

**TC.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPÖZAL KANAMASI OLAN HASTALARDA ETİYOLOJİK
NEDENLERİN SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÜMİT YASEMİN SERT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUNCAY NAS**

**ANKARA
HAZİRAN 2016**

**TC.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPUZAL KANAMASI OLAN HASTALARDA ETİYOLOJİK
NEDENLERİN SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ÜMİT YASEMİN SERT**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUNCAY NAS**

**ANKARA
HAZİRAN 2016**

KABUL ONAY



KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
D&C	Dilatasyon ve küretaj
TVS	Transvajinal ultrasonografi
Sonohisterografi	Saline infüzyon sonografisi
BT – MRİ	Bilgisayarlı tomografi- manyetik rezonans görüntüleme
VKİ	Vücut kitle indeksi
HRT	Hormon replasman tedavisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EİN	Endometrial intraepitelyal neoplazi
EK	Endometrium kanseri
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SHBG	Sex Hormon Binding Globulin
GOG	Gynecologic Oncology Group
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörü
RIA	Rahim içi araç
AKŞ	Açlık kan şekeri
DM	Diyabetes mellitus
HT	Hipertansiyon
OKS	Oral kontraseptif
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	WHI Memory Study
TSH	Tiroid stimulan hormon

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL ONAY.....	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
GRAFİKLER.....	v
TABLolar.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Postmenopozal Kanamalarda Uterus Kaynaklı Nedenlerin İncelenmesi.....	6
2.1.1. Endometrial Atrofi	6
2.1.2. Hormon Etkisinde Endometrium.....	7
2.1.3. Endometrial Polipler.....	8
2.1.4. Endometrial Hiperplazi	9
2.1.5. Endometrium Kanseri.....	12
2.2. Postmenopozal Kanamalı Hastalarda Tanısal Yaklaşım.....	14
2.2.1. Hikaye	14
2.2.2. Fizik Muayene	17
2.2.3. Sitolojik değerlendirme	17
2.2.4. Histolojik değerlendirme	18
2.2.5. Ultrasonografi.....	19
2.2.6. Doppler ultrasonografi	20
2.2.7. Saline infüzyon sonografisi (Sonohisterografi).....	21
2.2.8. Bilgisayarlı tomografi- Manyetik rezonans görüntüleme	21
2.2.9. Histeroskopi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR.....	48

8. ÖZET	66
9. SUMMARY	67
10. EKLER	68
11. ÖZGEÇMİŞ	60



GRAFİKLER

Şekil 1.	Benign ve premalign+malign grupların ortalama endometrial kalınlıkları	27
Şekil 2.	Grupların OKS, RİA ve tamoksifen kullanımı açısından karşılaştırılması	29



TABLÖLER

Tablo 1.	Postmenopozal dönemde olası vaginal kanama nedenleri	5
Tablo 2.	Postmenopozal uterus kanaması sebepleri	6
Tablo 3.	Dünya Sağlık Örgütü'nün endometrial hiperplazi sınıflandırması	10
Tablo 4.	Endometrial hiperplazi sınıflama sistemleri	10
Tablo 5.	Endometrium kanserinde başlıca risk faktörleri	13
Tablo 6.	Olguların tanıları açısından sıklık dağılımları	25
Tablo 7.	Tanı gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri	26
Tablo 8.	Tanılara göre olguların endometrium kalınlıklarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler	27
Tablo 9.	Tanı gruplarına göre olguların eşlik eden hastalık, açlık kan şekeri düzeyi ve sigara öyküsü yönünden dağılımları	28
Tablo 10.	Tanı gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları	28
Tablo 11.	Tanılara göre belirli endometrial kalınlık aralıklarındaki olgu sayıları ve sıklıkları	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz overlerin fonksiyonlarının kaybı nedeniyle menstruasyonun kesilmesidir ve yaşlanma sürecine ait doğal bir olaydır. Postmenopozal dönem, menopoz sonrası ovaryen sessizlik dönemidir. Postmenopozal kanama ise menstrüel periyodların bir yıl süreyle kesilmesinden sonra görülen vajinal kanama şikayetidir [1].

Kadın yaşam süresi göz önüne alındığında ortalama kadın yaşamının üçte birinden fazlasını postmenopozal dönem oluşturmaktadır. Günümüzde ortalama yaşam süresi de arttığından kadınların menopoz ve sonrası dönemdeki sorunları ve şikayetleri de artmaktadır [2]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki ortalama menopoz yaşı 51 olarak belirlenmiştir [3, 4]. Ülkemizde Türk Menopoz ve Osteoporoz Derneğinin son açıklamasına göre bu yaş ortalama 49'dur.

Postmenopozal kanama tüm postmenopozal kadınların %0.5-1'inde görülen bir şikayettir. Poliklinik başvurularının %5'ini oluşturan postmenopozal kanama, endometrium kanserinin ilk belirtisi olabileceğinden oldukça önemlidir [5].

Menopoz sonrası kanama en sık endometrial polip, dışarıdan hormon kullanımı, hiperplazi ve atrofik endometrium nedeniyle olmakla birlikte hastaların %10'unda endometrial karsinomun ilk bulgusudur [4]. Bundan dolayı postmenopozal kanamada endometrial kanserin dışlanması şarttır. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda literatürde % 3,7 ile % 17,9 arasında endometrial karsinom insidansı bildirilmiştir [6, 7]. Postmenopozal kanamanın diğer olası sebepleri arasında ise servisit, atrofik vajinit, vulva, vajen ve serviks kanserleri ile

uterus sarkomları sayılabilir [8]. Postmenopozal kanama nadiren over kanserinin de bir belirtisi olabilir [1].

İlk defa 1843 yılında Recaimer tarafından tanımlanan dilatasyon ve küretaj (D&C) işlemi postmenopozal kanama tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu işlem endometrial doku örneklerinin alınarak histolojik tanının belirlenmesine olanak sağlar. Düşük oranda morbidite ve mortalitesi vardır [9]. D&C'nin dezavantajları invaziv bir işlem olması, enfeksiyon, kanama, uterin perforasyon olasılığı ve genel anestezi ihtiyacıdır. Bundan dolayı uygun koşullarda ve yetkin, deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır. Geçmişten günümüze endometriuma ait premalign, malign ve diğer patolojilerin erken tanısına olanak sağlayan, duyarlılığı yüksek, daha az invaziv, daha ekonomik ve daha kolay uygulanabilir bir tanı yöntemi arayışı süregelmiştir [10-14]. 1970'lerde anestezi gerektirmeyen, muayene odası şartlarında endometrial örnek alınmasına izin veren vakum küretaj aletleri geliştirilmiştir. Bunlardan en popüler olanı vabra aspiratörüdür. Daha sonra vakum oluşturmak için kendi pistonları olan daha ucuz, daha az ağırlı plastik kanüller popüler olmuştur. Bunlardan pipelle, vabra ile karşılaştırıldığında etkinliği benzer ve hasta memnuniyeti bakımından daha iyi olarak bulunmuştur [15].

Son yıllarda birçok çalışma transvajinal ultrasonografi (TVS) ile ölçülen endometrial kalınlık ile endometrial patolojiler arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur [16]. Yapılan bir çalışmada endometrial kalınlık için sınır değeri 5 mm kabul edildiğinde TVS'nin sensitivite, spesivite ve endometrial patolojiyi saptama oranı sırasıyla %99, %89 ve %96 olarak saptanmıştır [17]. Benzer çalışmalarda

endometrial kalınlık için sınır değer değişkenlik göstermekle birlikte, toplamda 85 çalışmanın incelendiği, geniş kapsamlı bir derlemede, endometrial kalınlığı <5 mm olan olguların dilatasyon ve küretaj gibi invaziv yöntemlere yönelmeden ultrasonografi ile takip edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır [18].

Biz bu çalışmada, postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastalarda altta yatan nedenleri ve sıklıklarını ve bunlara ek olarak yaş, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), postmenopozal süre, diyabet, hipertansiyon, hormon replasman tedavisi (HRT), tamoksifen, sigara, alkol kullanımı ve endometrial kalınlık gibi çeşitli risk faktörlerinin histopatolojik bulgularla olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Postmenopozal kanama, menstrüel periyodların 12 ay süreyle kesilmesinden sonra görülen genital kanama şikayetidir. Postmenopozal kanama her yıl postmenopozal kadınların %0.5-1'ini etkilemektedir [5]. Jinekoloji polikliniğine müracaatların %5'i postmenopozal kanama şikayetiyledir [19]. Toplumda postmenopozal dönemdeki kadınların sayısının giderek artması ve sistemik hormon replasman tedavisinin yararları birlikte düşünüldüğünde gelecekte daha fazla sayıda kadının postmenopozal kanama nedeni ile başvuracağı görüşü baskın durumdadır [20]. Postmenopozal dönemde endometriumun atrofik olması beklenir ve bu dönemde oluşan her türlü uterin kanama anormal olarak kabul edilmeli ve altta yatan nedeni araştırılmalıdır [1, 20].

Postmenopozal kanama nedenleri çok çeşitlidir ve daima dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir (**Tablo 1**). Postmenopozal kanamada ayırıcı tanı için ayrıntılı bir anamnez alınmalı, fizik muayene ve sonrasında gerekli inceleme ve tetkikler yapılmalıdır. Postmenopozal kanama çok az ve kısa süreli olsa bile altta yatan neden araştırılmalıdır [8, 21]. Postmenopozal kanamanın altta yatan genital ve genital olmayan nedenlerden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurularak, pelvik muayeneye ek olarak tam bir sistemik muayene de yapılmalıdır [21].

Genital bölgede saptanan anormal kanama uterin kaynaklı olabileceği gibi alt (vulva, perianal bölge, vajina ve serviks) veya üst genital sistemi (fallop tüpleri ve overler) içine alan birçok anatomik bölgeden kaynaklanabilir. Ek olarak kanamanın kaynağı üretra, mesane ve barsak gibi jinekolojik olmayan bir bölge de olabilir. Uterus dışı genital sebepler arasında ise atrofik vajinit, servisit, servikal

polipler ile vulva, vajen, serviks ve overlere ait tümörler sayılabilir. Özellikle yaşlı hastalarda üretra veya rektumdan kaynaklanan kanama da vajinal kanama olarak algılanabilir. Genital yollar dışındaki alanlar, anamnez, muayene ve idrarda ve gaitada kan araştırma testlerini de içeren tetkikler ile değerlendirilir [22]. HRT alan kadınlarda intrauterin bir patoloji olmaksızın kanama görülmesi sık rastlanılan bir problemdir. Bu hastalarda stabil olmayan atrofik endometriumdan olan kanamaların yanında tedaviye uyum problemleri, değişken gastrointestinal absorpsiyon, ilaç etkileşimi ve koagülasyon defektleri de kanama sebepleri arasında sayılabilir [23].

Tablo 1. Postmenopozal Dönemde Olası Vajinal Kanama Nedenleri

Sistemik nedenler

Östrojen, östrojen/ progesteron kullanımı
Koagülasyon bozuklukları (Trombositopeni, lösemi..)
Karaciğer hastalıkları
Hipotiroidi

Uterin kaynaklı nedenler

Endometrial kanser
Endometrial hiperplazi
Endometrit
Submüköz leiomyom
Endometrial polip

Serviks kaynaklı nedenler

Servikal kanser
Servikal eversiyon
Servisit
Kondilom
Servikal polip

Vajinal nedenler

Adenosis
Atrofik değişimler
Vajinal karsinom
Yabancı cisim (kondom, pessier, tampon)
Vajinal enfeksiyonlar
Laserasyonlar (koital, travma)

Vulvar veya ekstrasjenital nedenler

Vulvar atrofi
Neoplazi/ varis/ travma/ kondilom

([24] no'lu referanstan alıntılanmıştır.)

Menopoz sonrası meydana gelen kanamalarda etyolojik neden olarak ekzojen östrojenlerin kullanımı farklı kaynaklarda %30'a varan sıklıkta gösterilmekle birlikte, altta yatan bir malignensi olasılığı %10-15 arasında değişmektedir [25]. Literatürde postmenopozal kanama nedenlerinin sıklığı **Tablo 2'**de sunulmuştur.

