



T.C. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

KADIN HASTAKLIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalarda preoperatif endometriyum örneklemesinin postoperatif premalign/malign patoloji sonuçlarla karşılaştırılması

Dr.Mahru NURULLAYEVA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA /2020

T.C. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

KADIN HASTAKLIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalarda preoperatif endometriyum örneklemesinin postoperatif premalign/malign patoloji sonuçlarla karşılaştırılması

Dr.Mahru NURULLAYEVA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez danışmanı: Dr.Öğr.Gör. Raziye DESDİCİOĞLU

ANKARA /2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğıtimimin ilk gününden itibaren sıcak ve samimi bir çalışma ortamı sağlayan, ister akademik nosyonu , isterse de mütevaziliği, anne sıcaklığı ve güleryüzü ile herdaim yanımızda olduğunu gösteren, örnek türk kadını, gurur kaynağımız değerli hocamız Prof. Dr.Ayşe Filiz YAVUZ'a ve tezimin yazılmasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer ablamız Dr.Öğr.Gör. Raziye DESDİCİOĞLU'na, mesleki eğitimime emeği ve katkılarından dolayı değerli uzman abla ve abilerim, Doç.Dr.Hüseyin Levent KESKİN, Op.Dr.Emine ÇELEN ULUÇAM ,Op.Dr.Ulaş ÇALI, Op.Dr.Ayşegül ÇİNKAYA, Doç.Dr.Zehra KURDOĞLU , Doç.Dr.Melahat YILDIRIM, Doç.Dr.Esengül TÜRKYILMAZ, Doç.Dr.Emre Erdem TAŞ, Op.Dr.Gülin Feykan YEĞİN, Op.Dr.Gamze YILMAZ, Dr.Öğr.Gör. Batuhan TURGAY ve Op.Dr.Göksun İPEK'e teşekkürlerimi kendime borç bilirim.

Eğitimim süresince arkadaşlık ve saygı çerçevesinde çalıştığım bütün meslektaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personel ekibine ve karşılaştığım bütün güleryüzlü , sıcakkanlı, anlayışlı hastalarımıza sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın bütün iyi-kötü anlarındakı gibi bu yılları da benimle paylaşan , maddi-manevi her türlü desteklerini herdaim hissettiren sevgili anne ve babama, canım kardeşime, özellikle de anlayışı, desteği ve sonsuz sevgisi için gurur kaynağım, değerli eşim Dr.Elnur NURULLAYEV'e ve tabii ki minik varlığıyla dünyamı aydınlatan, en yoğun ve stresli anlarımda bile yorgunluğumu, üzüntümü unutturan , canımın parçası sevgili oğluma sonsuz minnettarım!

Her birinize saygı ve sevgilerimle…

Dr. Mahru NURULLAYEVA

ANKARA 2020

ETİK BEYAN

Bu çalışmadakı tüm bilgileri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, kullandığım tüm bilgi ve sonuçları bilimsel kurallara uygun olarak sunduğumu, belirttiğim sonuçlarda hiçbir değişiklik yapmadığımı, yararlandığım kaynaklarda bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin Dr.Öğr.Gör. Raziye Desdicioğlu danışmanlığında tarafımdan yazıldığını ve Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kurallarına uyulduğunu beyan ederim (Tez onay belgesi ekte mevcuttur).

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **vv**
ABSTRACT ..... **vvii**
KISALTMALAR ..... **vii**
TABLOLAR……..……**ix**
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER……..……..……..**x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HİSTEREKTOMİ……....3
2.1.1 ANATOMİ VE FİZYOLOJİ ……..……3
2.1.2 TANIM VE TERMİNOLOJİ ……..…… ..7
2.1.3 HİSTEREKTOMİ TARİHİ …….....8
2.1.4 HİSTEREKTOMİ SIKLIĞI ……..……... 9
2.1.5 HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI……..……..9
2.1.6 PREOPERATİF HAZIRLIK……..... 11
2.1.7 HİSTEREKTOMİ TİPLERİ VE TEKNİKLERİ …….……12
2.2 ENDOMETRİUM KANSERİ ……...…..15
2.2.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ…… ……..15
2.2.2 RİSK FAKTÖRLERİ ……..…15
2.2.3 KORUYUCU FAKTÖRLER…….……....18
2.2.4 PREMALİGN LEZYONLAR-ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ…….....19
2.2.5 KLİNİK SEMPTOMLAR …….……...20
2.2.6 TANI VE TARAMA …….…….…….21
2.3 ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ……...23
3. GEREÇ VE YÖNTEM …….……...27
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... .37
7. KAYNAKLAR 38
8. EKLER …….....47

ÖZET

Giriş ve Amaç: Histerektomi sezaryenden sonra en sık yapılan ikinci jinekolojik operasyondur. Genellikle benign endikasyonlarla yapılmakta olsa da öncesinde olası maligniteyi dışlamak amacıyla endometrial örneklemenin gerekliliği tartışmalı bir konudur. Endometrial örneklemenin invaziv işlem olması, yüksek yanlış negatif sonuçları, enfeksiyon, kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonları, ayrıca hastaya getirdiği ek anestezi riski ve iş gücü kaybı nedeniyle, çalışmamızda benign endikasyonlu histerektomi öncesi rutin uygulanmasının gerekip gerekmediği araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Aralık 2019 tariherli arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde benign endikasyonlarla ve endometrial hiperplaziler nedeniyle histerktomi yapılan 934 hastanın demografik ve klinik özellikleri, preoperatif ve postoperatif endometrial patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalar öncelikle menopoz durumuna göre postmenopozal (1 yıl süreyle amenoreik olanlar) ve premenopozal (diğer) dönemdeki hastalar olarak ayrıldı. Sonra onların içerisinden endometrial kanser açısından asemptomatik (anormal uterin kanama veya postmenopoze kanaması olmayan) ve anormal ultrason bulguları olmayan hastalar ele alındı. Ardından bu hastalar da preoperatif endometrial örnekleme yapılıp yapılmamasına göre bölündü. Çalışmamıza dahil edilen bu hastalar toplam 4 ayrı grup şeklinde incelendi. Gruplardaki hastaların demografik özellikleri ve nihai patoloji sonucunda premalign/malign lezyon oranı karşılaştırıldı. Ayrıca bu gruplarda özellikle myoma uteri nedeniyle histerektomi yapılan hastaların premalign ve malign patoloji oranları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil 934 hastanın 399'u postmenopozal, 535'i ise premenopozal dönemde idi. Postmenopozal dönemdeki hastalar içerisinden klinik olarak endometrial patoloji açısından asemptomatik (anormal uterin kanama veya postmenopoze kanaması olmayan) ve anormal ultrason bulguları olamayan hastaların sayısı 157 olup , biopsi yapılan (grup 1) 24 ve yapılmayan (grup 2) 133 olgu vardı. Grup 1'deki hastaların nihai patoloji sonucunda 1'i atipisiz EH, 2 'si atipili EH, 6'sı ise endometriyum kanseri izlendi. Grup 2'de ise 18 hastada atipisiz EH, 15 hastada atipili EH ve 30 hastada endometriyal kanser rastlandı. Bu son üç parametreler birleştirilerek karşılaştırıldı. Gruplarda gözlenen histerektomi sonuçlarının oranları birbirine benzerdi. Nihai patoloji sonuçlarında gruplara bağlı anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Premenopozal dönemdeki hastalar içerisinden aynı şekilde asemptomatik ve anlanmlı ultrason bulgusu olmayan 221 hasta sonuçları biopsisi olan (grup 3) 42 ve olmayan (grup 4) 179 olgu şeklinde değerlendirildi. Grup 3'de 2 hastada atipisiz EH ve 1'inde endometriyum CA sonucu gözlendi, atipili EH sonucu çıkan hasta olmadı. Grup 4'de ise 2 atipisiz EH, 3 hastada ise endometriyum kanseri vardı. Bu grupta da atipili EH izlenmedi. Bu iki grup hastaların da histerektomi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmadı ($p>0,05$) . Toplam 4 grup şeklinde değerlendirdiğimiz hastaların histerektomi endikasyonlarından özellikle myoma uteri ve diğer benign (prolapsus, TOA, adneksiyel kitle vs.) ayrıca incelendi. Myoma uteri endikasyonlu hastaların hiç birinde endometrial premalign veya malign patoloji sonucu izlenmedi. 4 grup şeklinde incelenen toplam 378 hastada insidental kanser oranı %1.05 (n:40) olarak saptandı.

Sonuç: Benign endikasyonlarla histerektomi planlanan hastalara rutin endometrial biopsi yapılması etkin gözükmemektedir. Özellikle postmenopozal dönemdeki bu hastalarda insidental kanser saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Benign, Dilatasyon&Küretaj, Endometrial örnekleme, histerektomi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Hysterectomy is the second most common gynecological surgical operation worldwide after cesarean section. Although it is usually done with benign indications, the necessity of endometrial sampling to rule out possible malignancy is controversial. In our study, we aimed to investigate whether routine administration should be performed before benign indication hysterectomy because the fact that endometrial sampling is an invasive procedure, high false negative results, serious complications such as infection, bleeding and perforation, and additional risk of anesthesia and loss of labor.

