kalınlık artışı olan kadınların %18-20'sinde endometriyal polip varlığı bildirilmiştir (131). Postmenopozal kanamaların uterin sebeplerinin de %2-12'sini endometriyal polipler oluşturmaktadır (23). Bizim çalışmamızda endometriyal polip oranının literatüre göre yüksek olmasının, hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olmasından ve ilk değerlendirmeleri çevre ilçelerdeki devlet hastanelerinde yapıp endometriyumları kalın ölçülerek belli bir şüphe

üzerine tarafımıza yönlendirilen hastaların sayıca fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Uterus hacmi ve örnekleme yeterlilik durumu arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Mevcut veriler tarandığında; Xie ve ark. tarafından düşük uterin volüm ve 7 mm'nin altında endometriyum kalınlığı varlığının yetersiz endometriyal örnekleme için risk faktörü olarak belirlenmiş olduğu görülmektedir (132). Bu hususta daha fazla yorum yapılabilmesi için uterus boyutlarının örnekleme durumu üzerine etkisini araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Operatörün eğitim düzeyinin endometriyal örnekleme sonrası yetersiz doku oranını etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Yakın tarihli bir çalışma, hekim olmayan bir sağlayıcı tarafından yürütülen prosedürün, artan örnekleme başarısızlığı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (OR=9.15, %95 GA=2.49–33.69) (102). Ancak, bu ilişki diğer çalışmalar tarafından yeniden doğrulanmamıştır (114,132). Bizim çalışmamızda biyopsi işlemi farklı tecrübe düzeylerindeki operatörler tarafından gerçekleştirilmiş olup bu farklılık analiz edilmemiştir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak sayılabilir. Endometriyal örnekleme yöntemlerinin öğrenme eğrisinin ortaya konması ve tecrübe düzeyinin örnekleme yeterliliği üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için, hasta grupları mümkün olduğunda homojen tutularak operatörün tecrübe düzeyine odaklanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından bazıları hastaların VKİ, eşlik eden sistemik hastalıklar gibi endometriyum kanseri gelişiminde risk faktörü olan verilerine ve uterus boyutları gibi ultrason bilgilerine ulaşamamış olmasıdır. Ayrıca yetersiz endometriyal örnekleme olan hastaların tamamının takipleri yapılamamıştır. Bir diğer kısıtlılık da endometriyal örnekleme farklı tecrübe düzeyindeki operatörler tarafından uygulanmış olması ve bu konuda standardizasyon yapılamamış olmasıdır.

5.3 SONUÇ

Endometriyal örnekleme jinekologların en sık uyguladığı prosedürlerin başında gelmektedir. Literatürde endometriyal örnekleme tekniklerinin genellikle endometriyal hastalıkları saptamadaki başarı oranları, sensitivite ve spesifiteleri üzerine çalışmalar mevcuttur. Ancak yetersiz ve diyagnostik olmayan endometriyal örnekleme ve bununla ilişkili faktörlere odaklanan daha az çalışma mevcuttur. Yetersiz endometriyal örnekleme klinik pratikte postmenopozal hastalarda sık karşılaşılan ve çoğu zaman yönetimi hususunda hekimleri zorlayan bir durumdur. Postmenopozal hastalarda ileri yaş ve menopoz süresi yetersiz endometriyal örneklemedeki en büyük risk faktörleridir. Ayrıca atrofik endometriyumları ve intrakaviter sıvı nedeniyle örnekleme yapılan vakalarda, patolojik inceleme için yeteri kadar numuneyi alabilmek çoğu zaman zor olmaktadır. Endometriyal kalınlık nedeniyle örnekleme yapılan hastalardaki başarı oranı ince endometriyuma sahip postmenopozal kanamalı hastalardan belirgin olarak daha yüksektir. İşlem esnasında tercih edilen aspirasyon cihazları arasında örnekleme yeterliliği konusunda önemli bir fark bulunmasa da işlem öncesinde hastaya uygulanacak oral veya vajinal misoprostol tedavisi örnekleme yeterliliğini artıracaktır.