Tablo 2. Postmenopozal uterin kanama sebepleri

ETYOLOJİ	SIKLIK (%)
Endometrial atrofi	%60-80
Östrojen replasman tedavisi	%15-25
Endometrial polipler	%2-12
Endometrial hiperplazi	%5-10
Endometrial kanser	%10

[26-28] no'lu kaynaklardan alıntılanmıştır)

2.1. Postmenopozal Kanamalarda Uterus Kaynaklı Nedenlerin İncelenmesi

2.1.1. Endometrial Atrofi

Endometrial atrofi menopoz ile birlikte östrojenik etkinin ortadan kalkması ve endometriumun incelmesidir. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda en yaygın olarak saptanan endometrial patoloji sonucudur ve kanamaların %60-80'inden sorumludur [25]. Reprodüktif dönemde endometrium iki tabaka şeklinde görülür: 1. Bazalis tabakası; 2. Fonksiyonalis tabakası. Ovarian hormonların etkisi altında sürekli dinamik değişimler içerisinde olan fonksiyonalis tabakası menopozla beraber aktivitesini kaybetmekte ve bazalis tabakası açıkta kalmaktadır. Normal atrofik endometriumu sahip, dışarıdan östrojen kullanmayan postmenopozal kanamalı hastalarda kanamanın sebebi tam olarak anlaşılamamıştır [29]. Muhtemelen süperfisiyel peteşiyel kanamalar, ince stromal

doku ve fragil vasküler yapılardan kaynaklanan mukozal ülserasyonlarla ilişkilidir [29]. Kronik endometrit, endometrial kist rüptürü ve glandüler distansiyona bağlı venöz rüptür gibi sebepler de öne sürülmüştür [29].

2.1.2. Egzojen östrojen kullanımı

Postmenopozal dönemde kadınları östrojen yetmezliğinin olumsuz belirtileri olan vajinal kuruluk, sıcak basmaları, osteoporoz, artmış kardiovasküler hastalık riski gibi birçok problem beklemektedir. Östrojen yetmezliği östrojen replasmanı ile tedavi edilebilir olmasına rağmen HRT'nin olası riskleri nedeniyle, postmenopozal kadınların %20'den azı östrojen kullanmaktadır [30]. HRT kullanımı ile birlikte sekretuar veya proliferatif hormonal etki altında kalmış bir endometrium görülebilir. Bunun yanında endojen olarak artmış östrojen uyarımı da benzer etkilere neden olur. Östrojen salgılayan overin granuloza hücreli tümörü de endometrium üzerinde hormonal etki göstererek postmenopozal kanamaya neden olabilir. Epitelyal over kanserlerinin %10'unda da postmenopozal kanama erken bir belirti olarak karşımıza çıkabilir [20, 31-33].

2.1.3. Endometrial Polipler

Polipler endometriumdan kaynaklanan ve bir pedikül ile endometriuma bağlı çeşitli büyüklüklerde tek veya multipl tümoral oluşumlardır. Nadiren servikse ve hatta vajinaya kadar uzanabilmektedirler. Endometrial poliplerin postmenopozal kanamaların %2-12'sinden sorumlu olduğu rapor edilmiştir [34]. Mikroskopisi endometriuma benzer olarak siklusun herhangi bir fazını

gösterebilir. Endometrial poliplerin histogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak poliplerin östrojen duyarlı oldukları ve diğer östrojen duyarlı patolojilerle, yani hiperplazi ve endometrium kanseri ile birliktelik gösterebildikleri bilinmektedir. Olguların büyük bir bölümünde eşlik eden hiperplazi saptanması da bu sebeptir [35].

Benign endometrial poliplerin özellikle 50 yaş sonrası insidansı belirgin olarak artar. Tamoksifen kullanan hastalarda da sıkça karşılaşılr. Endometrial polipler çoğunlukla asemptomatikler ve de rutin ultrasonografi kontrollerinde fark edilirler. En sık bulguları ise metroraji şeklinde anormal uterin kanamadır [36].

Endometrial poliplerin malignite potansiyelleri tartışma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda endometrial poliplerde malignite riski %0-4.8 arasında, eşlik eden hiperplazi saptanma oranı ise %3-11 arasında bildirilmiştir [36-41].

Asemptomatik kişilerde endometrial polip veya endometrial kanser gibi uterin patolojilerin teşhisi için USG, histeroskopi ve probe küretaj gibi rutin tarama programları önerilmemektedir. Ancak bazı yazarlar yüksek risk taşıyan kişilerde endometrial tarama yapılmasını önermektedir. Bunlar tamoksifen veya östrojen replasman tedavisi alan, diyabetik, obez menopozal kadınlar ile ailesinde herediter non-poliposis kolon kanseri olan kadınlar gibi genetik olarak endometrial kanser yatkınlığı olan kişilerdir [42-44].

Benign endometrial polipleri malign veya malignite potansiyeli yüksek olan poliplerden ayırt edebilen, girişimsel olmayan yöntemlerin bulunması ile cerrahi müdahale sayısı azalabilir. Bu konuda genel görüş saptanmış olan bütün

poliplerin cerrahi olarak çıkartılıp, patolojik incelemeye tabi tutulması yönündedir [36].

2.1.4. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi karşılanamayan östrojen stimülasyonuna bağlı olarak endometriumun glandüler epitel ve stromasında mimari ve hücreyel değişikliklerle seyreden ve ilerleyen dönemlerde malign dejenerasyona uğrayabilen bir hastalık grubudur. Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar. Hiperplaziden progesteronla dengelenmemiş östrojen aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. Östrojen endometrium glandüler epitelinde aşırı proliferasyona neden olur. Hiperplazi oluşmasında karşılanamayan östrojene ek olarak ileri sürülen diğer bir faktör de endometriumun östrojenlere duyarlılığının artmış olmasıdır [35]. Endometriumdaki hiperplazinin son basamağı hücrelerde atipik gelişmelerin başlamasıdır. Atipi bazal membranı geçtiği zaman ise endometrium kanserinden bahsedilir [35].

Endometrial hiperplaziler için genelde kabul edilen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflama sistemi olup (**Tablo 3**) klinik sonuç ve morfolojik yapı korele edilerek endometrial hiperplazi sınıflandırılmıştır [45].

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü'nün endometrial hiperplazi sınıflandırması

TANIM	MİMARİ (Histolojik değişiklik)	HÜCRESEL (Sitolojik değişiklik)	KANSERE PROGRESYON (%)
Basit atipisiz hiperplazi	Düşük gland/stroma	Değişken mitoz	%0.7-1.5
Basit atipili hiperplazi		Gland/stroma artışı	%3-8
Kompleks atipisiz hiperplazi	sırt sırta gland artışı		%3-9
Kompleks atipili hiperplazi		gland/stroma:2/1 Kompleks glandlar	%20-30

([45] no'lu kaynaktan alıntılanmıştır)

Endometrial hiperplaziler için son yıllarda kabul gören diğer sınıflama sistemi de endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sistemidir. Yapılan çalışmalarda EİN sisteminin kansere progresyon açısından daha iyi bir prediktör olduğu gözlenmiştir [46].

Tablo 4. Endometrial hiperplazi sınıflama sistemleri

WHO 1994 SINIFLAMASI	EİN	AVRUPA	WHO MODİFİYE
Basit atipisiz hiperplazi	Endometrial hiperplazi	Hiperplazi	Atipisiz hiperplazi
Kompleks atipisiz hiperplazi	Endometrial hiperplazi	Hiperplazi	Atipisiz hiperplazi
Basit atipili hiperplazi	EİN	Endometrial neoplazi	Atipili hiperplazi
Kompleks atipili hiperplazi	EİN	Endometrial neoplazi	Borderline
Adenokarsinom		Adenokarsinom	Adenokarsinom

([47] no'lu kaynaktan alıntılanmıştır.)

Endometrial hiperplazi için kabul edilen risk faktörleri östrojen tedavisi, tamoksifen tedavisi gibi eksojen; obezite, anovulasyon ve östrojen üreten tümörler gibi endojen östrojen stimulasyonuna neden olan durumlardır [47]. Endometrial hiperplazi çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülse de, karşılanmamış östrojen tedavisi alan her kadın endometrial hiperplazi gelişimi için artmış risk altındadır [48].

Endometrial hiperplazi çoğu zaman hiçbir semptom vermez ve bu nedenle bir çok hasta teşhis edilemez. Ancak en sık görülen semptom anormal premenopozal veya postmenopozal kanamadır [47]. Özellikle postmenopozal dönemde olan hastalardan mutlaka endometrial biyopsi alınarak endometrium hakkında bilgi edinilmelidir [35].

Öncesinde endometrial küretaj yapılmış ve atipili hiperplazi tanısı almış hastaların histerektomi materyalleri incelendiğinde malignite saptanma ihtimali literatürde %25-40 arasında değişmekte ve %80-95 'lik bir kısmı erken evrede saptanmaktadır [49]. Bu nedenle hiperplazi tanısı almış olgularda cerrahi sırasında ileri evre kanser saptanma ihtimalinin tahmin edilenden daha yüksek olduğu [50] ve malignite potansiyeli göz önünde bulundurularak intraoperatif frozen-section yapılmasının uygun olacağı vurgulanmaktadır [51].

2.1.5. Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri (EK) kadın genital sisteminin en sık rastlanan kanseridir. EK'nin %70'i postmenopozal, %25'i ise premenopozal dönemde görülür. Genellikle 50-65 yaşları arasında görülmesine rağmen, ortalama görülme

yaşı 60'dır. %95'i ise 40 yaşın üstünde görülür [33]. Hormon replasman tedavilerinin kullanımındaki artış, obezitenin artışı gibi pek çok faktöre bağlı olarak son yıllarda gençlerde daha sık EK bildirilmektedir Progesteron ile karşılanmamış her türlü östrojene maruz kalma durumunda EK riski artmaktadır [33].

Jinekolojik kanserler kadın kanserlerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır. EK çok sık görülmesine rağmen kanama gibi erken semptom verdiğinden mortalitesi düşüktür, tanı anında olguların %80'inde hastalık uterusda sınırlıdır [52]. EK gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sırada görülmekle birlikte, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignensidir [53]. EK, meme, kolon ve akciğer kanserinin ardından kadınlarda dördüncü en sık rastlanan kanser olup kanser ölümlerinin yedinci en sık sebebidir [21]. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %2,3'ünde EK gelişme riski vardır [21]. Türkiye'de 2009 yılı verilerine göre sıklığı 100.000'de 9.3'tür. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programı verilerine göre mortalite oranı 100.000'de 2'dir. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %84'tür. Tanı konulduğunda olguların %73'ü evre 1, %11'i evre 2 olarak saptanmaktadır [49].

EK genellikle sporodik olmakla beraber %5-10 kadarı herediterdir. Histopatolojik ve klinik davranışlarına göre Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tip 1 %80-85 oranında görülüp yüksek östrojen zemininde gelişirken, Tip 2 atrofik zeminde gelişir ve daha kötü prognozlu olma eğilimindedir [54].

2.1.5.1.-Risk Faktörleri

Günümüzde EK'nin gelişiminde genetik faktörlerin de üzerinde durulmaktadır. Over, kolon veya meme kanseri öyküsü olanlarla, ailesinde EK hikayesi olanlar daha yüksek risk altındadırlar [55]. Tüm EK'li hastaların %5'inde herediter nonpolipozis kolon kanseri öyküsü vardır. Bu kişilerin hayatları boyunca EK geliştirme riski % 22-50'dir. Herediter nonpolipozisli kadınlarda EK yaklaşık 15 yaş daha erken gelişir. En fazla risk 40 ile 60 yaşları arasındadır [22].

Tablo 5. Endometrium kanserinde başlıca risk faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ	RÖLATİF RİSK (%)
Nulliparite	2-3
Obezite	3-10
Geç menopoz	2.4
Diyabet	2.8
Karşılanmamış östrojen	4-8
Tamoksifen	2-3
Atipik endometrial hiperplazi	8-29
Lynch 2 sendromu	20

([56] no'lu kaynaktan alıntılanmıştır.)

2.2.Postmenopozal Kanamalı Hastalarda Tanısal Yaklaşım

Postmenopozal kanamalı hastalarda tanısal yaklaşımda; ayrıntılı anamnez alınmasından başlayarak, tam bir genel fizik muayene, pelvik muayene, servikal sitolojik inceleme, servikal ve/veya endometrial biyopsi alınması, hormon değerlerinin tespiti, rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler, gerekirse kolposkopik inceleme ve radyolojik tetkikler (USG, BT, MRİ) yapılabilir.