Material and Method: The demographic and clinical features, preoperative and postoperative endometrial pathology results of 934 patients who underwent hysterectomy due to endometrial hyperplasia and benign indications between January 2009 and December 2019 were evaluated retrospectively. These patients were divided into postmenopausal (1 year amenorrheic) and premenopausal (other) patients according to menopausal status. Then, patients who were asymptomatic (without abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding) and no abnormal ultrasound findings were discussed. Next these patients were divided according to whether preoperative endometrial sampling was performed. These patients included in our study were examined in a total of 4 separate groups. The demographic characteristics and final pathology of the patients in the groups compared the premalign / malignant lesion rate. In addition, premalignant and malignant pathology rates of patients who underwent hysterectomy due to myoma uteri were calculated in these groups.

Results: Of the 934 patients included in the study, 399 were in postmenopausal and 535 were in premenopausal period. Among the patients in the postmenopausal period, there were 157 patients who were asymptomatic (without abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding) and no abnormal ultrasound findings in terms of clinical endometrial pathology,which was 24 cases with biopsy (group 1) and 133 cases without (group 2). As a result of the final pathology of the patients in group 1, 1 of them had without atypical EH, 2 of them had atypical EH, and 6 of them had endometrial cancer. In group 2, there were 18 patients without atypical EH, 15 patients with atypical EH and 30 patients with endometrial cancer. These last three parameters were combined and compared. The rates of hysterectomy results observed in the groups were similar. No significant differences were observed in the final pathology results depending on the groups ($p > 0.05$). Among the patients in the premenopausal period, 221 patients without asymptomatic and understood ultrasound findings were evaluated as 42 patients with biopsy (group 3) and 179 patients without (4 group). In group 3, 2 patients without EH and 1 with endometrium CA were observed, and no patients with EH. In Group 4, 2 atypical EH and 3 patients had endometrial cancer. No atypical EH was observed in this group. No statistically significant results were obtained in the hysterectomy results of these two groups of patients ($p > 0.05$). Among the indications of hysterectomy, especially myoma uteri and other benign (prolapse, TOA, adnexal mass, etc.) of the patients we evaluated in 4 groups and examined. The patients with myoma uteri indications had no any endometrial premalignant or malignant pathology. Incidental cancer rate was found to be 1.05% (n: 40) in 378 patients examined in 4 groups.

Conclusion: Routine endometrial biopsy does not appear to be effective in patients who are planned hysterectomy with benign indications. Especially in these patients in the postmenopausal period, incidental cancer is detected but it is not statistically significant.

Keywords: Benign, Dilatation & Curettage, Endometrial sampling, Hysterectomy

KISALTMALAR

ACOG: The American College Of Obstetricians and Gynecologists

AUK: Anormal uterin kanama

BT: Bilgisayar tomografi

CA: Kanser

D&C: Dilatasyon ve küretaj

EÇDK: Endometrial çift duvar kalınlığı

EİN: Endometrial intaepitelyal neoplazi

EH: Endemtrial hiperplazi

FSH: Follikül stimulan hormon

GnRH: Gonodotropin releasing hormon

HSV: Herpes Simplex Virus

HSİL: High grade squamous intraepithelial lesion

H/S: Histeroskopi

HRT: Hormon replasman tedavisi

LH: Luteinizan hormon

LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

SHG: Sonohisterografi

TAH –BSO: Total abdominal histerektomi-Bilateral salpingo-ooforektomi

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

VH: Vajinal histerektomi

WHO: World Health Organization

TABLOLAR

Tablo 1: Histerektomi endikasyonları **…….**9

Tablo 2: Endometrioid kaserler için risk faktörleri……... 15

Tablo 3: **:** WHO 94 sınıflamasına göre farklı endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir ……..….. 19

Tablo 4: Olguların gruplara göre dağılımı……28

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 2 olgularının demografik özellikleri…….30

Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2 olgularının histerektomi sonrası nihai patoloji sonuçlarının karşılaştırılması…….....30

Tablo 7: Grup 3 ve Grup 4 olgularının demografik özellikleri……31

Tablo 8: Grup 3 ve Grup 4 olgularının histerektomi sonrası nihai patoloji sonuçlarının karşılaştırılması……..31

Tablo 9: Grup 1 ve 2 için myoma uteri ve diğer benign endikasyonlu histerektomize hastaların nihai patoloji sonuçları…….….32

Tablo 10: Grup 3 ve 4 için myoma uteri ve diğer benign endikasyonlu histerektomize hastaların nihai patoloji sonuçları…….……33

ŞEKILLER

Şekil 1: Kadın iç genital organlarının anatomisi ……. 4

Şekil 2: Uterusun vaskularizasyonu ve ligamanları……..5

Şekil 3: Menstruel siklusun farklı fazlarında uterin değişiklikler…….. 6

Şekil 4: Histerektomi yöntemlerinin şematik anlatımı……. 12

Şekil 5: D&C'nin komplikasyonu olarak uterin perforasyon…….. 24

Şekil 6 : Endometrial örnekleme amaçlı aspirasyon biopside kullanılan çeşitli alet ve kanüller…..……25

GRAFİKLER

Grafik 1: Çalışmamıza dahil edilen ve edilmeyen hastaların parametreler……. 28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Histerektomi, bütün dünyada jinekologların sezaryen operasyonundan sonra en sık uyguladığı ikinci ameliyattır (1). Kadınlarda histerektomi sıklığı %1.2 ile %5.4 arasında bildirilmektedir (2). Histerektomi operasyonu yapılan kadınların % 75'i 20-49 yaş arasındadır ve ortalama yaş 42,7 'dir (3)

Amerikalı kadınların üçte birinden fazlası 60 yaşına geldiğinde histerektomi ameliyatı geçirmiş olmaktadır (4). Amerika Birleşik devletlerinde (ABD) benign endikasyonlarla yapılan histerektomi operasyonu oranları son 20 yılda azalmakla beraber halen çok sayıda kadın benign sebeplerle histerektomi olmaktadır (4).

Operasyon tekniği olarak abdominal, vajinal, laparoskopik ve robotik yollarla uygulanmaktadır. Uygulanacak histerektomi tekniğini belirlemede; operasyonun endikasyonu, hastanın tercihi, kondüsyonu, cerrahın eğitim ve deneyimi göz önünde tutulmalıdır (5).

Histerektominin tüm dünyada en sık endikasyonu leiyomyomlardır . Bunun dışında anormal uterin kanama, endometriozis, kronik pelvik ağrı, uterin prolapsus, serviksin invaziv ve preinvaziv hastalıkları, gestasyonel trofoblastik hastalıklar, endometrial kanser , adneksiyal maligniteler, atipik endometrial hiperplaziler ve obstetrik kanamalar vs. yer alır. Malignite ise tüm histerektomi endikasyonlarının %10'unu oluşturur (6).

Benign nedenlerle histerektomi planlanan hastalarda, eşlik eden endometrial maligniteyi dışlamak amacıyla pek çok merkezde çeşitli tekniklerle endometrial doku örneklemesi yapılmaktadır. Endometriyum kanseri dünya genelinde gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 2. en sık jinekolojik kanserdir. Kadınlarda meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra en sık dördüncü malignitedir (7). Türkiyede de bu kanser jinekolojik maligniteler arasında ilk sıradadır,yıllık yaklaşık 3890 yeni vaka bildirilmekte ve uterin korpus kanserlerine bağlı yaklaşık 520 ölüm görğlmektedir (8).

Endometriyum kanseri kanser nedenli ölümler arasında 8.sıradadır (9). Bu hastalık tanısı alana olguların %70-80'i tanı esnasında evre 1'dir ve %96 oranında 5 yıllık yaşam şansına sahiptir (10). Bu sebeple erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır.

Endometriyum kanseri sıklıkla postmenopozal dönemde görülmektedir .Kadınların yaşam boyu bu kansere yakalanma riski %2 - 2.5 civarında olup ortalama tanı yaşı 61'dir 40 yaşın altında ise görülme sıklığı %1'den azdır (10). Hastaların büyük çoğunluğunda şikayet anormal vajinal kanama olup sıklıkla postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal ve anovulatuar premenopozal hastalarda intermenstual vajinal kanama ya da uzun süreli yoğun adet kanaması durumlarında kanser şüphesi gözardı edilmemeli ve dikkatli anamnez, pelvik muayene (vajinal spekulum ve bimanuel) , ayrıca görüntüleme yöntemleri (özellikle transvajinal ultrason) ve tanı amaçlı endometrial biopsi yapılmalıdır.

Endometrial kanserler histopatolojik ve klinik özelliklerine göre başlıca iki gruba ayrılır. Endometrioid endometrial karsinomlar (tip I), ve non –endometrioid endometrial karsinomlar (tip II). Tip I endometrial kanserler genellikle karşılanmamış östrojenin etkisi ile oluşurken, tip II endometrial kanserler östrojenden bağımsız atrofik zeminde gelişirler. Tip I kanser; endometriyum kanserinin %70-80 nini oluştur ve tip II kansere göre daha erken yaşta görülür, daha iyi prognoza sahiptir (11,12).

Endometriyum kanseri gelişimine sebep olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlardan en önemli risk faktörlerinden biri progeteron ile karşılanmamış östrojendir. Karşılanmamış östrojene yol açan durumlar arasında ise polikistik over sendromu, obezite, nulliparite, infertilite, erken menarş-geç menapoz, menapozda östrojen tedavisinin progesteronsuz kullanımı gibi uzun süreli östrojene maruziyet sebepleri endometriyum kanseri risk faktörleri

bulunur. Diyabet, hipertansiyon ve hipotroidi gibi medikal durumların da endometriyum kanseri ile birlikteliği gösterilmiştir. Aşırı östrojen maruziyeti önce prekanseröz lezyonların oluşmasına neden olur, bu aşamada tedavi sağlanmazsa süreç kanser oluşumu ile sonuçlanır (13).