Kaynaklar

1. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;24(7):736–41.
2. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1210.
3. Telner DE, Jakubovicz D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician*. 2007 Jan;53(1):58–64.
4. Jones HW, Rock JA, editors. *Te Linde's operative gynecology*. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 1388 p.
5. Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone - Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>
6. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005 Aug;19(4):545–61.
7. Ferenczy A. Anatomy and Histology of the Uterine Corpus. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 1987 [cited 2022 Nov 6]. p. 257–91. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-1942-0_9
8. Menstruation and Amenorrhoea - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780702085130000047?scrollTo=%23h10000516>

9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, editors. Robbins basic pathology. Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 935 p.
10. Evaluation of the Cyclic Endometrium and Benign Endometrial Disorders - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323447324000169?scrollTo=%23hl0002049>
11. Rogers P. Structure and function of endometrial blood vessels. Human Reproduction Update. 1996 Jan 1;2(1):57–62.
12. Female Reproductive System - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Nov 22]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323694643000183?scrollTo=%23hl0000438>
13. Fox H, Buckley CH. Endometrium: Functional Disturbances. In: Atlas of Gynaecological Pathology [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1983 [cited 2022 Nov 6]. p. 55–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-94-015-7312-2_11
14. The Female Genital Tract - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323531139000224?scrollTo=%23hl0001723>
15. Fleischer AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. Ultrasound in Medicine & Biology. 1986 Apr;12(4):271–7.
16. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4225–30.
17. Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www-clinicalkey-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323555968000176?scrollTo=%23hl0003217>

18. Stanley J Robboy. Robbys Pathology Of The Female Reproductive Tract. 2nd Edition. India: Elsevier; 2009. 1104 p.
19. Creinin MD. Evaluation of postmenopausal bleeding. Am J Obstet Gynecol. 1998 Apr;178(4):868–70.
20. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, Pickar JH, Komm BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. Menopause. 2014 Aug;21(8):899–908.
21. Astrup K, Olivarius N de F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Feb;83(2):203–7.
22. Approach to the patient with postmenopausal uterine bleeding - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Nov 24]. Available from: https://www-uptodate-com.lproxy.yeditepe.edu.tr/contents/approach-to-the-patient-with-postmenopausal-uterine-bleeding?search=postmenopozal%20bleeding&source=search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=default&display_rank=1
23. Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent Postmenopausal Bleeding: a Prospective Cohort Study. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2014 Sep;21(5):799–803.
24. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
25. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. Maturitas. 2003 May 30;45(1):1–14.
26. Menopause & Postmenopause | CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=206968293&bookid=2559&jumpsectionID=206968469&Resultclick=2>
27. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. Arch Gynecol Obstet. 2010 Mar;281(3):479–83.

28. Lécure F, Metzger U, Scarabin C, Le Frère Belda MA, Olschwang S, Laurent Puig P. Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer*. 2007;6(3):295–9.
29. Kalin A, Merideth MA, Regier DS, Blumenthal GM, Dennis PA, Stratton P. Management of reproductive health in Cowden syndrome complicated by endometrial polyps and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb;121(2 Pt 2 Suppl 1):461–4.
30. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1197–205.
31. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027096/>
32. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009 May;63(1):39–44.
33. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec;41(12):1789–800.
34. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15;56(2):403–12.
35. Management of Endometrial Hyperplasia (Green-top Guideline No. 67) | RCOG [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/>

36. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1102–8.
37. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. 2000 Mar;76(3):287–90.
38. Baak JPA. EIN and WHO94. *Journal of Clinical Pathology*. 2005 Jan 1;58(1):1–6.
39. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Mar 16;75(02):135–6.
40. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *JCO*. 2010 Feb 10;28(5):788–92.
41. Levine D, Gupta SC, Kwan C, Brook A, Jorgensen EM, Kappler A, et al. The Sonographic Appearance of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *J Ultrasound Med*. 2022 Jul;41(7):1723–37.
42. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e124–9.
43. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
44. Berek JS, editor. *Berek & Novak's gynecology*. 16th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 1 p.
45. Street W. *Cancer Facts & Figures 2018*. 1930;76.

46. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1851–6.
47. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of Progesterone in Endometrial Cancer. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan;28(1):81–90.
48. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2607–18.
49. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Nov;167(5):1317–25.
50. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*. 2001 Apr 6;84(7):975–81.
51. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Aug 21;88(16):1127–35.
52. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD000402.
53. Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, Vittinghoff E, Hanes V, Cauley JA, et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3791–7.
54. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L, Demers L, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause*. 2002;9(3):179–87.
55. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):855–66.

56. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987 Jan;45(1 Suppl):277–82.
57. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8637031/>
58. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000 Feb;11(2):185–92.
59. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(4):431–8.
60. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 2004 Feb 10;108(4):613–9.
61. Gupta S, Provenzale D, Llor X, Halverson AL, Grady W, Chung DC, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Sep 1;17(9):1032–41.
62. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet.* 2011 Aug;48(8):505–12.
63. Guan X, Wei R, Yang R, Lu Z, Liu E, Zhao Z, et al. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1):e2031661.
64. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003 May 10;104(6):669–76.
65. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 1998 Aug 1;148(3):234–40.

66. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Aug 28;56(9):1413–25.
67. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–6.
68. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):45–60.
69. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1273–85.
70. Bergstrom J, Aloisi A, Armbruster S, Yen TT, Casarin J, Leitao MM, et al. Minimally invasive hysterectomy surgery rates for endometrial cancer performed at National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Centers. *Gynecol Oncol*. 2018 Mar;148(3):480–4.
71. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):38–43.
72. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Dec;127(3):525–31.
73. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1506–19.

74. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017 Mar 1;18(3):384–92.
75. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Jan;92(1):10–4.
76. Piver MS, Barlow JJ, Lurain JR, Blumenson LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 1980 Jan 15;45(2):268–72.
77. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):364–7.
78. Slavik M, Petty WM, Blessing JA, Creasman WT, Homesley HD. Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep*. 1984 May;68(5):809–11.
79. Fleming GF. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 10;25(20):2983–90.
80. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2012 Jun;125(3):771.
81. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of pelvic ultrasound examinations. *J Ultrasound Med*. 2010 Jan;29(1):166–72.

82. M. Breitkopf D, L. Hardy S, J. Mucowski S, G. Law M, R. Snyder R. Sonohysterographic measurement of endometrial thickness. Clin Obstet Gynecol Reprod Med. 2015;1(1):12–5.
83. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1510–7.
84. Kurjak A, Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. Fertil Steril. 1995 Sep;64(3):532–7.
85. Warming L, Ravn P, Skouby S, Christiansen C. Measurement precision and normal range of endometrial thickness in a postmenopausal population by transvaginal ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Nov;20(5):492–5.
86. Breijer MC, Peeters J a. H, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RHM, Mol BWJ, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Dec;40(6):621–9.
87. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding: Endometrial thickness and cancer risk. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 Oct;24(5):558–65.
88. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. Maturitas. 2006 Nov 20;55(4):334–7.
89. Pardo J, Kaplan B, Nitke S, Ovadia J, Segal J, Neri A. Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994 May 1;4(3):224–6.
90. Zalel Y, Tepper R, Cohen I, Goldberger S, Beyth Y. Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women. J Ultrasound Med. 1996 Jul;15(7):513–5.

91. Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, Connors AF, Finnerty JJ. The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):858–60.
92. Krامل E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Jul;80(7):616–22.
93. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1160–75.
94. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780419/>
95. Cooper DB, Menefee GW. Dilation and Curettage [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568791/>
96. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol.* 2018 Jun;131(6):e172–89.
97. Trolice MP, Fishburne C, McGrady S. Anesthetic efficacy of intrauterine lidocaine for endometrial biopsy: a randomized double-masked trial. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):345–7.
98. 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 Oct;24(5):558–65.
99. Hefler L, Lemach A, Seebacher V, Polterauer S, Tempfer C, Reinthaller A. The intraoperative complication rate of nonobstetric dilation and curettage. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1268–71.

100. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995 Sep;22(3):491–505.
101. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 2):884–90.
102. Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol.* 2005 Jan;25(1):32–4.
103. Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Sep;79(9):793–5.
104. Moberger B, Nilsson S, Palmstierna S, Redvall L, Sternby N. A multicenter study comparing two endometrial sampling devices--Medscand Endorette and Pipelle de Cornier. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Aug;77(7):764–9.
105. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed Pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999 Feb;39(1):115–8.
106. Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, Rovira EZ. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial Pipelle and Vabra aspirator. *J Reprod Med.* 1988 May;33(5):427–31.
107. Suarez RA, Grimes DA, Majmudar B, Benigno BB. Diagnostic endometrial aspiration with the Karman cannula. *J Reprod Med.* 1983 Jan;28(1):41–4.
108. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):954–6.
109. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the female pelvis through the life cycle. *Radiographics.* 2012 Oct;32(6):1575–97.
110. Shao AT. *Marketing research: an aid to decision making.* 2nd ed. Cincinnati, Ohio: South-Western/Thomson Learning; 2002. 610 p.