2.2.1.Hikaye

Postmenopozal hastaların değerlendirilmesinde dikkatli bir anamnez etiyolojik faktörlerin belirlenmesinde önemli bir yer almaktadır. Hastanın yaşı, kanamanın başlangıç zamanı, travma gibi kanamaya yol açabilecek faktörlerin varlığı, kanamanın şekli (devamlılık, süre, miktar, tetikleyen faktör), kanamanın paterni, tekrarlayıp tekrarlamadığı, kanamanın süresi ve miktarı, ağrı, ateş, vajinal koku veya barsak ve mesane fonksiyonlarında değişiklik gibi eşlik eden faktörlerin varlığı, ailede veya kişide kanama bozukluğu olup olmadığı, hastanın tıbbi hikayesinde bir özellik olup olmadığı (özellikle karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı veya splenomegali) ve herhangi bir tıbbi tedavi alıp almadığı, cinsel ilişkisinin olup olmadığı, son dönemlerde yeme alışkanlığında değişiklik-ani kilo kaybı olup olmadığı sorgulanması gereken önemli bilgilerdir. Bu sorulara aldığımız cevaplar kanamayı daha detaylı değerlendirebilmemize yardımcı olacaktır.

Yaş arttıkça postmenopozal kanamada EK yakalama ihtimali artmaktadır. 80 yaş sonrası postmenopozal kanaması olan kadınlarda %50-60 oranında EK saptanmaktadır [57].

Cinsel ilişki sonrasında oluşan kanamalar, her ne kadar ciddi patolojileri ekarte ettirmese de bizi daha çok vulva, vajina ve servikal patolojiler konusunda uyarmalıdır. Postmenopozal dönemdeki kanamaların %15'i vajinal atrofiye bağlıdır ve özellikle ilişki sonrası oldukça ciddi vajinal laserasyonlara bağlı kanamalar olabilmektedir [24].

Genital atrofi ve postmenopozal dönemde sıklıkla izlenen kaşıntılı vulvar patolojiler kronik irritasyon nedeniyle kanayabilmektedir. Hastalar kronik vulvar kaşıntı konusunda da sorgulanmalıdır.

Postmenopozal lekelenme çoğunlukla genital sebeplerden kaynaklansa da üriner sistem ve gastrointestinal sistem patolojileri de göz ardı edilmemelidir. Östrojene duyarlı olan dokulardan biri de üretradır. Postmenopozdaki hipoöstrojenizme bağlı olarak üretrada atrofik değişimler özellikle idrar sırasında veya sonrasında kanamaya neden olabilmektedir. Bu bakımdan hasta dizüri, urgensi gibi üriner semptomlar ve eş zamanlı kanamalar konusunda sorgulanmalıdır. Yine bu yaş popülasyonunda mesane tümörleri de akla gelmelidir [58, 59].

Kabızlık, melena, hematokezya, kilo kaybı, iştahsızlık, karında şişlik gibi semptomlar özellikle gastrointestinal sistem patolojileri açısından sorgulanmalıdır. Kolon karsinomu, hemoroid, proktit, anal fissür gibi hastalıklar lekelenme şeklinde kanama ile kendini gösterebilir [33].

Hasta sistemik hastalıklar konusunda özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve hipotiroidi açısından sorgulanmalıdır. Diabetes mellitus endometrium kanser riskini 1,3-2,8 kat artırmaktadır. Hipertansiyon varlığının endometrium kanser riskini 1,5 kat arttırdığını söyleyen yayınlar mevcutsa da ilişkili olmadığını savunan yayınlar da vardır. Hipotiroidi de, östrojen yıkımı azaldığından dolayı rölatif bir hiperöstrojenemi yarattığından hiperplazi ve karsinom riskini artırmaktadır [21].

Obstetrik öykü önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar doğum yapmış kadınlara göre nulliparlarda 2-3 kat artmış EK riskini ortaya koymuştur [60]. Geç menopoz, erken menarş yine östrojene maruziyet süresini artırdığından dolayı malignite riskini artırmaktadır [61].

Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalıdır. Meme kanseri olup adjuvan tedavi amacıyla tamoksifen kullanan kadınlarda EK riski 2-3 kat artmaktadır. Tamoksifen kullanmayan populasyonda endometrial poliplerin görülme sıklığı %10 iken tamoksifen kullananlarda %36 oranında endometrial polip izlenir [62]. Bu hastalarda meydana gelen vajinal kanama mutlak patolojik incelenmeyi gerektirir.

Menopozda hormon replasman tedavisi de sorgulanmalıdır. Dışarıdan hormon kullanımı postmenopozal kanama sebeplerinden biridir. Östrojen replasman tedavisinin progestinsiz kullanımı EK riskini 4-8 kat artırmaktadır. Kanser riski kullanılan doz ve süre ile doğru orantılıdır. Progestin eklenmesi ise bu riski bazal düzeye indirir [63].

Soygeçmişte ailesinde nonpolipozis kolorektal karsinomu (Lynch sendromu) olan hastalarda endometrium kanseri sıklığı normal popülasyona göre 10 kat artmıştır ve bu hastaların yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riskleri %40-60'tır [55, 64]. Bu nedenle ailesel kanser sendromlarından birinin varlığını bildiğimiz hastaların yönetimi özellik taşır.

2.2.2. Fizik Muayene

Dış ve iç kadın genital organlarının dikkatlice muayenesi çok önemlidir. Pelvik muayene yapılmadan tanı konulamaz ve tedavi planı yapılamaz. Fizik muayenede kanama odağının saptanması (vulva, vajen, serviks, uterus, mesane, rektum), herhangi bir şüpheli lezyona dikkat edilmesi (örn. tümör, yabancı cisim, laserasyon, ülserasyon) ve uterusun boyutunun, konturunun ve hassasiyetinin değerlendirilmesi amaçlanmalıdır.

Jinekolojik muayenede vajen girişi ve periüretal alanlar aynı zamanda tüm vajen ve serviks özenle inspekte ve palpe edilmelidir. Bimanuel muayene ile uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyel kitleler, parametrial alanlar ve cul-de-sac nodüleritesi değerlendirilmelidir [21]. Muayenede uterus normal veya irileşmiş olabilir. Hematometrası bulunanlarda bazen abdomende palpe edilebilen kitle tespit edilir. EK ile birlikte granüloza-teka hücreli over tümörü veya epitelyal over kanseri bulunabileceğinden, overler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir [33].

2.2.3. Sitolojik değerlendirme

Pap smear ile serviksin enfeksiyonları, preinvaziv ve invaziv hastalıkları ortaya konabilmekte ve taranabilmektedir. Rutin servikal Pap smearlerin EK'in sitolojik olarak tespitindeki etkinliği düşüktür [65]. Ancak EK'li hastaların %30-50'sinin anormal Pap test sonucuna sahip olabilecekleri unutulmamalıdır [21].

Pap smearde postmenopozal dönemde endometrial hücreler bulunmaması gerekir. Atipik olsun olmasın servikal smearde saptanan endometrial hücreler

klisyonu endometrial hiperplazi, endometrit, endometrial polip ve EK aısından uyarmalıdır ve endometrium değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda servikal smearlerde bazı benign endometriyal hücrelerin varlığı %2-6 oranında gizli EK ile ilişkilidir. Bu nedenle rutin servikal Pap smearde endometrial hücre görülen kadınlara EK için ileri değerlendirmeye alınmalıdır [55, 66].

2.2.4. Histolojik değerlendirme

Endometrial  rnekleme için çok çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunların arasında en yaygın olan ve altın standart olarak kabul edilen yöntem servikal dilatasyonu takiben tüm endometriumun k retajıdır (D&C). D&C esnasında hastaların çoğunda uterin kavitenin belli bir kısmı kürete edilebilmektedir. Bu nedenle D&C'nin EK teşhisinde yalancı negatiflik oranı %2-20 gibi oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır [22, 67].

Ofis endometrial biopsisi sıklıkla çeşitli aspirasyon cihazları kullanılarak yapılmaktadır. Vabra aspiratör (Berkeley medures, Berkeley, California) ve tis-U-Trap (Milex products, Chicago, Illinois) gibi cihazlar genellikle 3-4 mm çapında plastik ya da rijit metal kanüllü vakum kaynağına bağlanabilen aspirasyon cihazlarıdır.

 lk defa Fransa'da tasarlanmış olan pipelle ise (Unimar Wilton Connecticut) daha yumuşak ve daha esnek yapıda endometrial aspirasyon k retidir [68]. Pipelle ile yapılan endometrial  rneklemelelerde patolojinin saptanabilme oranlarının tüm küretaj ile karşılaştırıldığında yetersiz kalması

sebebi ile [69, 70] pipelle'in sadece EK yönünden minimal risk taşıyan gruplardan materyal alınması için kullanılması önerilmektedir [71].

Novak küreti de endometrial örnekleme için kullanılabilen bir alettir. Ancak ilk basamak tanısal teknik olarak kullanılmamaktadır [72].

2.2.5. Ultrasonografi

D&C ve diğer endometrial örnekleme metodları girişimsel yöntemler olduğundan, D&C uygulamalarının sayısını azaltabilecek, ön değerlendirmeye olanak sağlayabilecek girişimsel olmayan bir teknik arayışı günümüzde de mevcuttur. Bu tip bir metod kolay öğrenilebilmeli, kolay uygulanabilmeli ve hasta tarafından kolaylıkla kabul edilebilir olmalıdır. İlaveten bu metod hangi kadınlara D&C tavsiye edilmesi gerektiğini belirlemeye de olanak vermelidir. Son yıllarda endometrial patoloji riski olan kadınların tespitinde TVS oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ultrasonografi fizik muayeneye yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. TVS ve suprapubik ultrasonografi anormal pelvik bulguların büyüklük, yer ve yapısı yönünden (kistik, solid veya mikst kitle) objektif değerlendirmesinde etkin tekniklerdir [73, 74].

Endometrial kalınlık ölçülürken, endometrium uterusun longitudinal aksında gösterilir ve endometrial kavitenin altta servikal kanaldan üstte fundal sınıra kadar izlenebildiği plan kullanılır. Bu planda gözlenen, hiperekojenik görünen ve myometriyumun hipovasküler kısmından net olarak ayırt edilen maksimum endometrial kalınlık ölçülür [20].

Postmenopozal kanamalı ve histopatolojik tanısı atrofik endometrium olarak saptanan kadınlarda ortalama endometrial kalınlık 2,6-4,6 mm arasında bildirilmiştir. Postmenopozal kanamalı ve histopatolojik tanısı EK olarak saptanan kadınlarda ise ortalama endometrial kalınlık 13,9-21,1 mm tespit edilmiştir. Endometrial kalınlık artışı bu sebeple altta yatan olası bir malignite yönünden uyarıcı olmalıdır [20].

Postmenopozal kanamalı kadınlarda endometriumun TVS ile ölçümündeki esas soru, patoloji riskini ve böylece yapılan D&C sayılarını azaltacak bir sınır değerin olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda endometrial kalınlık <5 mm olduğunda EK insidansı %0-6,5 arasında bildirilmektedir [75]. Sınır değeri 5 mm alındığında TVS'nin EK'nin %96'sını, endometrial patolojilerin ise %92'sini tespit edilebileceği saptanmıştır [18]. Endometriumun ölçülemediği olgularda da malignite saptanabilmekte ve bu durumda hastalık daha agresif seyretmektedir [76]. Bu sebeple de semptomatik postmenopozal kadınlarda herhangi bir sınır değeri gözeteneksizin endometrial örnekleme yapılmalıdır [77].

2.2.6. Doppler ultrasonografi

Birçok araştırmacı tarafından postmenopozal kanamalı olgularda, endometrial patolojilerin belirlenmesinde TVS'nin doğruluğunu artırmak amacıyla uterin, subendometrial veya endometrial arterlerin transvajinal doppler ile değerlendirilmesi önerilmiştir ancak avantajı gösterilememiştir [75, 78].

2.2.7. Saline infüzyon sonografisi (Sonohisterografi)

Salin infüzyon sonografi, TVS esnasında uterine kaviteye steril salin solüsyonu verilerek, kavite içerisindeki fokal lezyonların daha iyi görüntülenmesini sağlayan bir tekniktir. Postmenopozal kadınlarda ise TVS ile değerlendirilemeyen, ince fakat asimetrik gözlenen endometriumlarda biyopsinin gerekliliğini desteklemek amaçlı kullanılabilir.