Endometriyal kanser şüphesi olan her hastadan endoservikal küretaj (ECC) ve endometrial biyopsi alınmalıdır. Bazı yayınlar endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan hastalarda anestezi altında fraksiyonel küretaj (FC) yapılmasını daha doğru yaklaşım olarak önermektedir (14).

Endometrial biopsinin endometrial kanser tanısında tüm dünyada en yaygın yöntem olarak kullanılmasına rağmen literatürde yüksek yanlış negatiflik oranlarına sahip bir girişim olduğunu iddia eden yayınlar bulunmaktadır (15). Ayrıca küretaj hem hastaya histerektomi öncesi ek bir anestezi riski yüklemekte hem de hastane masraflarının artmasına neden olmaktadır. Bu yönteme bağlı uterin perforasyon (%0.6-0.13), enfeksiyon (%0.3-0.5) ve serviks laserasyonları (%3-6) gibi komplikasyonlar görülmektedir (16). Ayrıca kavitenin yarısından azının örneklenebildiği bildirilmektedir (16). Bu yüzden rutin preoperatif küretajın gerekliliği sorgulanmaktadır.

Bizim çalışmamızın amacı benign endikasyonlarla (myoma uteri, adneksiyal kitle, pelvik organ prolapsusu, endometriozis, adenomyozis, tuboovaryan abse, kronik plevik ağrı, tekrarlayan endometriyal polip) histerektomi yapılan hastalarda insidental kanser vakalarını atlamamak için rutin olarak endometrial örnekleme yapılıp yapılmaması gerekliliğini ortaya koymaktır . Bu amaçla Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 2009-2019 yılları arasında yukarıda bahsedilen endikasyonlarla histerektomi operasyonu uygulanan 1012 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Operasyon öncesi endometrial örnekleme yapılan hastalar ve yapılmadan ameliyat edilenlerin nihai patolji sonuçlarını karşılaştırarak premalign/malign vaka oranları ve bu oranları etkileyen hastaya ait faktörler değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

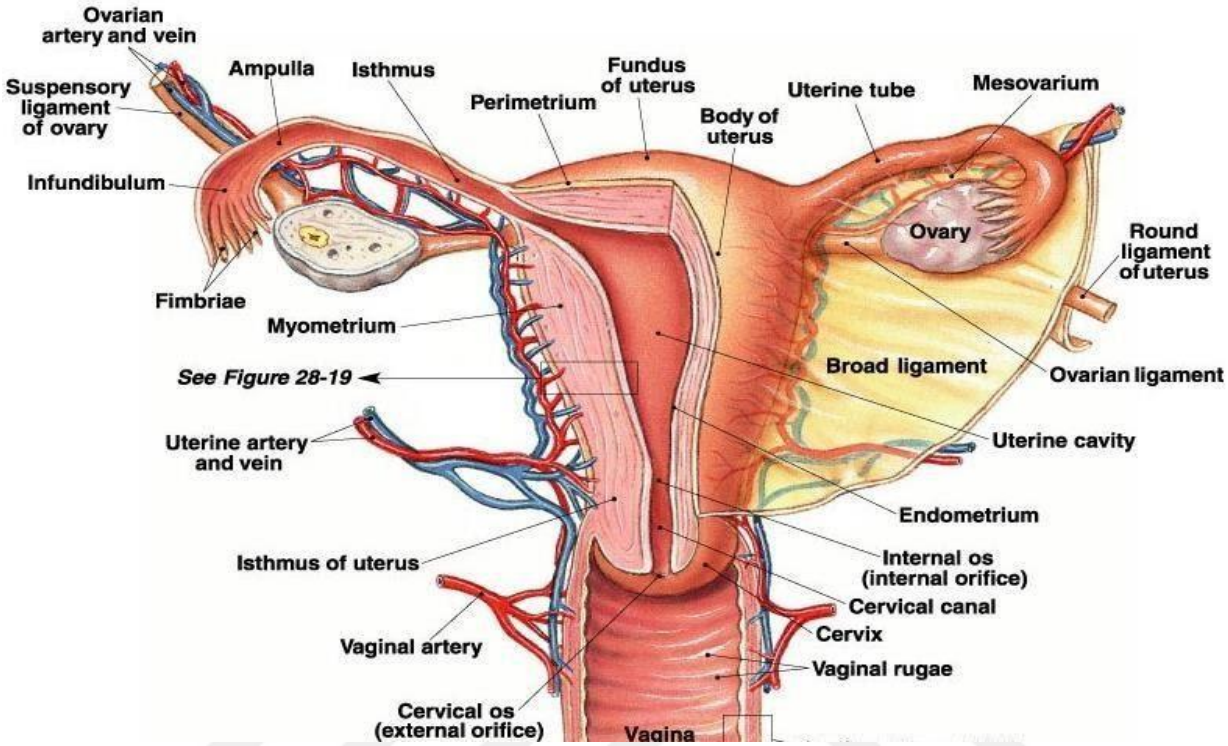
Kadın iç genital organlarından olan uterus pelvik yerleşimli olup çoğunlukla kas dokusundan oluşan önemli bir yapıdır (17) . Boyutları yaş ve hormonal duruma göre değişiklik göstermektedir. Neonatal dönemde , maternal ve plasental östrojen etkisi ile çocukluk dönemine göre daha büyüktür ve uzunluğu yaklaşık 4 cm ölçülmektedir. Yenidoğanda ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm'e geriler ve puberte dönemine doğru yeniden artış gösterir. Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında ve yaklaşık 30-40 gram ağırlığındadır .Doğum yapmış kadınlarda uterus boyutları artar (18).

Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört kısma ayrılır (Şekil 1) (19). Fundus, uterusun en üst kısmıdır, tuba uterinaların uterusa açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusa açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis olarak iki bölüme ayrılır (20). Uterus içindeki boşluk kavum uteridir, yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile rektum ile komşudur.

Uterusu yerinde tutan dört adet ligaman vardır (Şekil 1). Ligamentum latum uteri(broad ligaman), uterusu çepeçevre saran peritondan oluşmaktadır ve uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak parietal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri,round ligaman), uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanalla labium majusun subkutan dokusuna uzanır. Kardinal ligaman (Mackenrodt bağı,transvers servikal ligaman)uterusu yerinde tutan en güçlü bağdır, serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlıyor. İçerisinden üreter ve uterin arter geçer. Uterosakral ligamanlar istmus uteriden başlar ve arkada sakrumda geniş bölgeye bağlanır ve Douglas boşluğunun yan sınırlarını oluşturur. Esas olarak düz kastan oluşur ve pelvik otonom sinirlerin bazılarını içerir. Uterusu yerinde tutan 2. en güçlü bağdır. Parametrium vajina boyunca aşağıya doğru parakolpium olarak devam eder (20,21).

Uterus endometriyum, myometrium ve perimetrium olarak 3 tabakadan oluşur (Şekil 1):

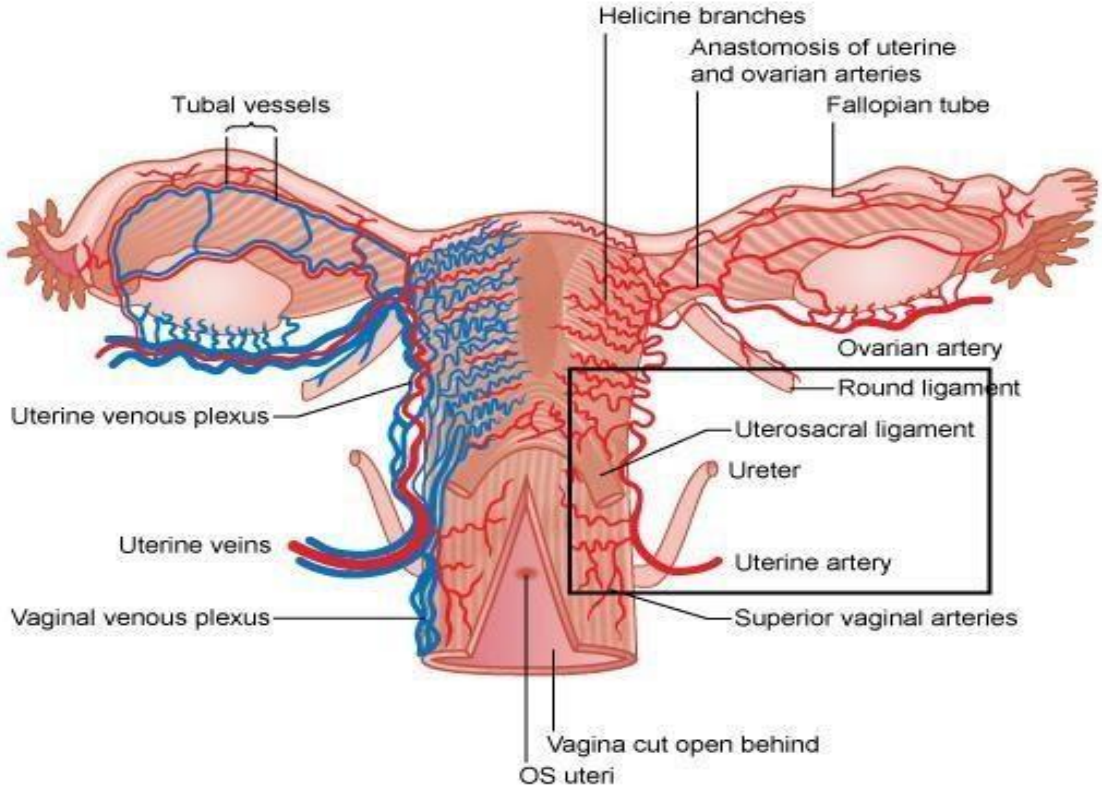
1. Endometriyum: bazal (alt 1/3) ve fonksiyonel (üst 2/3) tabakadan (stratum kompaktum-stratum spongiosum) oluşur.Tek katlı kolumnar epitelle döşelidir ve endoservikal kanalda da bu tekkatlı kolumnar epitel devam eder. Endomeriumun kalınlığı 0,5 mm'den daha incedir. Reprodüktif dönemde, endometriyumda overin hormonal etkisi ile siklik morfolojik değişiklikler başlar (22). Proliferasyon veya folliküler faz overlerde follikül gelişiminin başlamasından ovulasyon oluncaya kadar olan dönemi, sekretuar veya luteal faz ise ovulasyondan sonraki dönemi kapsar. Normal siklusta postovulatuar dönem sabittir ve 14 gündür. Bu döngüsel değişiklik menopoz dönemine kadar devam eder.Menopozda fonksiyonel tabaka kaybolur, ince sığ bir bazal tabaka izlenir (23).