111. Cancer registration statistics, England - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/2017>
112. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1141–9.
113. Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):799–816.
114. Visser NCM, Breijer MC, Herman MC, Bekkers RLM, Veersema S, Opmeer BC, et al. Factors attributing to the failure of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jul;n/a-n/a.
115. Beksaç MS, Kişnişci HA, Cakar AN, Beksaç M. The endocrinological evaluation of bilateral and unilateral oophorectomy in premenopausal women. *Int J Fertil*. 1983;28(4):219–24.
116. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BWJ, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 Feb;197:147–55.
117. Ateş S, Gökmen Karasu AF, Çalı H, Soyman Z, Uysal Ö. Factors Associated with Insufficient Endometrial Sampling in Postmenopausal Women. *Haseki*. 2020 Jan 1;58(1):65–71.
118. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG:An international journal of O&G*. 2000 Oct;107(10):1312–4.

119. Kandil D, Yang X, Stockl T, Liu Y. Clinical Outcomes of Patients With Insufficient Sample From Endometrial Biopsy or Curettage: International Journal of Gynecological Pathology. 2014 Sep;33(5):500–6.
120. Adambekov S, Goughnour SL, Mansuria S, Donnellan N, Elishaev E, Villanueva HJ, et al. Patient and provider factors associated with endometrial Pipelle sampling failure. Gynecologic Oncology. 2017 Feb;144(2):324–8.
121. Aue-aungkul A, Kleebkaow P, Kietpeerakool C. Incidence and risk factors for insufficient endometrial tissue from endometrial sampling. Int J Womens Health. 2018 Aug 15;10:453–7.
122. Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, Sultana S, et al. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014 Jun;26(2):145–8.
123. Gupta M, Gupta P, Yadav P. A Randomized Comparative Study to Compare Karman's Cannula and Pipelle Biopsy for Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding. J Midlife Health. 2022 Mar;13(1):67–73.
124. Zutshi V, Gupta M, Kaur P, Malik A, Zaheer S, Gambhir P. Office endometrial sampling: a comparison between Endosampler and Karman cannula number 4. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2018 Oct 1;7(10):3965–9.
125. Gupta M, Gupta P, Yadav P. A Randomized Comparative Study to Compare Karman's Cannula and Pipelle Biopsy for Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding. undefined [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 15]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Randomized-Comparative-Study-to-Compare-Karman%27s-Gupta-Gupta/d6120a0de56822c16496d5e242fa68b3056d0950>
126. Rachamallu L, Bhavani V, Byna P. Histological correlation of pipelle endometrial sampling with dilatation and curettage in abnormal uterine bleeding. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2015 Sep 1;4(5):1324–30.

127. Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR, English DR, Kiviat N. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the association. *Maturitas*. 1980 Oct;2(3):185–90.
128. Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004 Jun;30(3):221–5.
129. Aronsson A, Helström L, Gemzell-Danielsson K. Sublingual compared with oral misoprostol for cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized comparison. *Contraception*. 2004 Feb;69(2):165–9.
130. van Doorn HC, Opmeer BC, Burger CW, Duk MJ, Kooi GS, Mol BWJ, et al. Inadequate office endometrial sample requires further evaluation in women with postmenopausal bleeding and abnormal ultrasound results. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Nov;99(2):100–4.
131. Budak MŞ, Şentürk MB, Akgöl S, Obut M, Tahaoğlu AE, Toğrul C, et al. Evaluation of the Relationship Between Histopathological Tissue Diagnosis and Endometrial Thickness in Cases with Postmenopausal Bleeding. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2015 Aug 30;21(2):81–5.
132. Xie B, Qian C, Yang B, Ning C, Yao X, Du Y, et al. Risk Factors for Unsuccessful Office-Based Endometrial Biopsy: A Comparative Study of Office-Based Endometrial Biopsy (Pipelle) and Diagnostic Dilation and Curettage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Jun;25(4):724–9.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

NU: Etik Kurulu Kararı Tarih: 30.03.2022

RAŞTIRMANIN AÇIK ADI Postmenopozal Hastalarda Yetersiz Endometrial Örneklemeye İlişkili Faktörler

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 30.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Postmenopozal Hastalarda Yetersiz Endometrial Örneklemeye İlişkili Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm Dr Canan Satır Özel – Dr Eda Güner Özen- Prof Dr Abdulkadir Turgut																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi																
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI																	
	DESTEKLEYİCİ																	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)																	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ																	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐	FAZ 3	☐	FAZ 4	☐	Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik çalışması	☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☐	Retrospektif
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐														
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili														
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐												
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐												
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐												
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama																
	SİGORTA	☐																
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐																
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐																
	İLAN	☐																
	YILLIK BİLDİRİM	☐																
	SONUÇ RAPORU	☐																
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐																	
KARAR BİLGİLERİ	İKarar No: 2022/0187	Tarih: 30.03.2022																
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.																	