Literatürde saline infüzyon sonografisi'nin uterin kavite içerisindeki fokal lezyonları belirlemede sensitivitesi %93-100, yanlış pozitiflik oranı ise %6-15 arasında bildirilmektedir [79-82]. Saline infüzyon sonografisi'nin intrakaviter patolojilerin tespitinde transvajinal ultrasonografiye üstünlüğü bilinmekle birlikte, fokal lezyonlarda benign-malign ayırımı yapamaması kullanımını oldukça kısıtlayan bir durumdur [80, 83].

2.2.8. Bilgisayarlı tomografi- Manyetik rezonans görüntüleme

Çözünürlükleri ultrasonografiye göre oldukça fazla olmasına karşın yüksek maliyetleri ve mutlak histopatolojik değerlendirme gerekliliği nedeni ile postmenopozal kanama etiyolojisinin belirlenmesinde rutin kullanımları uygun değildir.

2.2.9. Histeroskopi:

Histeroskopi endometriumun fokal veya difüz patolojilerinin direkt görüntülenip biyopsi alınmasına olanak veren, iyi tolere edilen, hassas bir yöntemdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda histeroskopinin tüm endometrial

patolojileri tespitteki sensitivitesi %90 ile %97 arasında değişmektedir. Histeroskopinin tüm endometrial patolojileri tespitteki spesifisitesi ise %62-%93 arasında değişmektedir. Hiperplazi veya karsinomlardaki sensitivite ve spesifisitesi ise sırasıyla %90-%100 ve %97-%100 arasında tespit edilmiştir [84].

Histeroskopi endometrial biyopsi ile birlikte uygulandığında, endometrial patolojilerin tespitinde D&C'den daha üstündür [85]. EK şüphesi olan kadınların araştırılmasında endometrial biyopsi ile birlikte histeroskopi altın standart olarak kabul edilmektedir [16, 86, 87].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Postmenopozal kanamanın altta yatan nedenlerinin sıklığını belirlemek amacıyla 01.01.2014 – 01.01.2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran 200 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların ilk olarak detaylı anamnezleri alınmış; yaş, postmenopozal süre, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, reproduktif süresi, diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, meme kanseri gibi sistemik ve jinekolojik hastalıkları, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü sorgulanmıştır. Hastaların menopoza girdikleri yaştan ilk adet (menarş) yaşı çıkartılarak reproduktif dönem süreleri hesaplanmıştır. Ayrıca sigara, alkol, HRT ve tamoksifen kullanımları ile geçmişteki oral kontraseptif (OKS) ve rahim içi araç (RİA) kullanımları sorgulanmıştır.

Hastaların ayrıntılı sistemik ve pelvik muayeneleri yapılmış, servikal smear örnekleri alınmıştır.

Tüm hastalar ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. TVS ile uterus boyutları ve endometrial kalınlık ölçümleri yapılmış, overler değerlendirilmiştir. TVS ile endometrial kalınlık ölçümleri longitudinal düzlemde, en kalın olduğu yerden çift duvar endometrium kalınlığı alınarak yapılmıştır.

Tüm hastaların açlık kan şekeri düzeyleri, tiroid stimulan hormon (TSH) ve hemoglobin değerlerine bakılmıştır.

Hastalara histopatolojik değerlendirme amacıyla pipelle, fraksiyone küretaj (endoservikal ve endometrial küretaj) ve histeroskopi işlemlerinden birisi uygulanmıştır.

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testi kullanılarak değerlendirildi ve **$p<0,05$** için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2014 – 01.01.2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ‘na postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran 200 hastanın klinik ve patolojik bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen 200 postmenopozal kanama olgusunun histopatolojik tanılarına ait sıklık dağılımları **Tablo 6**’da sunulmuştur. Kan ve mukus olarak raporlanan 16 (%8) olgu atrofi grubuna dahil edilmiştir.

Tablo 6. Olguların tanıları açısından sıklık dağılımları

TANI	OLGU SAYISI	%
Atrofi	76	38,0
Endometrial polip	46	23,0
Yetersiz materyal	41	20,5
Proliferatif endometrium	10	5,0
Myoma uteri	3	1,5
Endometrit	1	0,5
Endometrial hiperplazi	5	2,5
• Basit atipisiz hiperplazi	1	0,5
• Basit atipili hiperplazi	0	0
• Kompleks atipisiz hiperplazi	2	1
• Kompleks atipili hiperplazi	2	1
Malignite	18	9,0
Toplam	200	100

Postmenopozal kanamalı hastaların histopatolojik sonuçları premalign+malign grup ve benign grup olarak ikiye ayrıldı. **Premalign+malign** grubunda malignite, basit atipisiz hiperplazi, basit atipili hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi; **benign** grupta diğer

histopatolojik sonuçlar incelendi. Benign grupta 177, premalign+malign grupta 23 hasta yer aldı.

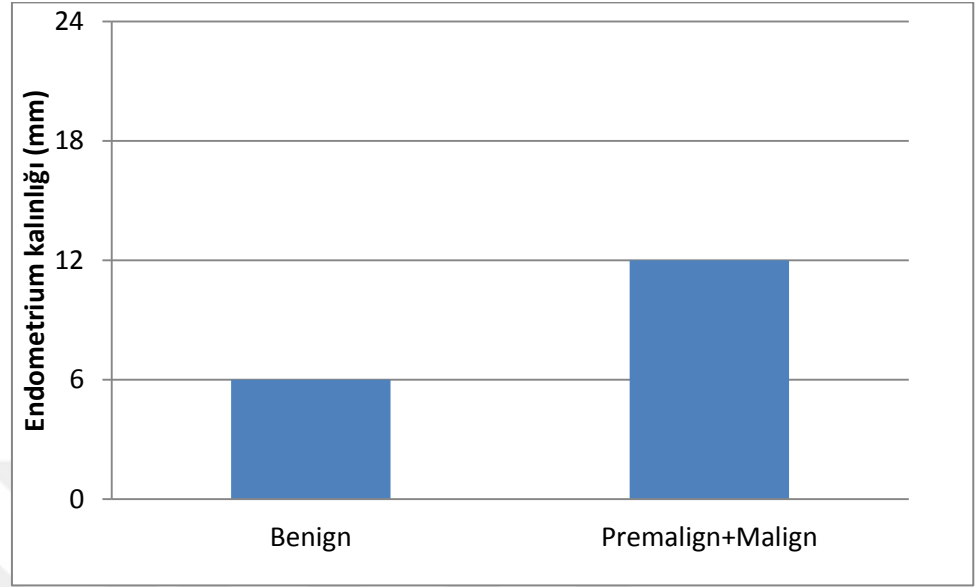
Tablo 7'de tanı gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 7. Tanı gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri

DEĞİŞKENLER	Benign (n=177)	Premalign+Malign (n=23)	p-değeri ^{†‡}
Yaş (yıl)	58,3±6,7	61,4±8,4	0,102
VKİ (kg/m²)	28,4±2,8	30,0±3,1	0,014
Postmenopozal süre (yıl)	5 (1-35)	10 (1-35)	0,034
Reproduktif süre	37(25-46)	36 (20-40)	0,172
Gravida	4 (0-11)	4 (0-10)	0,285
Parite	3 (0-9)	3 (0-9)	0,226
Endometrium kalınlığı (mm)	6 (2-24)	12 (4-20)	<0,001

† Student's t testi, ‡ Mann Whitney U testi.

Bu sonuçlara göre VKİ, postmenopozal süre ve endometrium kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 1. Benign ve premalign+malign grupların ortalama endometrial kalınlıkları

Benign gruba göre premalign+malign grubun medyan endometrium kalınlığı da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p<0,001$) (Şekil 1).

Tanılarına göre endometrial kalınlıklar **Tablo 8**'de sunulmuştur.

Tablo 8. Tanılara göre olguların endometrium kalınlıklarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tanı	Ortalama (mm)	Std.Sapma (±)	Medyan	Min	Maks
Atrofi	5,1	2,80	4,5	2,0	20,0
Endometrial polip	9,2	3,88	9,0	3,0	24,0
Proliferatif endometrium	5,8	2,10	5,5	3,0	10,0
Myoma uteri	12,3	5,51	12,0	7,0	18,0
Yetersiz materyal	5,81	1,71	6,0	2,0	10,0
Endometrit	4,0	-	4,0	4,0	4,0
Basit atipisiz hiperplazi	15,0	-	15,0	15,0	15,0
Kompleks atipisiz hiperplazi	8,0	5,66	8,0	4,0	12,0
Kompleks atipili hiperplazi	8,0	0,00	8,0	8,0	8,0
Malignite	13,1	3,56	12,0	7,0	20,0
Ortalama	7,2	3,96	6,0	2,0	24,0

Tablo 9'da tanı gruplarına göre olguların eşlik eden hastalık, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi ve sigara öyküsü yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almakta olup, DM sıklığı her iki grupta anlamlı derecede farklı iken (%31,1'e %56,5, $p=0,029$) diğer değişkenler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benign gruba göre premalign+malign grupta DM öyküsü istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi.

Tablo 9. Tanı gruplarına göre olguların eşlik eden hastalık, açlık kan şekeri düzeyi ve sigara öyküsü yönünden dağılımları

Değişkenler (n) (%)	Benign (n=177)	Premalign+Malign (n=23)	p-değeri ^{†‡}
Diyabet	55 (%31,1)	13 (%56,5)	0,029
Hipertansiyon	64 (%36,2)	10 (%43,5)	0,649
Hipotiroidi	4 (%2,3)	1 (%4,3)	0,461
Açlık kan şekeri >95mg/dl	72 (%40,7)	12 (%52,2)	0,409
Sigara öyküsü	13 (%7,3)	0 (%0,0)	0,370

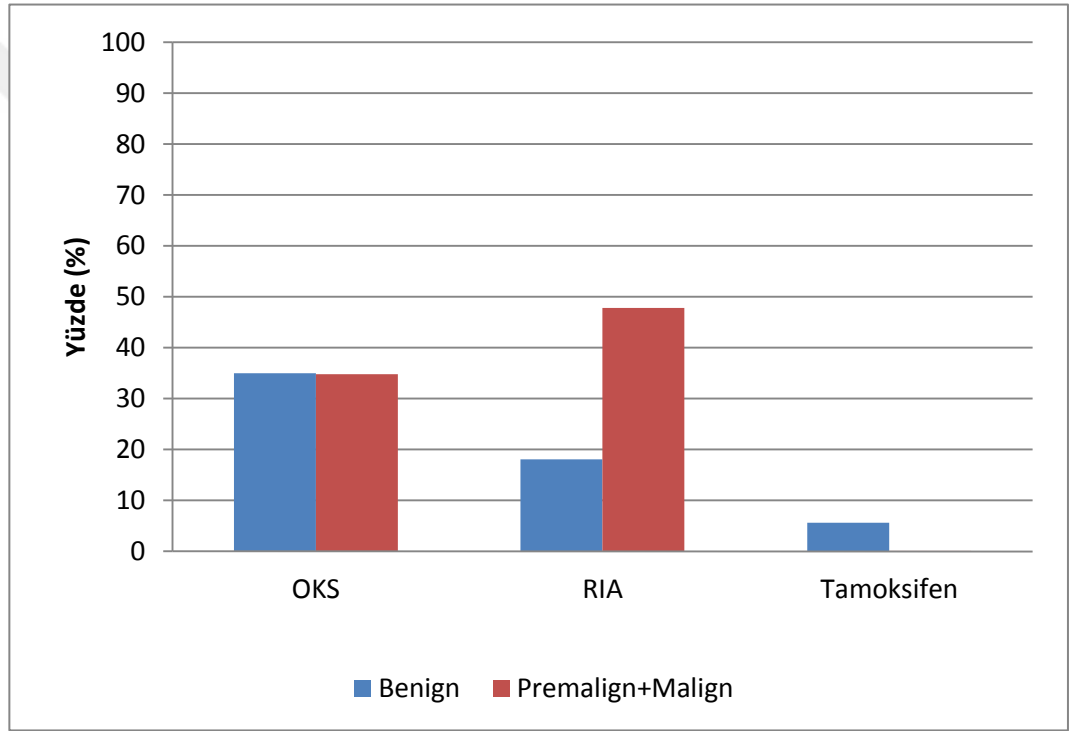
† Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 10. Tanı gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları

Değişkenler n (%)	Benign (n=177)	Premalign+Malign (n=23)	p-değeri ^{†‡}
OKS	62 (%35,0)	8 (%34,8)	1,000
RIA	32 (%18,1)	11 (%47,8)	0,003
Tamoksifen	10 (%5,6)	0 (%0,0)	0,609

† Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 10'da tanı gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır. OKS ve tamoksifen kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark yok iken, premalign+malign grupta RİA kullanımı %47.8, benign grupta %18.1 saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (Şekil 2).