Şekil 1: Kadın iç genital organlarının anatomisi (24).

2. Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Miyometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriyumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır (23).
3. Perimetrium (Seroza): Korpus uteriyi ön ve arkadan, serviks uteriyi ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır (23).

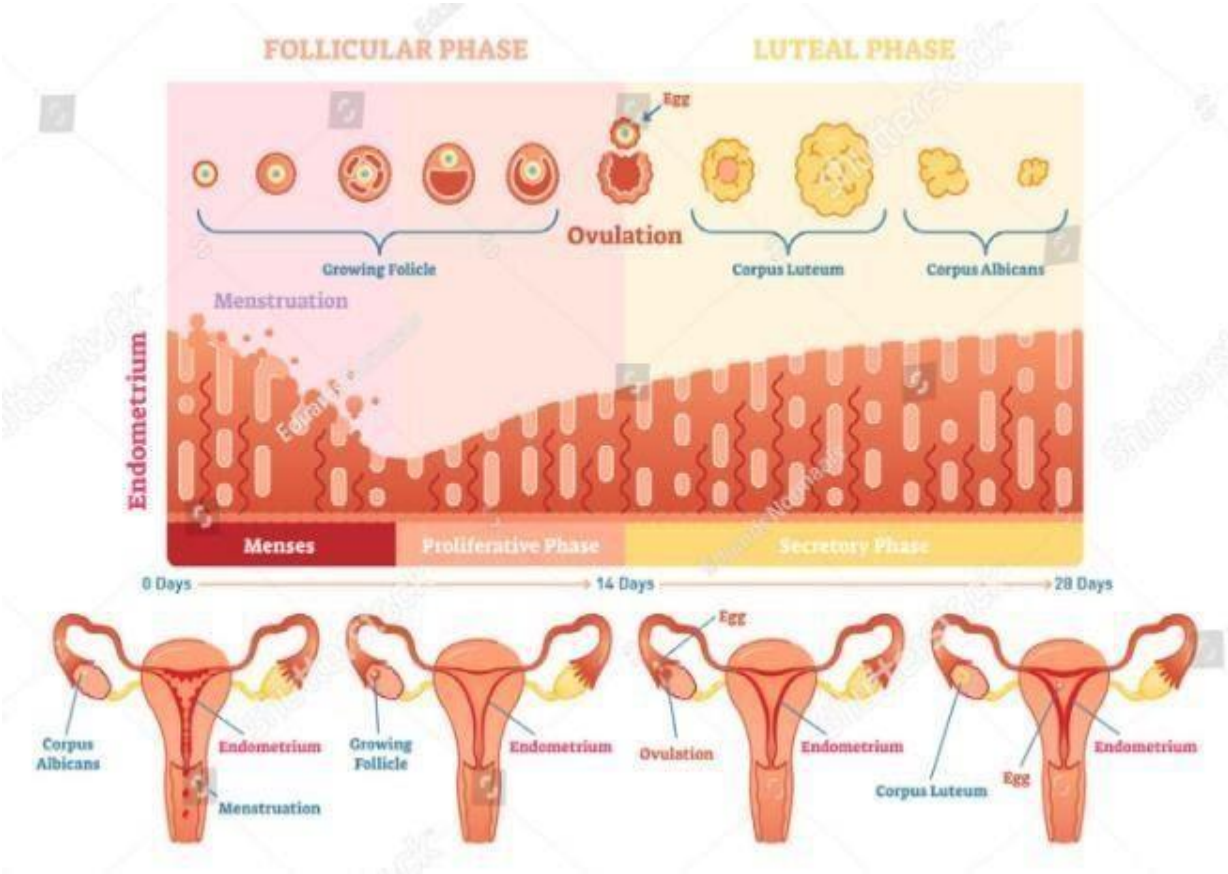
Uterusun esas vaskülizasyonu a.iliaca internanın dalı olan a. uterinalar tarafından sağlanır. Asendan dalıyla a.ovarica, desendan dalıyla a.vajinalis ile anostomoz yapar (Şekil 2) (24). Venleri bir pleksus oluşturarak vena uterinaya, oradan da hipogastrik vene dökülür. Serviks ve alt uterin segment lenfatikleri eksternal iliak zincire, fundus lenfatikleri paraaortik zincire, round ligaman düzeyindeki lenfatikler süperfisyal inguinal, femoral ve ardından eksternal iliak zincire dökülürler.



Şekil 2: Uterusun vaskularizasyonu ve ligamanları (24).

Uterusun innervasyonu uterovajinal pleksustan (Frankenhauser ganglionu) olmaktadır. Uterustan kalkan ağrıyı ileten lifler T11-L2 segmentlerinden medulla spinalise girirler (23).

Endometriyumun steroid hormonların etkisiyle menstruel siklus boyunca çeşitli değişikliklere uğramaktadır (Şekil 3). Bu endokrin, parakrin ve otokrin yanıt hem endometrial bezlerde, hem de onları çevreleyen stromasında ve kanlanmasını sağlayan spiral arteriollerde görebiliriz. Bu dokular temelde östrojen ve projesteron etkisiyle proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon (menstruasyon ile sonlanır) ve rejenerasyon süreçlerinden geçmektedir. endometriyumun yüzeyel üçte birlik kısmı her siklusta prolifere olup, gebeliğin olmadığı durumlarda yıkıma uğrayan desidua fonksiyonalis olarak tanımlanan bölgesini oluşturur. Bu işlevsel tabaka, derinde yerleşik ara bölgeden (stratum spongiozum) ve yüzeyel bir zondan (stratum kompaktum) meydana gelmektedir. En derinde ve myometriuma komşu bölge olan desidua basalis ise, belirgin aylık proliferasyona uğramamakla birlikte, menstruel yıkımdan sonraki rejenerasyona katılır. endometriyumda meydana gelen kompleks olayları sadeleştirmek üzere endometrial siklusu, overyan siklustaki folliküler faza tekabül eden proliferatif faz ve luteal faza korele olan sekretuar faz olarak inceleyebiliriz (25).



Şekil 3: Menstruel siklusun farklı fazlarında uterin değişiklikler (25).

Proliferatif faz menstruel yıkımdan ovulasyona kadar geçen süreci kapsar. Vajinal kanamanın ilk günü siklusun birinci günü olarak tanımlanır. Proliferatif fazın başında endometriyum ince olarak gözlenmektedir (1-2mm). Dolaşımdaki artan östrojen seviyelerine yanıt olarak desidua fonksiyonaliste progresif mitotik gelişim görülmektedir. Ön planda olan bulgu ise kısa, dar lümenli ve düz yapıdaki endometrial bezlerin, daha uzun ve kıvrımlı yapılar haline gelmesidir. Histolojik olarak bakıldığında proliferatif fazın başında görülen düşük kolumnar epitel, ovulasyona yakın dönemde multipl mitotik hücre ihtiva eden yalancı çok katlı kolumnar epitele (psödostratifiye) dönüşmektedir. Bu aşamada stroma yoğun olup, az sayıda vasküler yapı barındırmaktadır (25). Ovulasyona kadar endometriyum östrojenin etkisi altında 3-5 kat kalınlaşır. Ovulasyon (tipik bir 28 günlük menstrual siklusta 14. güne denk gelir) meydana geldikten 48-72 saat sonra, artarak hakimiyet kuran progesteron, endometriyumda etkisini göstermeye başlar. Sekretuar faz ovulasyondan menstruasyona kadar geçen süreci kapsar. Proliferatif fazın aksine, östrojenin oluşturduğu etkilere ek olarak progesteronun etkileri de görülmektedir. Histolojik açıdan karakteristik özellikler arasında; endometrial glandlarda belirgin glikojen içerikli subnükleer vakuoller, sonrasında glandüler lümende eozinofilik apokrin salgıların gözlenmesi (siklusun 19-20. günleri), ödemli stroma (yaklaşık 21. gün), spiral arteriollerde belirginleşme, uzama ve kıvrımlaşma (geç sekretuar faz), perivasküler stromada eozinofilik boyanma (24. gün) sayılabilir (26). Postovulatuar 6-7. günde endometrial bezlerin sekretuar aktivitesi maksimaldir ve endometriyum blastokistin implantasyonuna hazırdır. Gebeliğin oluşmadığı bir siklusta corpus luteumun yıkımı (luteolizis) önce östrojen, ardından progesteron seviyelerinde düşüşe neden olur. Bu iki steroid hormonun desteğinin aniden çekilmesi glandüler sekresyonun sonlanmasına, spiral arteriollerin episodik konstriksyonuyla meydana gelecek iskeminin desidua fonksiyonaliste otolizisin oluşmasını tetikler. Sonuçta endometriyumun yüzeyel tabakasında düzensiz, çok

odaklı dejenerasyon (otoliz ve iskemiye sekonder nekrotik alanlar) ve dökülme meydana gelir. Bu süreçte çok sayıda proteolitik enzim, inflamatuar medyatör ve prostaglandinler aktif rol oynar. endometriyumun involüsyonundan sonra siklus yeniden başlar ve rejeneratif sürece devam eder (27).

Adölesanlarda, menarşı takiben ilk 2 yılda siklusların çoğu anovulatuardır. Bu dönemde anovulasyon, ovaryen östrojenin luteinizan hormon (LH) üzerinde pozitif feedback etkisinin henüz gelişmiş olmaması, ovulasyonu sağlayan LH tetiğinin çekilmemesinden kaynaklanır. Hipotalamo-hipofizier-overyan aksın immatüritesine rağmen adölesan kızlarda menstrual siklus göreceli düzenli olup, 21-42 gün arayla meydana gelmektedir (28). Menstruel kanamanın ortalama süresi 4-7 gün olup, kızların %89'unda 7 gün devam etmektedir. Her sikluste kanama miktarı 35mL olarak saptanmıştır. Menstruel akıntı temelde yıkılmış endometrial doku artığıdır. Siklus başına 80ml'den fazla kan kaybının süregelmesi anemi ile sonuçlanır (29). Menarştan sonraki ilk iki yılı geçmiş adolesanlarda- hasta hala anovulatuar olsa dahi- 21 günden kısa süren, 42 günden uzun süren sikluslar, ya da 7 günden uzun süren kanamalar anormal olarak kabul edilir (27). Hipotalamohipofizer-overyan aksın olgunlaşmasıyla, reprodüktif çağa geçen kadınların menstrual siklus aralıkları 21-35 gün arasında, genelde 7 günden kısa süreli ve siklus başına ortalama 35mL kan kaybıyla seyreder (29). Menstruel akıntının içeriği kanamanın gününe göre değişmekle birlikte, %50'nin üzerinde kan içerir. Geriye kalanı ise serum, servikovajinal sıvı ve doku yıkım ürünlerinden oluşan bir süspansiyonu ihtiva eder (30).

Reprodüktif dönemde düzensiz kanamaların çoğu hormonal sebeplerden kaynaklanır, ancak obstetrik nedenler mutlaka akılda tutulmalıdır. Ortalama 400-500 siklus geçiren kadın perimenopozal döneme yaklaşır. Menopoz retrospektif bir tanım olup, son adet kanamasından 12 aylık bir amenore süresinin geçmesiyle adlandırılır. Menstruasyonun tamamlandığı yaş ortalaması 51 olup, genetik faktörlerce belirlenmektedir. Overlere toksik etkinliği olan ajanlara maruz kalanlarda (pelvik radyasyon, bazı kemoterapötik ilaçlar, sigara kullanımı gibi) overyan cerrahi geçirenlerde, veya overlerin korunduğu histerektomi vakalarında menopoz yaşının daha erken olması beklenir (31). Menopoza geçiş döneminde hipotalamohipofizier aks sağlamlığını korur, ancak overyan folliküllerin programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) bağlı hızlıca tükenmesinden kaynaklanan overyan yetmezlik hali, over kaynaklı negatif feedback mekanizmalarının ortadan kalkmasına ve folikül stimüle edici hormonun (FSH) pulsatilitesinin artmasına neden olur. Menopoza geçiş dönemi (geç reprodüktif dönem), artmış FSH seviyeleri, değişken siklus uzunlukları ve anovulasyon ile karakterizedir. Perimenopozal ve postmenopozal süreçte izlenen patofizyolojik sonuçlar, overyan progesteron sentezinin yokluğu ve endojen östrojenlerin endometriyum üzerindeki proliferatif etkilerinden kaynaklanmaktadır (31).

2.2 HİSTEREKTOMİ

2.2.1 TANIM VE TERMİNOLOJİ

Histerektomi – ("*hystérectomie* " yunanca *hystera* ὑστερα "rahim" ve *ektémnō, ektom-* εκτέμνω, εκτομ- "kesip çıkarmak" sözcüklerinin bileşiğidir) rahmin cerrahi müdahale ile kesilip çıkarılması operasyonudur (32).

Histerektomiyi tanımlarken total veya subtotal olarak belirtmek terminoloji açısından daha doğru bir yaklaşımdır . Histerektomi, uterus ve serviksin çıkarılması ile icra edildiyse, bu total histerektomi olarak tanımlanır veya yalnızca uterus korpusunu içerebilir, buna supraservikal veya subtotal histerektomi denir.

Ayrıca operasyon tekniği ile alakalı olarak total abdominal histerektomi (TAH) , vajinal total histerektomi (VTH) , laparoskopik histerektomi (LTH) ve laparoskopi asiste vajinal histerektomi (LAVH) terimleri de yaygın kullanılmaktadır. Histerektomi işlemi ile birlikte yapılan adneksiyel alana yapılacak olan cerrahi müdahaleler (unilateral veya bilateral salpenjektomiler, kistektomiler veya ooferektomiler) ayrıca belirtilmelidir. Ooferektomi kararı hastanın yaşına, adneksiyel alanda herhangi bir patolojik lezyon olup olmamasına ve hastanın ilerleyen yaşamında malignensi ihtimalinin olası ihtimali göz önünde bulundurularak verilir **.**

2.2.2 HİSTEREKTOMİ TARİHİ

Histerektomi hakkındaki bilgiler Hipokrat (M.Ö. 5. yüzyıl) dönemine kadar uzanmaktadır (33). İlk denemeler, uterin prolapsus veya uterin inversiyon belirtileri için vaginal yoldan denenmiştir. Ephesus'lu Soranus 2. yüzyılda gangrene bir uterusu vaginal yoldan ampute etmiştir.

17. ve 18. yüzyılda vaginal histerektomi (VH), zaman zaman uygulanmaya devam edilmiştir (33). İlk planlı, başarılı VH 1813 yılında Alman bir operatör olan Conrad Langenbeck tarafından uterus kanserinde uygulanmıştır (33). Sauter 1822 tarihinde Broad ligamanları bağlayan ilk kişi olmuştur. VH ilk defa Amerika'da John Collins Warren tarafından 1829 yılında yapılmış, fakat hasta operasyon sonrası dördüncü günde hayatını kaybetmiştir. 19. yüzyılın ikinci yarısında, Czerney, Billroth, Miculicz, Scroeder, Kocher, Teuffel ve Spencer Wells gibi operatörler tarafından VH sistematik olarak çalışılmış ve geliştirilmiştir (33,34).

İlk abdominal histerektomi (AH), Langenbeck tarafından 1825 yılında gerçekleştirlmiştir. İleri servikal kanser tanısı ile operasyona alınmış vaka yedi dakikada yapılmış ve hasta operasyondan birkaç dakika sonra hayatını kaybetmiştir. 1843 yılına kadar yapılan AH operasyonlarında, olguların tümünde sıklıkla ölümcül olan postoperatif kanama komplikasyonu gelişmekteydi. Manchester'li A.M. Heath 19. yüzyılın ortalarında ilk kez uterin arterleri bağlamayı başarmış ancak bu yöntemin rutine geçmesi 50 yıl kadar gecikmiştir (35). 1844 yılında Clay ilk AH ve bilateral salphingoooferektomi operasyonunu başarıyla gerçekleştirmiş ancak hemşirenin bir kazadan ötürü hastayı postoperatif 15. Günde yere düşürmesi nedeniyle hasta hayatını kaybetmiştir . Uterin ve ovaryan arter tek tek güvenilir bir şekilde 1889 yılında Stimson tarafından bağlanmış ve başarıya ulaşılmıştır (36).

John Hopkins Hastanesinde 1889 ile 1906 yılları arasında 969 abdominal histerektomi operasyonu yapıldığı Cullen tarafından tebliğ edilmiştir. Bu ameliayatlarda mortalite oranı %5,9 olarak bildirilmiş, AH de ki cerrahi yöntemlerin gelişmesiyle bu oran 1909 yılında % 1'in altına düşürülmüştür (33). Bu kadar yüksek mortalite oranlarına karşın, 20. yüzyıl başlarına dek östrojen ve progesteron içeren ilaçların icat edilmemiş olması, fizyolojinin ve anatominin çok iyi bilinmiyor olması ve alternatif tedavi olanaklarının bulunmamış olması tedavide histerektomi operasyonunu zaruri hale getiriyordu ve operatörleri yeni teknik arayışlarına sevk ediyordu.

Histerektomi operasyonu 20. yüzyılın ilk yarısında, jinekologlar tarafından sık kullanılan bir uygulama haline gelmişti. Jinekoloji, bir uzmanlık dalı olarak gelişmeye devam ederken, jinekologların hastalarına faydalı olmak için cerrahi yöntemleri uygulaması kaçınılmaz olmuştu. Antibiyotik ve kan nakillerinin yapılmaya başlaması ile histerektomi güvenli bir operasyon olarak değerlendirilmeye başlandı (36).