Şekil 2. Grupların OKS, RIA ve tamoksifen kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 11'de ise patolojik tanılara göre olguların endometrium kalınlıkları yönünden sıklık dağılımlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

Tablo 11. Tanılara göre belirli endometrial kalınlık aralıklarındaki olgu sayıları ve sıklıkları

TANI	≤5 mm	6-10 mm	11-15 mm	16-20 mm	>20 mm
Atrofi	55 (%72,4)	17 (%22,4)	3 (%3,9)	1 (%1,3)	-
Endometrial polip	6 (%13,0)	27 (%58,7)	10 (%21,7)	2 (%4,3)	1 (%2,2)
Proliferatif endometrium	5 (%50,0)	5 (%50,0)	-	-	-
Myoma uteri	-	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	-
Yetersiz materyal	19 (%46,3)	22 (%53,7)	-	-	-
Endometrit	1 (%100,0)	-	-	-	-
Basit atipisiz hiperplazi	-	-	1 (%100,0)	-	-
Kompleks atipisiz hiperplazi	1 (%50,0)	-	1 (%50,0)	-	-
Kompleks atipili hiperplazi	-	2 (%100,0)	-	-	-
Malignite	-	3 (%16,7)	10 (%55,6)	5 (%27,8)	-
Toplam	87 (%43,5)	77 (%38,5)	26 (%13,0)	9 (%4,5)	1 (%0,5)

Endometrial atrofi saptanan olguların %72.4'ünde endometrial kalınlık <5mm ve %22.4'ünde 5-10mm arasında saptanmış olup, beklenildiği üzere endometrium kalınlığı >20mm olan hiçbir hastada endometrial atrofi saptanmamıştır. Endometrial polip saptanan hastaların %80.4'ünde (%58.7 5-10 mm; %21.7 10-15mm) endometrial kalınlık 5-15 mm aralığında gözlenmiştir. Endometrial kanser saptanan 18 olgunun 3'ünde (%16.7) endometrial kalınlık 5-10 mm arasında; 10'unda (%55.6) 10-15mm; 5'inde (%27.8) 15-20 mm arasında saptanmıştır. Endometrial kalınlığı <5mm olan hastaların hiçbirisinde malignite gözlenmemiştir.

Yetersiz materyal olarak değerlendirilen patoloji sonuçlarının 1 tanesi (%0.5) squamöz metaplazi, 38'i (%19) spesifik patoloji içermeyen endometrial fragmanlar, 2 (%1)'si yetersiz materyal olarak raporlanan hastalardan oluşmaktadırdır. Histopatolojik sonucu yetersiz materyal olan hastaların 19 (%46.3)'unda endometrial kalınlık <5mm; 21 (%53.7)'inde endometrial kalınlık 5-10 mm arasında saptanmıştır.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda polikliniğimize postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran 200 hastanın demografik, klinik ve patolojik verileri geriye dönük olarak incelenmiş olup, aralarındaki olası ilişki araştırılmıştır. Postmenopozal kanama menstrüel periyodların bir yıl süreyle kesilmesinden sonra görülen vajinal kanama şikayeti olarak değerlendirilmiştir [27].

Postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastaların ortalama menopoz yaşı 50 olarak bulunmuş olup Türk Menopoz ve Osteoporoz derneğinin açıkladığı değerle uyumludur [33].

Postmenopozal kanaması olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada spontan postmenopozal kanama oranı %10.7 tespit edilmiştir. Ayrıca postmenopozal kanama insidansının 12 aylık amenore süresinin hemen sonrasında en yüksek düzeye ulaştığı, 3 yıldan sonra ise giderek azaldığı ortaya konulmuştur [88]. Kliniğimize başvuran postmenopozal kanamalı hastaların ortalama menopoz süreleri 5.57 olup literatürle benzer olarak saptanmıştır. Hastaların median menopoz süreleri benign grupta 5 (1-35); premalign+malign grupta 10 (1-35) olarak hesaplandı. Benign gruba göre premalign+malign grubun median menopoz süresi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu sonuca göre de postmenopozal kanama atağı menopozdan sonraki ilk 5 yılda daha sık saptanmakla birlikte, menopoz süresi arttıkça altta yatan malignite saptanma olasılığı belirgin olarak artmaktadır.

200 postmenopozal kanama olgusunun 76'sinde (%38) endometrial atrofi tespit edildi. 46 olguda (%23) endometrial polip, 41 olguda (%20.5) yetersiz

materyal, 10 olguda (%5) proliferatif endometrium, 3 olguda (%1.5) myoma uteri, 1 olguda (%0.5) endometrit, 1 olguda (%0.5) basit atipisiz hiperplazi, 2 olguda (%1) kompleks atipisiz hiperplazi, 2 olguda (%1) kompleks atipili hiperplazi, 18 olguda (%9) malignite saptandı. Literatüre baktığımızda %60-80 endometrial atrofi, %15-25 östrojen replasman tedavisi, %2-12 endometrial polip, %5-10 endometrial hiperplazi ve %10 endometrial kanser gözlendiği belirtilmektedir [26-28].

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre endometrial atrofi postmenopozal kanama olgularında en sık karşılaşılan histopatolojik tanı olmakla birlikte sıklığı literatür bilgisine oranla daha az saptanmıştır. Bilindiği gibi menopozdan sonra geçen süre arttıkça postmenopozal kanama nedeni ile alınan biyopsi sonucunun atrofi olarak saptanma ihtimali belirgin olarak artar [89]. Sıklığın literatürdekinden daha az saptanmasının nedeni de incelediğimiz hasta grubunun ortalama menopoz sürelerinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması şeklinde açıklanabilir (ortalama 5.7 yıl).

Kliniğimize başvuran postmenopozal kanamalı hastaların 38 (%19)'inde spesifik patoloji içermeyen endometrial fragmanlar saptanmış, ancak gland yapısı net olarak değerlendirilemediği için bu histopatolojik sonuçlar da yetersiz materyal başlığı altında toplanmıştır. Bu histopatolojik sonucun saptanmasındaki neden altta yatan endometrial atrofi olabileceği gibi, elde edilen endometrial fragmanlar kesin inceleme için yeterli bulunmamıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda postmenopozal kanaması olan hastalarda endometrial biyopsi sonucunun yetersiz materyal olarak saptanma oranı %0-54 arasında değişmektedir. Bu sonucun sebebi

teknik sıkıntılar ve servikal stenoz olabileceği gibi, altta yatan belirgin bir patoloji olmaksızın endometrial atrofi ile de %5-72 oranında birliktelik gösterebilir [90]. Bu nedenle hastaların bir kısmının da yeterli bir inceleme sonrasında endometrial atrofi grubuna dahil olabileceklerini düşünmekteyiz. Ancak çeşitli nedenlerle yetersiz materyal saptanan endometrial biyopsilerde ileri inceleme sonrasında %18'e varan oranda altta yatan endometrial patoloji saptanabileceği bilinmektedir [91].

Sonuçlarımızda endometrial polip oranı literatürdeki oranlarla kıyaslandığında belirgin olarak fazla saptanmıştır. Endometrial polipler her yaşta sıkça karşılaşılan bir patoloji olmakla beraber, özellikle 50 yaş sonrası insidans belirgin olarak artar [92]. Endometriyal polip saptanan 46 olgunun 20'sinde (%43.4) probe küretaj, 19'unda (%41.3) histeroskopi tanısal yöntem olarak kullanılmıştır. Endometrial poliplerin tespit oranı kullanılan yöntem ve uygulayıcının deneyimine bağlı olarak da değişmektedir [93, 94]. Yapılan çalışmalar küretaj sonrası endometrial poliplerin %10'unun geride bırakıldığını göstermektedir. Yapılan işlemin etkinliğinde poliplerin lokalizasyonu, yapısı ve büyüklüğü de rol oynamaktadır. Özellikle kornual bölgelerdeki poliplerin küretaj ile daha fazla oranda atlandığı tespit edilmiştir. Bu nedenlerle küretaj endometrial poliplerin tedavisinde etkili bir yöntem olarak düşünülmemelidir [41]. Endometrial poliplerin histeroskopik yöntemle rezeke edilmesi en uygun yöntem olarak kabul görmektedir [95]. Çalışmamızda yüksek oranda polip bulunması histeroskopinin yüksek oranda kullanımı ile de ilişkilendirilebilir.

Literatürde %5-10 oranında gösterilen endometrial hiperplazi kliniğimize başvuran hastalarda %2.5 oranında saptanmış olup bunlardan yalnızca 2 olguda (%1) atipili hiperplazi saptanmıştır. Östrojen-bağımlı bir durum olması nedeniyle endometrial hiperplazi için kabul edilen risk faktörleri karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen tedavisi gibi eksojen; obezite, anovulasyon ve östrojen üreten tümörler gibi endojen östrojen stimulasyonuna neden olan durumlardır [47]. Hiperplazi oranındaki azalma toplumumuzda egzojen östrojen kullanımındaki azalma ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca değerlendirmeye alınmış olguların sayısındaki kısıtlılık da literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında bu sonucun alınmasında etkili olmuş olabilir.

Literatürde klasik olarak verilen %15-25 oranındaki östrojen replasman tedavisine bağlı kanama, günümüzde östrojen replasman tedavisi kullanılmadığı için etiyolojik nedenler arasında saptanmamıştır ve literatür bilgisine göre ciddi bir fark bulunmuştur. Değerlendirdiğimiz hastalar arasında östrojen replasman tedavisi alan hasta bulunmamaktadır. Postmenopozal dönemde kadınları östrojen yetmezliğinin negatif belirtileri olan vajinal kuruluk, sıcak basmaları, osteoporoz, artmış kardiovasküler hastalık riski gibi birçok problem beklemektedir. Östrojen yetmezliği östrojen replasmanı ile tedavi edilebilir olmasına rağmen HRT'nin olası riskleri göz önünde bulundurulduğunda, postmenopozal kadınların %20'den azı HRT kullanmaktadır [30]. HRT hipoöstrojenizm semptomlarına sahip ve kontraendikasyonu olmayan her hastaya önerilebilir. HRT'nin potansiyel riskleri kullanılan doz ile öncelikli olarak ilişkili olduğundan, yıllar içerisinde doz, kullanım sıklığı ve kullanım şekli açısından yeni protokollerin araştırılmasına

yönelinmiştir. Östrojene duyarlı dokular olan meme ve endometrium üzerindeki etkileri öncelikli araştırma konusu olmuştur. Östrojen replasman tedavisinin endometrial hiperplazi ve endometrial kanser gelişimi ile olan ilişkisi iyi bilinen bir durumdur. Literatürde tek başına östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda 4-7 kat artmış EK riski olduğu gösterilmiştir [96]. Eş zamanlı progesteron kullanımının bu durumu birçok olguda engellediği kanıtlanmış olmakla birlikte [97], özellikle öncesinde karşılanmamış östrojen kullanımı öyküsü olan hastalarda progestin eklenmesi durumunda da artmış EK riski olduğu akılda tutulmalıdır [98]. Klasik bir bilgi olarak uterusu olan her hastada östrojenin yanına progestin eklenmelidir. Histerektomi yapılmış hastalarda progestin eklenmesi ise, progestinin lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile tartışmalı bir konudur [99]. HRT kullanma kararı alındığında ise östrojen ve progesteronun mümkün olan en düşük dozlu kombinasyonları tercih edilmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar HRT kullanımının toplumda giderek azaldığını destekler durumdadır [100]. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalara bakarsak HRT kullanımı ile ilgili net bir görüş birliği sağlanamadığını, bunun da gerek hastalar gerekse tedaviyi uygulayan klinisyenler açısından kullanımda çekincelere neden olduğunu görmekteyiz [101]. HRT ilk olarak 70 yıl önce kullanıma sunulmuş olup kullanımı son 20 yılda giderek artmıştır. Olası risk ve faydaları ile ilgili yapılan çalışmalar ve görüş ayrılıkları nedeni ile kadınlar günümüzde HRT kullanıp kullanmama kararı ile daha sık karşılaşır oldular. Son yıllarda HRT kullanımının sık gündeme gelmesinin nedeni, gelişmiş ülkelerde yaşam standartlarının, dolayısıyla süresinin artmış olmasıdır. Yaşlı popülasyon oranı artan gelişmiş