Reich 1983'de ilk defa laparoskopi asiste vaginal histerektomi operasyonunu gerçekleştirerek laparoskopi ile histerektominin birlikteliğini göstermiştir. Reich takvimler 1988 Ocak ayını gösterdiğinde ilk laparoskopik histerektomi operasyonunu gerçekleştirmiş ve 1989 yılında yayınlamıştır (37).

2.2.3 HİSTEREKTOMİ SIKLIĞI

Histerektomi, sezaryen operasyonundan sonra en sık uygulanan ikinci büyük jinekolojik cerrahi operasyondur (38). 1965 yılında Amerika'da 426.000 histerektomi operasyonu yapılmış ve bu postoperatif hastanede kalış süresi ortalama 12,2 gün olarak kayda geçmiştir. 1985 yılında operasyon sayısı 724.000'e yükselmiş, hastanede kalış süresi ise ortalama 9,4 güne inmiştir. Bu tarihten sonra histerektomi sayısında bir azalma izlenmiş ve 1991 yılında 544.000 histerektomi operasyonu gerçekleştirilmiş ve ortalama hastanede kalış süresi 4,5 güne indirilmiştir. Yapılan 544.000 histerektominin 408.000'i (% 75) abdominal yoldan, 136.000'i (% 25) vaginal yoldan gerçekleştirilmiştir (39,40).

Kadınların tamamı ele alındığında histerektomi oranı 1000 kadında 6,1 ile 8,6 arasında değişmektedir. Histerektomi operasyonlarının % 75'i 20-49 yaş arası kadınlara uygulanmaktadır.(41) Çalışma sonuçlarına göre Amerikalı kadınların üçte birinden fazlası 60 yaşına geldiğinde histerektomi ameliyatı geçirmiş olmaktadır (40,42).

2.2.4 HİSTEREKTOMİ ENDİKASYONLARI

Histerektomi endikasyonu hastaların yaşı ile değişiklik göstermektedir. Örneğin, pelvik relaksasyon endikasyonu histerektomilerin % 16'sını oluştururken, bu teşhis 55 yaş üzeri kadınlarda histerektomilerin % 33'ünden sorumludur (43). ACOG'a (American College of Obstetricians and Gynaecologists) göre histerektomilerin %70‟i endikasyonsuz yapılmaktadır (44). Histerektomi endikasyonları tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Histerektomi endikasyonları (43).

Benign endikasyonlar	Premanign ve malign endikasyonlar
1.Leyomyomlar	1.Endometriyum kanseri
2.Anormal uterin kanama	2.Atipili endometrial hiperplazi/EİN
3.Pelvik enflamatuar hastalık	3.Servikal intraepitelyal neoplazi
4.Pelvik organ prolapsusu	4.Erken evre serviks kanseri
5.Adenomyozis	5.Over ve fallop tüpü kanseri
6.Adneksiyal kitle	6.Gestasyonel trofoblastik neoplazi
7.Kronik pelvik ağrı	7.Komşu pelvik organların maligniteleri
8.Endometriozis	
9.Obstetrik nedenler (acil)	
10.Kanser profilaksisi	

Leyomyomlar: Leiyomyomlar kadınlarda en sık karşılaşılan benign jinekolojik tümörlerdir (43) . Bundan dolayı, histerektomi endikasyonlarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Uterin leiyomyomlarda histerektomi sadece fertilite isteği olmayan ve semptomatik olgulara uygulanabilir. Aksi takdirde, fertiliteyi koruyucu cerrahi girişimler (myomektomi) uygulanmalıdır. Leiyomyom nedeniyle histerektomi uygulanması için verilen karar genellikle anormal uterin kanama, pelvik ağrı veya pelvik bası gibi semptomların ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Asemptomatik leiyomyomlarda histerektomi kararı hastanın yaşına, uterusun büyüme hızına ve boyutuna bağlıdır (44,45).

Anormal uterin kanama: Anormal uterin kanamanın çeşitli nedenleri vardır. Anatomik ya da leiyomyomlar gibi patolojik nedenler olabilir. Polipler, serviks kanseri, hormonal dengesizlikler uzun süren, düzensiz kanamalara sebep olabilir.Kanser, enfeksiyon, gebelik, endometriozis olmaksızın olan uterin kanamalar disfonksiyonel uterin kanamalar olarak adlandırılır. Disfonksiyonel uterin kanamalar genellikle anovulasyon nedeniyle oluştuğu için medikal tedaviler ile kontrol altına alınabilir. Bu nedenle, kanamalar tekrarlamadıkça, aşırı değilse ve hormonal tedaviye veya endometrial küretaja cevap verdiği sürece histerektomi endike değildir. Histerektomi öncesi 35 yaş ve üzeri kadınlarda mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. Yaşları 40 ile 50 arasında değişen kadınlarda, endometrial ablazyon veya rezeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır (44,45) .

Adenomyozis: Histerektomi için sık olmayan bir endikasyon nedenidir. Dismenore, menoraji, uterin büyüme ve hassasiyet adenomyozisi akla getirebilir. Hormonal terapi, uterin küretaj gibi konservatif tedavi yaklaşımlarına cevap alınamıyorsa, semptomların şiddetine göre histerektomi yapılabilir (44,45).

Endometriozis: Medikal ve konservatif yaklaşımlar endometriozisin tedavisinde çoğunlukla başarılıdır. Bu nedenle adneksiyel cerrahi ile birlikte histerektomi sadece konservatif yöntemlere (endometriotik odakların rezeksiyonu veya ablasyonu) veya medikal tedaviye cevap vermeyen hastalara yapılmalıdır. Histerektomiye ihtiyaç duyan endometriozis hastalarının çoğunda, sürekli pelvik ağrı veya dismenore mevcuttur (44,45).

Semptomatik vajinal releaksasyon, uterin desensus ve prolapsus:

Stress üriner inkontinans ile birlikte olsun veya olmasın bu endikasyon, VH için çok sık bir endikasyondur ve histerektomilerin yaklaşık % 15'ini oluşturmaktadır (44,45).

Eğer konservatif yaklaşımlar, örneğin Kegel egzersizleri veya vajinal östrojenler, semptomları azaltmada başarısız olursa ve en önemlisi hasta rahatlamak için operasyon talep ediyorsa operasyon seçeneği düşünülmelidir.

Pelvik enflamatuar hastalık: Akut pelvik enflamatuar hastalığın bilateral tuboovaryan apselerle birlikte görüldüğünde sıklıkla, konservatif medikal yaklaşımlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (44). Medikal tedaviye yanıt vermeyen durumlarda, rüptüre tuboovaryan apse varlığında veya kronik pelvik hastalık bulgusu olan durumlarda cerrahi düşünülmelidir. Genellikle salpingoooferektomi yeterlidir. Fertilite arzusu olmayan hastalarda histerektomi de operasyona eklenir.

Obstetrik endikasyonlar: Acil histerektomiler çoğunlukla uterin atoniden kaynaklanan kontrol edilemeyen postpartum kanamayı durdurmak için yapılır (44,45) . Onarılamayacak durumda olan uterus rüptürü, placenta invazyon anomalileri, medikal tedaviye cevap vermeyen pelvik apse, interstitial veya servikal gebelik, medikal tedaviye yanıt vermeyen septik abortus diğer endikasyonlardır.

Adneksiyal kitle: Uterusun kendisinde bir patoloji yokken, sorunlu adneksi (ektopik gebelik, benign over tümörü, enflamatuar hastalık) çıkarmak için yapılan operasyonun bir parçası olarak histerektomi yapılabilir (45). Uterus hastanın fertilite arzusu olan durumlarda mutlaka korunmalıdır.

Servikal intraepitelyal neoplazi: Çoğunlukla krio-cerrahi, LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), lazer veya servikal konizasyon ile yeterli şekilde tedavi edilebilmektedir (44). Histerektomi, tekrarlayan yüksek dereceli displazi varlığında, hastanın fertilitesini tamamladığı ve histerektomi için başka bir endikasyonun olduğu durumlarda yapılabilir.

Erken evre invazif serviks kanseri: Yeterli bir konizasyon materyali, süperfisial ve mikroskopik stromal invazyon derinliğini 3 mm'den az veya lateral yayılımı 7 mm'den az olarak gösteriyorsa total histerektomi yeterli bir operasyondur. Elde edilen materyalde, stromada tümörle, vasküler ya da lenfatik invazyonla ilgili bulguya rastlanmamalıdır (44).

Atipili endometriyal hiperplazi: Endometriyal adenokarsinomun öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir (44). Bu nedenle, histerektomi için uygun bir endikasyondur.

Hiperplazinin daha az şiddetli formları, progestan tedavisi ile genellikle geri döndürülebilirler.

Endometriyum kanseri: Total abdominal histerektomi, endometriyal adenokarsinom tedavisinin ilk basamağıdır (44). Adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin birçok kombinasyonu da kullanılabilmesine rağmen, tedavinin en önemli kısmı histerektomidir. Over ve fallop tüpü kanseri: Sık serozal tümör tutulumundan dolayı, bilateral salpingoooferektomiye ek olarak hemen hemen her zaman total abdominal histerektomi yapılır (44).

Gestasyonel trofoblastik hastalık: Genellikle kemoterapötik ajanlarla başarılı şekilde tedavi edilirler (44). Histerektomiye nadiren ihtiyaç duyulur; ancak kemoterapiye dirençli, uterusu içeren persiste hastalıklarda yapılabilir. Plasental site trofoblastik tümör varlığında histerektomi seçilecek tedavi yöntemidir. Komşu pelvik organların malign hastalıkları: Başka organlardan metastazlar histerektomi gerektiren semptomlara neden olabilirler (45).

Kronik Pelvik Ağrı: Histerektomi yalnızca, ağrısı uterus kaynaklı olup organik bir patoloji gösterilen ve cerrahi dışı yöntemlerle yanıt alınamayan hastalara uygulanmalıdır (44).

2.2.5 PREOPERATİF HAZIRLIK

Her operasyon öncesi olduğu gibi histerektomiler öncesi de ayrıntılı anamnez, fizik muayene şarttır. Jinekolojik semptomları dikkatlice değerlendirmek ve pelvik muayene endikasyon ne olursa olsun önemlidir. Operasyon öncesi genel yaklaşım olan güvenli anestezi sağlanması amacıyla oluşabilecek perioperatif medikal problemleri engellemek için preoperatif uygun konsültasyonlar istenmelidir (46).

Servikal neoplaziyi dışlamak için Pap-smear alınmalıdır (46). Ayrıca endometrial maligniteyi dışlamak amacıyla pek çok merkezde histerektomi öncesi küretaj yapılmaktadır. Benign endikasyonlarda dahi yapılan histerektomilerde de bazen endometrial hiperplazi ya da kanser tespit edilebilir. Histerektomi öncesi anormal uterin kanama semptomu görülen tüm kadınlara bu nedenle endometrial örnekleme yapılmalıdır. Endometrial neoplazinin preoperatif dönemde tespit edilmesi cerrahi planlamaya önemli katkıda bulunur . Uterin kavitenin yarısından daha az bir bölümü örneklendiği için endometriyal karsinom atlanabilir. Küretajın yanlış negatiflik oranı %2-8 olarak bildirilmektedir. Dilatasyon ve fraksiyone küretaj kesin sonuçlar vermekle birlikte hastaların %50-60'ında uterin kaviteye girmekte problem yaşanmaktadır (47). Ayrıca küretaj hem hastaya histerektomi öncesi ek bir anestezi riski yüklemekte hem de hastane masraflarının artmasına neden olmaktadır. Bu yüzden rutin preoperatif küretajın gerekliliği sorgulanmaktadır .

Laboratuar tetkiklerinden hemoglobin ve hemotokrit değerleri önemlidir. Anemik hasta hem intraoperatif,hem de postoperatif komplikasyon riskine sahiptir. Reproduktif dönemdeki kadınlardan gebelik testi istenmelidir. Biokimya kan örneklemesi, idrar tahlilleri, ayrıca rutin akciğer grafisi önerilmez (46). Bu tetkikleri yapmak için hastanın şikayet ve semptomları, ayrıca eşlik eden komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda basit histerektomi öncesi bağırsak hazırlığı sorgulanır olmuştur. Genellikle pelvik cerrahi sonrası önerilmektedir. Böylelikle retraksiyon nedeniyle oluşan barsak travmaları azalır, operasyon kolaylaşır. Cerrahiden bir gün önce sulu diyet, laktasif kullanımı uygulanmaktadır (46).

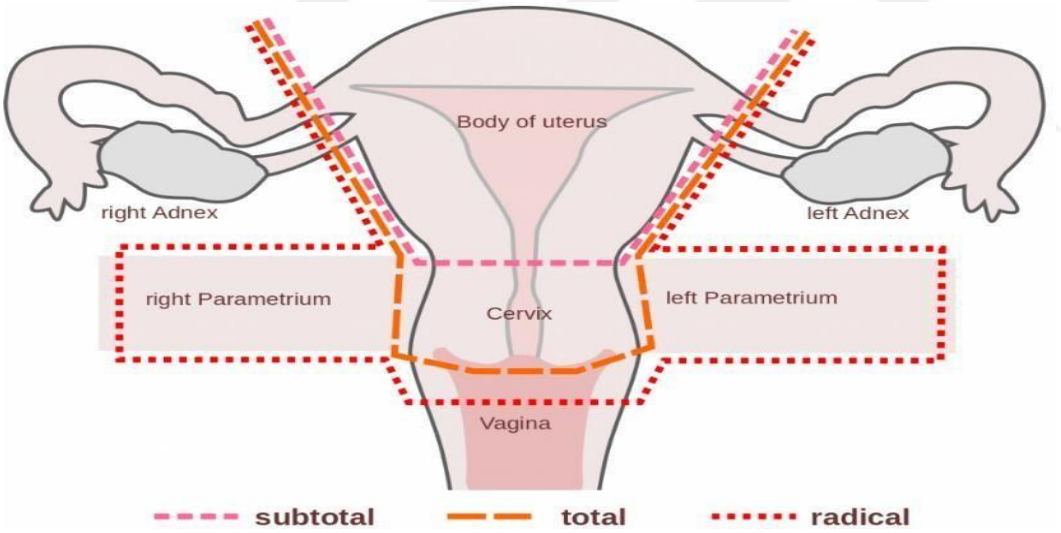
Cerrahi alandakı enfeksiyon riskini azaltmak için anestezi indüksiyonu başlamadan önce intravenöz antibiyotik kullanılmalıdır. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler sıklıkla tercih edilir . Obez hastalarda ve 3 saatden uzun süren operasyonlarda ikinci doz antibiyotik yapılmalıdır. Gerekirse operasyon öncesi pubik kıllar kesilmeli, bu amaçla traş yerine elektrikli traş makinesi veya makas kullanılmalıdır (46).

2.2.6 HİSTEREKTOMİ TİPLERİ VE TEKNİKLERİ

Histerektomi sık başvurulan cerrahi tedavilerden biri olup, geniş bir endikasyon alanına sahiptir. Histerektomi endikasyonlarında uzun süreden beri değişiklik olmamakla birlikte, ACOG belirtildiği gibi histerektomi tipinin seçilmesinde hastanın anatomisi ve cerrahın deneyimi oldukça önemlidir (48).

Histerektomi tekniği subtotal veya total olarak yapıla bilir (Şekil 4). Yirminci yüzyılın son yarısında yapılan çoğu histerektomi, total histerektomi olarak yapılmakta idi. Supraservikal teknik, yalnızca serviksin çıkarılmasının artmış kanama, çevre organ hasarı veya artmış ameliyat süresine yol açacak hastalar için tercih edilirdi. Ancak, üriner semptomlar ve cinsel fonksiyonun korunması konusunda iyileşme sağlanması, serviksin bırakılmasına bağlandığından, 1990'larda supraservikal histerektomi uygulamaları arttı (49). Bu fikri destekleyenler serviksin pelvik destek için önemli bir sabitleyici olduğunu ve total histerektomi sırasında Frankenhauser sinir pleksusuna zarar verilmesinin mesane, bağırsak ve cinsel disfonksiyona yol açtığını ileri sürmektedir. Ayrıca, bu yaklaşımın özellikle, laparoskopik yaklaşım sırasında çevredeki pelvik organ hasarı ve ameliyat süresini azalttığını savunmaktadırlar (50). Ancak randomize çalışmalar total abdominal veya supraservikal histerektomi sonrasında cinsel veya üriner fonksiyonda farklılık olduğunu desteklemeyi başaramamıştır (51-53).

ABD'deki genel kanı, şiddetli pelvik inflamatuar hastalık, ileri evre endometriyozis, postpartum kanama gibi pelvik anatominin yeterince eksplore edilemediği durumlarda supraservikal histerektominin tercih edilmesidir. Supraservikal histerektomi sonrasında; kalan stump'ta, kanser için riskin devam ettiği unutulmamalıdır.



Şekil 4: Histerektomi yöntemlerinin şematik anlatımı.

Total Abdominal Histerektomi Tekniği

Tipik olarak genel anestezi altında hastaya supin pozisyon verilir, anestezisi yapıldıktan sonra tekrar muayenesi yapılır, foley sonda takılır. Karın cildi ve vajen antiseptik solüsyonu ile temizlenerek cerrahi için hazır hale getirilir.

Benign hastalıklarla yapılan abdominal histerektomide aşağı transvers insizyonlardan genellikle pfannensteil insizyonu tercih edilir. Abdomen eksplore edildikten sonra eğri Kelly klempleri, her iki fallop tüpüne ve uterooveryan ligamente uterusun hemen yanında her iki taraflı olarak yerleştirilir. Bu şekilde uterusun manipulasyonu daha kolay olacaktır. Ligamentum rotundumlardan birine iki adet Kocher klempi koyularak iki klemp arası

gerginleştirilir ve kesilir. İnsizyon broad ligamentin ilk 1-2 cm'ine doğru ilerletildikten sonra lateral tarafta kalan ligamentum rotundum parçası sütüre edilir. Bu hareketle broad ligament, ön ve arka yapraklar oluşturacak şekilde ayrılır ve aralarında saydam areolar bağ dokusu görülür. Oluşturulan ön yaprak, alt ve orta vezikouterin katlantı düzeyine doğru eğilimli olarak kesilir. Broad ligamentin arka yaprağı benzer şekilde açılır. İnzisyon, uterosakral ligamentlere aşağıya ve ortaya doğru uzatılır. Bu noktada herhangi bir doku klempi yerleştirmeden önce üreteri bulmak yararlıdır.

Adneksler korunacaksa cerrahın işaret parmağı, fallop tüpü ve uteroovaryan ligamentin altından kıvrılır, parmağın lateraline, eğriliği uterusa olacak şekilde Kocher klempi yerleştirilir. Kelly klempi ile kocher klempi arasında kalan fallop tüpü ve uterooveryan ligament segmenti kesilir sütüre edilir. Adneksler alınacaksa fallop tüpü ve over cerrahın başparmağı ve diğer parmakları arasına alınarak infindibulo pelvik ligamentten yükseltilir. İnfindibulopelvik ligament izole edildikten sonra eğriliği overe bakacak şekilde kocher klemp yerleştirilir ve kesildikten sonra sütüre edilir. Aynı işlem diğer tarafa da uygulanır.