ülkelerde kardiyovasküler, motor ve serebrovasküler sisteme ait hastalıklar ve bu hastalıkların önlenmesi öncelik kazanmıştır. HRT'nin popüler olmasındaki en önemli etken yıllar içinde biriken literatürün ışığında, postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomların önlenmesinin yanında, osteoporozun önlenmesi ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğuna inanılmasıdır. Ancak 2002'de Women's Health Initiative (WHI) çalışmasının östrojen+progesteron kolunun saptanan yan etkiler sebebi ile planlanan bitiş zamanından önce sonlandırılması ve araştırmaya ait verilerin yayınlanması ile bu tarihe kadar kabul gören birçok konu yeniden tartışılır olmuştur. 2004 yılında tamamlanan WHI çalışması sonuçlarına göre tek başına östrojen alımının meme kanseri ve kalp hastalıklarını plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi olarak etkilemediği, ancak östrojen+progesteron tedavisinin tek başına östrojen ile kıyaslandığında inme riskini ve meme kanseri riskini arttırdığını ortaya koydu. HRT'nin meme kanseri sıklığını arttırdığı yapılan gözlemsel araştırmalardan bilinen bir gerçek olmakla birlikte, kombine östrojen+progesteron'un meme kanseri sıklığını arttırdığını onaylayan ve risk derecesini kantite eden ilk randomize ve plasebo kontrollü çalışma olması sebebi ile oldukça önemlidir [102]. Her ne kadar WHI çalışması hakkında destekleyen ve desteklemeyen birçok farklı görüş ve tartışma mevcut ise de, günümüzde birçok araştırmanın da temel taşlarını oluşturmuştur. 2003 yılında yapılan Milyon Kadın çalışması (Million Women Study)'nda da HRT kullanımı ile meme ca rölatif riskinin arttığı saptanmıştır [101]. WHI Memory Çalışması (WHIMS) ise 65 yaşından sonra tek başına östrojen hormon tedavisinin başlanmasının tüm kognitif yetenekler üzerine az miktarda negatif bir etkisinin

olduğu ve bu etkinin önceden kognitif bozukluğu olanlarda daha fazla hissedildiği belirtilmiştir [103]. Bu bilgiler ışığında genel görüş olası riskler de göz önünde bulundurularak HRT kullanımının bireyselleştirilmesi gerektiğidir. Hormon tedavisi hedefe uygun ve kabul edilebilir süreler içerisinde yapılmalıdır. Yaşam kalitesi, kişisel risk faktörleri, yaş, postmenopozal süre, tromboemboli ve inme riski gibi faktörler göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılmalıdır. Son yıllarda özellikle kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı ve kognitif fonksiyonlar üzerindeki negatif etkilerinin saptandığı çalışmaların yayınlanması ile birlikte HRT kullanımında belirgin bir azalma olmuştur. Bugün eldeki veriler doğrultusunda, postmenopozal dönemde östrojen başlanacak hastaların seçilmesi gerektiği, vazomotor semptomları olan, osteoporoz açısından risk taşıyan hastalara başlanması gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Kardiyovasküler sistem açısından birincil koruma sağlamadığı ve bu amaçla kullanılmaması gerektiği WHI çalışmasının en önemli sonuçlarından biridir. Yeni veriler doğrultusunda hormon replasmanı yerine gerekli durumlarda hormon tedavisi uygulanması üzerinde durulmaya başlanmıştır. Postmenopozal kanama etyolojisi üzerine yapılan çalışmaların yakın dönemde yenilenmemiş olması sebebi ile, hormon replasman tedavileri açısından literatür bilgileri ile bir uyumsuzluk saptamış olduğumuzu düşünmekteyiz. Yapılan araştırmalar, postmenopozal dönemde tedavi arayışında olan kadınların çoğunun eğitim düzeyi yüksek, yaşları genç ve maddi olanakları iyi olan bir kesime dahil olduklarını göstermiş olup [104], çalışmalardaki uyumsuzluk farklı toplumların değerlendirilmiş olmasından da kaynaklanabilir.

Postmenopozal kanamanın ileri değerdendirilmesindeki esas amaç da altta yatan bir malignite olasılığının ekarte edilmesidir. Sonuçlarımıza göre 18 olguda (%9) malignite saptanmış olup literatürdeki %10'luk oran ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Jinekoloji polikliniklerine yapılan başvuruların %5'ini oluşturan postmenopozal kanama EK'in ilk ve çoğu zaman tek belirtisi olması sebebi ile önem taşımaktadır. Postmenopozal kanamalı hastalarda literatürde %4-24 oranında EK görölmektedir [8]. Türkiye'de 2009 yılı verilerine göre sıklığı 100.000'de 9.3'tür. EK yüzdesindeki hafif yükseklik 3. basamak bir merkez olmamız nedeniyle EK başvurularının daha fazla olmasına bağlanmıştır.

Postmenopozal kanamanın etyolojik nedenleri ve sıklıklarının primer olarak incelendiği çalışmamızda etyolojik nedenleri, özellikle de postmenopozal kanamaya sebep olmasından dolayı EK'ni etkileyen, görölme sıklığını arttıran faktörleri de çalışmamızın ikincil kazanımı olarak inceledik. Bu incelemeyi yaparken hastaların komorbid faktörleri ve özelliklerinden hangilerinin premalign ve malign lezyonlarla daha sık birliktelik gösterdikleri ve bunların postmenopozal kanamalı olguların detaylı incelenmesinde malignite şüphemizi güçlendirmek yönünde bizim için uyarıcı olup olamayacağını gözlemlemeyi amaçladık.

Postmenopozal kanama olguları üzerinde yapılan birçok çalışmada ileri yaşın endometrial kanser riskini arttıran bir faktör olduğu bulunmuştur. Fistonik ve ark. postmenopozal kanamalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada kanser grubunda, endometrial atrofi grubuna göre yaş ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamış ve EK grubunda yaş ortalamasını 62 olarak bulmuşlardır [105]. Sonuçlarımız atrofının de dahil olduğu benign grupta ortama

yaşın $58,3 \pm 6,7$; premalign+malign grupta ise $61,4 \pm 8,4$ olduğunu göstermiştir. Premalign+malign grupta ortalama yaş daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı olmaması vaka sayısındaki kısıtlılığa bağlanmış olup, premalign+malign gruptaki yaş ortalaması literatür ile uyumludur. Pek çok çalışma artan yaşın malignite riski ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamıştır [106, 107]. Litta ve ark. endometrial kanser grubunda yaş ortalamasını $62,6 \pm 7,5$ bulurken, kontrol grubunda $60,4 \pm 8,5$ bulmuşlar, bu nedenle yaş ile endometrial kanser riski arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir [87]. Phillip ve ark. yaptıkları derlemede >65 yaş ve EK riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu, ancak 65 yaş altında bu ilişkinin anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır [108]. Sonuçlarımıza göre premalign+malign gruptaki yaş ortalaması $61,4 \pm 8,4$; genel yaş ortalaması ise $58,6 \pm 6,4$ saptanmış olup literatürü destekler şekilde 65 yaş altında malignite-yaş ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır.

VKİ yüksek olan hastalarda görülen endometrium kanseri riskindeki artış, obez hastalarda dolaşımdaki östron düzeyinin yükselmiş olması ile ilişkilidir. Postmenopozal hastalarda serumdaki esas östrojen östrondur. Östron başta androstenedion olmak üzere androjenlerin periferde aromatisasyonu ile oluşmaktadır. Bu dönüşüm en çok kas ve yağ dokularında meydana gelmektedir. Östron östrojen reseptörlerine zayıf olarak bağlanmakla birlikte, devamlı etki sonucu östrojenik etki belirgin olmaktadır. Ayrıca SHBG seviyesi de obez kadınlarda azalmaktadır. Bu da serbest östrojenin artmasına neden olur. Hastalarımızın VKİ ortalamaları benign grupta $28,4 \pm 2,8$; premalign+malign grupta $30,0 \pm 3,1$ olarak saptandı. Bu sonuçlarla benign gruba göre

prealign+malign grubun vücut kitle indeksi ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürü destekler nitelikte olup artan VKİ'nin prealign ve malign lezyonların görülme sıklığında artış ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılabilir. Wynder ve ark.'nın yaptıkları bir çalışma EK'li hastaların %21'inin ideal kilodan 10-20 kg daha fazla olduğunu ve %9'unun 20 kg'dan daha fazla olduğunu göstermiştir. İdeal kilodan 10-20 kg fazla olan kadınlarda EK riski 3 kat, 20 kg'dan fazla bir artış söz konusu ise 10 kat bir risk artışı olduğu saptanmıştır [60]. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı VKİ artışı-EK görülme oranı arasındaki ilişkiyi destekleyip, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgularken [106, 107, 109, 110], VKİ>40 olan hastalarda düşük grade'li ve endometrioid tip EK görülme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır [111].

Hastalar reproduktif sürelerine göre incelendiğinde, benign grupta ortalama reproduktif süre 37 (25-46), prealign+malign grupta ise 36 (20-40) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalarımızın median menopoiz süreleri benign grupta 5 (1-35); prealign+malign grupta 10 (1-35) olarak hesaplandı. Benign gruba göre prealign+malign grubun median menopoiz süresi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bruchim ve ark. postmenopozal kanamalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada menopoiz süresinin <5 yıl olması halinde EK insidansının %2.6, >15 yıl olması halinde ise % 21.4 olduğunu tespit etmiş, menopoiz süresinin EK için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir [112]. Phillip ve ark. da yaptıkları çalışmada menopoiz süresinin >5 yıl olması ve

EK riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır [108]. Sonuçlarımız da literatürü destekler nitelikte, menopoz süresindeki artış ile postmenopozal kanamanın altında yatan patolojinin malignite olma olasılığının artacağı yönünde olmuştur.

Hastaların gravida ortalamaları her iki grupta da 4 olarak saptanmış olup (benign grupta 0-10, premalign+malign grupta 0-11) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Değerlendirmeye dahil edilen hastalar paritelerine göre incelendiğinde ise her iki grupta da ortalama parite 3 olarak saptandı ve anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan birçok çalışma düşük paritenin EK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemektedir [64, 106, 110, 113, 114]. Norveç kaynaklı 62079 kadının dahil edildiği geniş kapsamlı çalışmada EK riskinin artan parite ile birlikte azaldığı saptanmıştır. Endojen östrojen maruziyetinin bu durumdan sorumlu primer mekanizma olduğu vurgulanmıştır [115]. Bizim sonuçlarımıza göre parite artışı ile premalign ve malign lezyonların görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanamamış olup literatür bilgisi ile çelişen bu durum örneklem sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Hastalar endometrium kalınlıklarına göre incelendiğinde benign grupta endometrium kalınlığı ortalaması 6 (2-24) , premalign+malign grupta 12 (4-20) olarak saptandı. Benign gruba göre premalign+malign grubun medyan endometrium kalınlığı da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuca göre de endometrial kalınlık arttıkça ciddi endometrial patolojilerin, yani premalign ve malign lezyonların sıklığında artış saptanacağı sonucuna varabiliriz. Patoloji sonucu malignite olarak saptanan hastaların tamamında endometrial

kalınlık >5mm saptanmıştır. Karlsson ve arkadaşları 1168 vakalıık Nordic Multicenter çalışmasında atrofik endometriumlu kadınlarda ortalama endometrial kalınlığı $3,9\pm2,5$ mm, endometrium kanserlilerde ise $21,11\pm11,8$ mm olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada 5 mm sınır değer olarak alındığında, 5 mm altında hiçbir endometrial kanser olgusuna rastlanmamıştır. 5 mm altında endometrial patoloji oranı ise %5,5 bulunmuş, TVS'nin endometrial patolojileri saptamadaki sensitivitesi %96 olarak tespit edilmiştir [116]. Smith-Bindman ve ark. 35 prospektif çalışmayı dahil ettikleri 5892 olguluık bir meta-analizde, endometrial kalınlık sınır değeri 5 mm alındığında postmenopozal kanamalı hastalardan normal endometrial kalınlığı olanlarda EK gelişme olasılığını %1 olarak bulmuşlardır. Sınır değer 5 mm alındığında TVS'nin endometrial kanserlerin %96'sını, endometrial patolojilerin ise %92'sini sırasıyla %39 ve %19 yanlış pozitif oranla tespit ettiğini saptamışlardır. TVS'nin endometrial kanseri saptamadaki yüksek sensitivitesi nedeniyle postmenopozal kanamalı hastalarda endometrial patolojisi olmayan ve bu nedenle endometrial rneklemeinin gereksiz olduğu hastaları güvenilir şekilde tespit ettiği sonucuna varmışlardır [18]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki olgular için 5 mm sınır değerinin tanısal yaklaşımda anlamlı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bizim olgularımızda endometrial kalınlığın sınır değeri 5 mm alındığında TVS'nin endometrial patolojileri ortaya koymadaki sensitivitesi %86, spesifisitesi % 28 olarak saptanmış olup literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

DM benign grupta 55 (%31,1) hastada, premalign+malign grupta 13 (%56,5) hastada gözlenmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

($p=0,029$). Benign gruba göre premalign+malign grupta DM öyküsü istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmekteydi. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda da diyabet EK ihtimalini arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [56, 106, 110, 117-119]. 2014 yılında Luo ve ark. 88107 postmenopozal hastanın dahil edildiği bir çalışma yayınlamışlardır. Ortalama 11 yıllık izlem sonrasında 1241 EK gelişmiş olup, hastalar DM varlığı ve VKİ'leri dikkate alınarak incelenmiştir. Sonuçlar DM 'un artan VKİ nedeni ile bir risk faktörü olduğu yönünde bulunmuştur [120]. Sonuçlarımız literatür bilgisini desteklemektedir.

Hipertansiyonun EK açısından bir risk faktörü olabileceğini söyleyen yayınlar mevcut olmakla birlikte [56, 110], kesin bir ilişki net olarak gösterilememiştir. Postmenopozal kanaması olan hastaları içeren bir başka çalışmada ise EK insidansı ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır [121]. Bizim çalışmamızda da benign grup ile premalign+malign grup HT görülme sıklığına göre kıyaslandığında benign grupta 64 (%36,2) hastada, premalign+malign grupta 10 (%43,5) hastada HT saptanmış ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle hipertansiyonun EK gelişimini etkileyen bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hastalar OKS kullanımlarına göre değerlendirildiğinde, benign grupta 62 hasta (%35,0), premalign+malign grupta ise 8 hasta (%34,8) OKS kullanmakta olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yapılan birçok vaka kontrollü çalışmada ise oral kontraseptif kullanımının kadınlarda EK gelişimini en az %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki en az 12 ay kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder [22,

110, 122]. Bizim bulgularımız OKS kullanımının anlamlı bir farkla ilişkili olmadığı şeklindedir.

Yapılan birçok yayında tamoksifenin EK riskini arttırabileceği öne sürülmüş [123-126], bazı değerlendirmelerde ise riski arttırmadığı tespit edilmiştir [22]. Postmenopozal kanaması olan hasta grubunda tamoksifenin EK gelişimi üzerindeki etkisinin de gözlemlenmesi planlanmış ancak tamoksifen kullanan 10 hastanın da benign grupta yer aldığı, premalign+malign grupta tamoksifen kullanımına rastlanmadığı saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda tamoksifen ile ilgili bir yorum yapılamamaktadır.

Yapılan çalışmalar hormonsuz RİA kullanımı ile EK insidansının azaldığını göstermekle birlikte endometriuma yerleşmiş bir yabancı cisimin olası travma etkisi ile uzun dönemde riski arttırabileceğine dair görüşler de mevcuttur [127]. Hormonlu RİA'ların EK üzerine etkileri açısından yeterli araştırma mevcut olmamakla birlikte premalign ve erken evre malignitelerde tedavi için kullanılabildikleri bilinmektedir. Yapılan birçok vaka kontrollü çalışmada RİA kullanımının EK riskini azalttığı saptanmış olup, bu sonucu endometrial hiperplaziyi engelleme, endometrial atrofi oluşturma yolu ile sağladığı kabul görmektedir [128]. Bizim sonuçlarımıza göre premalign+malign grupta RİA kullanımı %47.8 iken, benign grupta %18.1 saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Bu sonuç literatürdeki bilgilerle uyumsuz olarak premalign ve malign grupta benign gruba kıyasla RİA kullanımının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, postmenopozal kanama ile başvuran hastaların %38'inde atrofi, %23'ünde endometrial polip, %20.5'inde yetersiz materyal ve %9'unda endometrial kanser tespit edilmektedir. Literatürde oldukça yüksek oranda gösterilen östrojen replasman tedavisi HRT kullanan hastamızın bulunmaması sebebi ile saptanmamış olup, yine yüksek oranda saptanması beklenen hiperplaziler de %2.5 oranında gözlenmiştir. Son dönemde postmenopozal kanama etyolojilerine yönelik yapılan araştırmaların sayısındaki yetersizlik ve özellikle östrojen replasman tedavisinin tek başına uygulanmasından uzaklaşılması, HRT kullanımındaki azalma gibi tedavi modalitelerindeki değişimlerin bu sonuçta etkili olduğunu düşünmekteyiz. Postmenopozal kanama nedeni olarak malignite ihtimalinin, artan VKİ, menopoz süresi, endometrial kalınlık, diyabet varlığı ve RİA kullanımı ile arttığı da çalışmamızın ikincil sonuçlarıdır.

6.SONUÇ

Postmenopozal kanama sık gorulen bir jinekolojik yakınma olup, endometrium kanserinin ve diğer endometrial patolojilerin ilk belirtisi olabileceğinden mutlak bir değerdendirilmeyi gerektirir. Yapılan birçok çalışmada etiyolojik nedenler sorgulanmış ve atrofi başta olmak üzere östrojen replasman tedavisi, hipeplazi, polip ve kanser en sık etiyolojik nedenler olarak gösterilmiştir.

Son yıllarda tek başına östrojen tedavisinin uygulanmaması, hormon replasman tedavilerinin kullanımındaki çekincelerin de etkisi ile etiyolojik nedenlerin dağılımında değışiklikler olmuştur. Ancak son dönemde etiyolojik nedenleri saptamaya yönelik yeni çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle literatür bilgisinden farklı sonuçlar saptamış bulunmaktayız. Çalışmamızın sonucunda etiyolojik nedenler sıklık sırasına göre endometrial atrofi, endometrial polip, yetersiz materyal, kanser, proliferatif endometrium, hiperplaziler ve diğerleri şeklinde saptanmıştır.

Hastalarımız premalign+malign ve benign grup olarak 2 kategoride incelenmiş olup, demografik ve klinik özellikleri açısından da değerdendirilerek etyolojik nedenler üzerinde etkisi olabilecek faktörler sorgulanmıştır. Bu sonuçlara göre de yaş, reproduktif süre, gravida, parite, HT, OKS ve tamoksifen kullanımı ile premalign+malign lezyonlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Menopoz süresi, VKİ, DM varlığı, endometrial kalınlık artışı ve RİA kullanımının ise premalign+malign lezyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Rodger F, Walker J, Critchley H. Investigating the woman with postmenopausal bleeding. Trends In UGSH 2005;10:1-4.
2. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB, et al. Hysterectomy in the United States. Obstetrics & Gynecology 1994;83:4.
3. Brambilla D, McKinlay S, Posner J. The normal menopause transition. Maturitas 1992;14:103-115.
4. Deliveliotou AE, Aikaterini E. What Is Menopause? An Overview of Physiological Changes, in Skin, Mucosa and Menopause. Springer 2015;3-14.
5. Yumru AE, Bozkurt M, Çaylan Ö. Postmenopozal kanamalı vakalarda transvajinal sonografi, tanısal histeroskopi ve histeroskopi sonrası biopsinin değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakultesi Dergisi 2004;30:97-101.
6. Ebstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Transvaginal sonography, saline contrast sonography and hysteroscopy for intervention of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5mm. Ultrasound Obstetrics and Gynecology 2001;18:157-62.
7. Ebstein E, Ramirez A, Skorg L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstetrics and Gynecology Scan 2001;80:1131-36.
8. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. American Family Physician 1999;60:1371-1382.

9. Baldwin MT, Dudiak KM, Gorman BM, Catherine A. Focal Intracavitary Masses Recognized with the Hyperechoic Line Sign at Endovaginal US and Characterized with Hysterosonography. Radiological Society of North America 1999;19: 927-935.
10. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With What? Clinic Obstetrics Gynecology 1992;35:28-29.
11. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1982;142:1-6.
12. Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brolmann HAM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. Cancer 2000;89:1765-1772.
13. Stelmachow J. The role of hysteroscopy in gynecologic oncology. Gynecol Oncol 1982;14:392-395.
14. Osmer R, Völksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma?. Lancet 1990; 335:1569-73.
15. Kaunitz AM, Masciello A, Ostrowski M, Rovira EZ. Comparison of endometrial biopsy with the endometrial Pipelle and Vabra aspirator. The Journal of reproductive medicine 1988; 33:427-431.
16. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. Maturitas 1999; 33:139-144.

17. Malinova M, Pehlivanov B. Transvaginal sonography and progesterone challenge for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996; 52:49-53.
18. 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;280:1510-1517.
19. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 24:736-741.
20. Pala Ş, Atılgan R, Artaş G. Postmenopozal Kanamalı Olgularda Maligniteye İlerleyişte Yaş, Endometrium Kalınlığı ve Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması. *Fırat Medical Journal* 2015;20:215-218.
21. Lurain JR. Uterine Cancer. In: Berek JS, editors. *Novak's gynecology*, 10th ed. Los Angeles, California: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1143-1197.
22. Crispiens MA. Endometrial Cancer. In: Jones HW, Rock JA, editors. *Te Linde's operative gynecology*, 10th ed. Florida: Lippincott Williams & Wilkins, 2015; 1294-1295.
23. Spencer C, Cooper A, Whitehead M. Management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ: British Medical Journal* 1997; 315:37.

24. Choo YC, Mak KC, Hsu C, Wong TS, Ma HK. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. *Obstetrics & Gynecology* 1985; 66:225-228.
25. Hacker NF, Moore JG. Uterine Cancer. In: Hacker NF, Moore JG, editors. *Essentials of obstetrics and gynecology*, 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders,1998;635.
26. Pacheco JC, Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstetrics & Gynecology* 1968;32:40-46.
27. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1986;65:41-43.
28. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clinical obstetrics and gynecology* 1986;29:440-445.
29. Rogerson L, Jones S. The investigation of women with postmenopausal bleeding. *Personal Assessment in Continuing Education review* 1998;7.
30. Cauley SA, Cumming SR, Block DM. Prevalance and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *Am J Obstetrics Gynecology* 1990;165:1438-44.
31. Dinçer S, Yenicesu AG, Boztosun A, Çil F, Bıyık Y, Yanık A. Endometrioid tip endometriyum kanser vakalarımızın retrospektif değerlendirilmesi *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2014; 22-25.

32. Dinçer S, Yenicesu AG, Boztosun A, Çil F, Bıyık Y, Yanık A. Benign ve malign endometriyal patolojilerin klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması. Cumhuriyet Tıp Dergisi 2014;36:51-56.

33. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Uterus ve Endometriyum Hastalıklarının Transvajinal Sonografisi. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, editors. Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi, beşinci baskı, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000;851-868.

34. Yüksel T, Koca İ, Aytaç Yüksel P, Yurtsever MY, Ataşer Ç, Güler BB, et al. Postmenopozal Kanamalı Hastalarda Histopatolojik Sonuçların Vücut Kitle İndeksleri ve Serum Leptin Düzeyleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Istanbul Medical Journal 2014; 15.

35. Atasü T, Şahmay S. Uterusun malign hastalıkları. Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul 2001;299-322.

36. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. American journal of obstetrics and gynecology 2002;186: 669-674.

37. Wolfe SA, Mackles A. Malignant Lesions Arising from Benign Endometrial Polyps. Obstetrics & Gynecology 1962;20:542-550.

38. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GCH, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. European journal of gynaecological oncology 1999;21:180-183.

39. Orvieto R, Bar HI, Dicker D, Bar J, Ben RZ, Neri A. Endometrial polyps during menopause, characterization and significance. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 1999;78:883-886.

40. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2000;79:317-320.

41. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188:927-931.

42. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology* 1991;78:195-199.

43. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *The American journal of medicine* 1994;96:516-520.

44. Vasen H, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer research* 1993;14:1675-1678.

45. Giuntoli RL, Zacur HA, Goff B, Garcia RL, Falk SJ. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia. Official Reprint from UpToDate, 2014.

46. Mutter GL, Baak J, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *The Journal of pathology* 2000;190:462-469.
47. Lurain JR. Uterine Cancer. In: Berek JS, editors. *Novak's gynecology*, 10th ed. Los Angeles, California: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;1144-1145.
48. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstetrical & gynecological survey* 2004;59:368-378.
49. Agostini A, Cravello L, Shojai R, Schaeffer V, Bretelle F, Roger V et al. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;103:58-59.
50. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, Palazzo JP. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer* 1995; 5:233-235.
51. Karamursel B, Guven S, Tulunay G, Kucukali T, Ayhan A. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *International Journal of Gynecological Cancer* 2005;15: 127-131.
52. Michael F. *Gynecologic cancers*. Cancer, Wiley Online Library 1998;83: 1751-1756.
53. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *A cancer journal for clinicians* 2011;61:69-90.

54. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2007;46:26-32.
55. Goodman A. Premalignant and malignant disorders of the uterine corpus. In:De Cherney AH, Nathan L, Laufer N, Ashley SR, editors. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment, 8th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange 1994; 937-953.
56. Gerber J, Sozański L, Suchocki S. The risk factors of endometrial cancer, Ginekologia polska 2001;72:1418-1422.
57. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial Thickness in Tamoxifen-Treated Patients: An Independent Predictor of Endometrial Disease. Obstetrics & Gynecology 1999;93:1004-1008.
58. Notelovitz M. Gynecologic problems of menopausal women. Changes in extragenital tissues. Geriatrics 1978;33:51-3, 57-8.
59. Notelovitz M. Gynecologic problems of menopausal women. Changes in sexuality. Geriatrics 1978;33:24-30.
60. Keskin S, Keskin DD, Güngül EE. Pipelle ile Alınan Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 1950 Olgunun Analizi. Yeni Tıp Dergisi 2014;31:53.
61. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Luca Riboldi G, Surace M, Benzi G, et al. The epidemiology of endometrial cancer. Gynecologic Oncology 1991;41:1-16.
62. Di Spiezio Sardo A, Minozzi S, Gubbini G, Casadio P. Practical guideline in office hysteroscopy. Italian Society of Gynecological Endoscopy 2013; 8-9.

63. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 85:304-313.
64. Crispiens MA. Endometrial Cancer. In: Rock JA, Jones HW, editors. *TeLinde's Operative Gynecology*, 10 th ed. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003;1291-1294.
65. Bastert G, Costa S. Endometriumkarzinom, in *Therapiekonzepte Onkologie*, Springer 1995; 970-994.
66. Ashfaq R, Sharma S, Dulley T, Saboorian MH, Siddiqui MT, Warner C. Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women. *Diagnostic cytopathology* 2001;25:235-238.
67. Twu N, Chen S. Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Chinese medical journal* 2000;63:628-633.
68. Sardo ADS, Sharma M, Taylor A, Buck L, Magos A. A new device for "no touch" biopsy at "no touch" hysteroscopy: the H Pipelle. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004;191:157-158.
69. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma, *Obstetrics & Gynecology* 1991;77:954-956.
70. Guido RS, Kanbour-Shakir AMAL, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine* 1995;40:553-555.

71. Tanriverdi HA, Barut A, Gün BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Medical Science Monitor* 2004;10:271-274.

72. Meeks GR, Woodliff JM, Box ST, Cesare CD. Evaluation of endometrial biopsy using an aspiration curet without cervical tenaculum. *Southern medical journal* 1993;86:1011-1016.

73. Fleischer AC, Gordon AN, Entman SS. Transabdominal and transvaginal sonography of pelvic masses. *Ultrasound in medicine & biology* 1989;15:529-533.

74. Platt LD, Manning FA, Hill LM. Simultaneous real-time ultrasound scanning and pelvic examination in assessment of pelvic disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1980;136:693-694.

75. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role for this modality in the evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas* 2005;50:111-116.

76. Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette® and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2001;80:959-964.

77. De Silva B, Stewart K, Steven MSJD. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness and endometrial pipelle sampling as an alternative diagnostic procedure to hysteroscopy and dilatation and curettage in

the management of post-menopausal bleeding. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;17:399-402.

78. Flam F, Almström H, Hellström AC, Moberger B. Value of uterine artery Doppler in endometrial cancer. *Acta oncologica* 1995;34:779-782.

79. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996;174:1327-1334.

80. Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, De Bievre P, Taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first-line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 1997;10:121-125.

81. Kamel HS, Darwish AM, Abdel-Rady Mohamed S. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2000;79:60-64.

82. Williams CD, Marshburn PB. A prospective study of transvaginal hydrosonography in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998;179:292-298.

83. Cepni İ, Ocal P, Erkan S, Saricali FS Akbas H, Demirkiran F, et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology* 2005;45:30-35.

84. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the

investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2003;82:493-504.

85. Garuti G, Sambruni I, Cellani F, Garzia D, Alleva P, Luerti M. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1999;65:25-33.

86. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *Jama* 2002;288:1610-1621.

87. Litta P, Merlin F, Saccardi C, Pozzan C, Sacco G, Fracas M, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas* 2005;50:117-123.

88. Astrup K, Olivarius NDF. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2004; 83:203-207.

89. Van Hanegem N. The diagnostic work-up of women with postmenopausal bleeding. PhD thesis, The University of Amsterdam, 2015.

90. Van Hanegem N, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MPM, Mol BWJ, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas* 2011;68:155-164.

91. Van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, 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;197:147-155.

92. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000;93:131-134.

93. Clevenger HM, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94:516-520.

94. Emanuel MH, Ankum WM, Verdel MJC, Hart AAM. The reproductibility of the results of transvaginal sonography of the uterus in patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 1996;8:346-349.

95. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Archives of gynecology and obstetrics* 1998;262:133-139.

96. Ernster VL, Bush TL, Huggins GR, Hulka BS, Kelsey JL, Schottenfeld D. Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use. *Preventive medicine* 1988;17:201-223.

97. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in

conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Bmj* 1989;298:147-151.

98. Scragg R, McMichael A, Seemark RF. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease-a case-control study. *Br Medical Journal* 1984;288:1795-1799.

99. Egeland G, Kuller L, Matthews KA, Kelsey SF, Cauley J, Guzick D. Hormone replacement therapy and lipoprotein changes during early menopause. *Obstetrics & Gynecology* 1990;76:776-782.

100. Chae C, Ridker P, Manson J. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Thrombosis and haemostasis* 1997;78:770-780.

101. Tıraş B, Kurdoğlu M. Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türk Tabipler Birliği, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004;13:332-333.

102. Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution—a review. *Gynecological Endocrinology* 2016;1-4.

103. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 289:2651-2662.

104. Özcan H, Oskay Ü. Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. Göztepe Tıp Dergisi 2013;28:157-163.
105. Fistoncic I, Hodek B, Klaric P, Jokanovic L, Grubisic G, Ivcevic BT. Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. Journal of clinical ultrasound 1997; 25:431-435.
106. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. Obstetrics & Gynecology 1999;93:594-598.
107. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. Ultrasound in obstetrics & gynecology 1996;7:315-321.
108. Phillip H, Dacosta V, Fletcher H, Kulkarni S, Reid M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Afro-Caribbean Jamaican women with postmenopausal bleeding. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2004;24:568-572.
109. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. European journal of epidemiology 2000;16:899-905.

110. Strinić T, Buković D, Bilonić I, Hirš I, Despot A, Boćan A. Socio-demographic characteristics of women with endometrial carcinoma. Collegium antropologicum 2003;27:55-59.

111. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. Gynecologic oncology 2003;90:150-157.

112. Bruchim I, Biron ST, Altaras MM, Fishman A, Beyth Y, Tepper R, et al. Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. Journal of clinical ultrasound 2004;32:219-224.

113. 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. International journal of cancer 2004;108:613-619.

114. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: A population-based study in Finland. International journal of cancer 2002;98:912-915.

115. Kvåle G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. Cancer research 1988;48:6217-6221.

116. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with

postmenopausal bleeding a Nordic multicenter study. American journal of obstetrics and gynecology 1995;172:1488-1494.

117. 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;11:185-192.

118. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Luca Riboldi G, Surace M, Benzi G, et al. Diabetes and endometrial cancer: An Italian case-control study. International journal of cancer 1999;81:539-542.

119. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2001;10:611-616.

120. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. British journal of cancer 2014; 111:1432-1439.

121. Al-Kadri HM, Al-Awami SH, Madkhali AM. Assessment of risk factors of uterine cancer in Saudi patients with postmenopausal bleeding. Saudi medical journal 2004;25:857-861.

122. Quereux C, Gabriel R. Non contraceptive benefits of oral contraception. Gynecologie, obstetrique & fertilite 2003;31:1047-1051.

123. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Journal of the National Cancer Institute 1998;90:1371-1388.

124. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Journal of the National Cancer Institute 1995;87:645-651.

125. Swerdlow AJ, Jones M. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. Journal of the National Cancer Institute 2005;97:375-384.

126. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecologic oncology 2004;94:256-266.

127. Felix AS, Gaudet MM, Vecchia CL, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: A pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. International Journal of Cancer 2015;136:410-422.

8. ÖZET

Bu çalışmada amacımız postmenopozal kanamaya sebep olan etiyolojik faktörlerin dağılım sıklıklarının araştırılmasıdır.

Çalışmanın amacına yönelik olarak postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Öykü, fizik muayene ve endometrial biyopsi sonuçlarını kapsayan tıbbi kayıtlar retrospektif olarak incelenmiş, etyolojik faktörlerin dağılım sıklıkları ve hastalara ait demografik faktörlerin bu patoloji sonuçları ile olan ilişkileri irdelenmiştir.

Postmenopozal kanamanın en sık sebebi endometrial atrofi olmakla birlikte, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser gibi nedenlerin de oldukça sık karşılaşılan etiyolojik nedenler olması sebebi ile menopoz sonrası meydana gelen kanamaların ciddiyle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak postmenopozal kanamalı kadınlarda endometrial patoloji sonuçları sıklık sırasına göre endometrial atrofi, endometrial polip, yetersiz materyal, kanser, proliferatif endometrium, hiperplaziler ve diğerleri şeklinde saptanmıştır. **Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak, östrojen replasman tedavisinin postmenopozal kanamalarda bir etiyolojik neden olmadığı görülmüştür.** Postmenopozal kanamalara sebep olabilecek premalign ve malign lezyonların hastaların VKİ, menopoz süresi, DM varlığı, ultrasonografik olarak kalın endometrium saptanması ile ilişkili olduğu görülmüştür.

9. SUMMARY

In this study our aim was to determine the frequency of etiologic factors causes postmenopausal bleeding.

For the purpose, a total number of 200 women with postmenopausal bleeding were included to the study. Medical records regarding history, physical examination and endometrium biopsy of these cases were retrospectively analysed. Frequency of etiologic factors and relevancy of pathological results with demographic factors were determined.

Although endometrial atrophy is the most frequent cause, postmenopausal bleeding should promptly be evaluated since endometrial hyperplasia and cancer are frequently underlying cause.

In conclusion, histopathologic diagnosis of the women with postmenopausal bleeding were established as endometrial atrophy, endometrial polyp, insufficient material, cancer, proliferative endometrium, endometrial hyperplasia and other disorders respectively. **Contrarily to the previous studies, our study showed that estrogen replacement therapy was not a reason in postmenopausal bleeding.** We found that premalignant and malignant lesions were related to the patients' BMI (body mass index), duration of postmenopause, the presence of diabetes, determination of thick endometrium by ultrasonography.

10. EKLER



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ümit Yasemin
Soyadı: Sert
Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 04.04.1985

Eğitimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
Melikşah İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)