Mesane peritonu uterusa yapışma yerinin 1 cm kadar uzağından longitudinal olarak kesilir ve mesane künt diseksiyonla altındaki gevşek tabakayla birlikte serviksten ayrılır. Daha sonra internal os hizasında uterin arterler klempe edilir, bisturi ile kesilerek sütüre edilir. Uterin damarların tutulmasından sonra, uterin damarlarla uterus yan duvarları arasına Oschner klempi konur. Böylece kardinal ligamentin üst parçası da tutulur. İnsizyon klempin üstünden yapılmalıdır. Böylece hem düğümün güvenliği artar, hem de uterin damar pedikülü daha laterale düşer. Uterus öne ve yukarı çekilerek, uterosakral ligamentler gerilir. Geniş ligamentin posterior peritonundaki insizyon iki uterosakral ligamentin uterin bağlantıları arasında transvers olarak uzatılır. Peritoneal flep, servikse ve posterior vaginal fornikse yapışma yerlerinden makasla mobilize edilir. Uterosakral ligamentler Kocher klemple tutulur, kesilir ve sütüre edilir. Kardinal ligamentin kalan kısımlarının disseksiyonu, puboservikal fasianın kesik kenarlarının iç kısmına gelecek şekilde Oschner klempleri konarak yapılır. Lateral fornikse ulaşana kadar gerekirse birkaç kez daha klemple tutulup kesilerek sütüre edilir. Daha sonra servikse mümkün olduğunca yakın, bisturi ya da makasla yapılan insizyonla uterus total olarak çıkarılır. Vaginal kaf no:1 atravmatik katgüt veya vicryl ile tek tek veya devamlı sütüre edilir. Vaginal kaf uterosakral ligamente asılır ve peritonizasyon yapılarak işlem tamamlanır (54).

Vaginal Histerektomi Tekniği

Hastaya yeterli genel veya bölgesel anestezi uygulandıktan sonra yüksek dorsal litotomi pozisyonuna alınır. Vagina cerrahi olarak hazırlanır ve foley katater yerleştirilir.

Serviks dudakları Lahey troid klempi ile yakalanır. Servikovaginal bileşkenin altındaki dik düzeyde ancak mesanin alt sınırının altında olacak şekilde mukozaya çepeçevre kesilir. Bu insizyon, serviksin diseksiyonundan kaçınmak için puboservikal fasyanın yüzeyinde kalacak bir derinlikte tutulur. Vagina ön duvarı bir Allis klempiyle tutulur ve yukarı çekilir. Ayrıca, Lahey troid klempinin dışa çekilmesiyle gerilim yapılır. Bu traksiyon mesane ve serviksi birleştiren fibroz bantları ortaya çıkarır. Gazlı bez işaret parmağına sarılarak bu bantları diseke etmek ve mesaneyi öne ilerletmek için servikse karşıt olarak yukarı doğru itilir. Bu harekete vezikouterin kıvrıma ulaşana kadar devam edilir. Palpasyon, birbiri üstünde kayan iki ince periton tabakası saptar. Vezikouterin katlantı tutulur ve bu periton tabakasının gerilmesi için yukarı kaldırılır ve periton kesilir. Sonra ön retraktör, distal ucu periton boşluğuna girecek ve mesaneyi kaldıracak şekilde tekrar yerleştirilir. Lahey troid klempi ve serviks, arka vaginal kubbeyi göstermek için öne doğru kaldırılır ve arka vaginal duvarın kesilen kenarına bir Allis klempi koyulur. Allis klempi, görünen arka peritona karşı gerilim yaratmak için aşağı çekilir. Arka vagina kubbesi eğri Maya makası ile kesilir ve Douglas boşluğuna girilerek uzun bir

retraktör yerleştirilir. Lahey troid klempinin dışarı traksiyonu, destekleyici uterin ligamentleri ortaya çıkarır ve üreter yaralanmasını önlemeye yardım eder.

Uterosakral ve kardinal ligamentler tutulur, kesilir ve bağlanır. Bu pediküllerin düğümleri atıldıktan sonra sütür uçları kesilmez, hemostatlarla tutulur. Bunlar, daha uzun dönem vaginal destek için vajinal kafa sütürlenir.Uterin arterler bulunur ve sırasıyla iki eğri Heaney klempiyle klemplenir. Proksimal klempin arkasına basit bir sütür konur ve klemp çıkarılırken bağlanır. Sonra ikinci sütür distal klempin arkasına yerleştirilir. Uterus küçük ve desensus yeterli ise, iki eğri Heaney klempi sırasıyla uterooveryen ligament ve ligamentum rotundum ve fallop tüplerine yerleştirilebilir. Her pedikül, önce mediale konan basit bir sütürle çift bağlanır. Sonra sabitleyici sütür distale yerleştirilir ve hemostatla tutulur. Alternatif olarak, uterus büyükse bu ligamentleri göstermek için korpus, ön veya arka kolpotomi insizyonundan doğurtulur.

Overlerin çıkarılması isteniyorsa, adneksler bir Babcock klempiyle tutulur ve nazikçe insizyondan dışarı çıkarılır. İşaret parmağı yakındaki yapılardan ayırmak için infindibulopelvik ligament etrafına sarılır ve klemplenerek bağlanır. Son sabitleyici sütürün uçları hemostatlarla tutulur. Hemostaz yeterli ise infindibulopelvik ligament sütürleri kesilir. Periton geç emilen bir sütürle kese ağzı gibi kapatılır. Sonra son süspansiyonu arttırmak ve vaginal kubbeyi desteklemek için kardinal veya uterosakral veya ikisi de, her iki tarafa lateral vaginal kafa dikilerek destekleyici bir sütür eklenebilir. Bu, diğer tarafa da tekrarlanır. Vaginal duvar insizyonu geç emilen bir sütürle devamlı olarak kapatılır (55) .

Laparoskopik Histerektomi Tekniği

Laparoskopik histerektomide birçok teknik kullanılmaktadır ve bunların en kritik aşaması arteria uterina diseksiyonu olduğu için, genellikle sınıflandırmalar bu aşama üzerine yapılır (56).

Laparoskopik Asiste Vaginal Histerektomi (LAVH): Laparoskopik olarak utero-overyan bağlar diseke edildikten sonra, arteria uterina seviyesinin üzerinde laparoskopi bırakılarak, uterin arterler de dahil olmak üzere diğer aşamalar vaginal yoldan tamamlanır.

Laparoskopik Histerektomi (LH): LAVH'e ek olarak arteria uterinaların diseksiyonu da laparoskopik olarak tamamlanır. Ligamentum kardinale ve ligamentum sakrouterinaların diseksiyonu laparoskopik olarak veya vaginal yoldan tamamlanabilir.

Total Laparoskopik Histerektomi (TLH): LH'ya ek olarak ve ligamentum sakrouterina diseksiyonu ve kolpotomi dahil uterusun vaginadan serbestleştirilmesi tamamen laparoskopik olarak tamamlanır. Vagina kubbesi laparoskopik yoldan kapatılır.

Laparoskopik Supraservikal Histerektomi (LSH): Laparoskopik supraservikal histerektomide (LSH) laparoskopik yoldan utero-ovaryan bağlar ve arteria uterinalar diseke edildikten ve mesane uterustan uzaklaştırıldıktan sonra serviks internal os seviyesinin altından amputasyon yapılır. Öndeki fascia puboservikalis ve posterior serviks suture edilir. Uterus morsele edildikten sonra laparoskopik olarak çıkarılır.

Laparoskopinin birçok avantajı bulunmasına rağmen sabit olmayan bir kamera platformu, laparoskopik enstrumanların sınırlı hareketi ve tremor iletmeleri, iki boyutlu görüntü, cerrahi için kötü ergonomik pozisyon, görüntünün titremesi, kamerayı cerrah tutuyorsa sağ eli kullanamama gibi bazı kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bu dezavantajların giderilebilmesi için minimal invazif cerrahi alanındaki bigisayar destekli telecerrahi sistemine robotik cerrahi adı verilmektedir (56).

Robotik histerektomi

DaVinci Cerrahi Sistem (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA) FDA tarafından kabul edilmiş üç boyutlu görüntüsü ile operasyonu daha da kolaylaştıran bir robotik cerrahi teknolojisidir. Da Vinci cerrahi sistemi ana cerrahi konsol ve hasta üzerine yerleştirilen robotik

kolları içeren iki parçadan oluşur . Cerrah operasyon masasından ayrı olarak bulunan ana konsola oturarak hasta tarafındaki bir kamera ve iki operatör kolun hareketlerini kontrol eder. Ana konsol biri operasyonel (enstruman ve kamera) diğeri ise enerji kaynaklarını yöneten iki farklı çeşitte ayak pedalı içermektedir. Sol taraftaki pedal platformu öncelikle yakalama, ensturman değiştirme ve kamera hareketlerini içerir. Sağ taraftaki pedal platformu robotik enstrumanlara enerji kaynaklarını aktarmak için oluşturulmuştur .

Robotik cerrahi laparoskopik tekniğin dezavantajlarını azaltsa da pahalı olması ve özel teknik beceri gerektirmesi nedeniyle şimdilik yaygın kullanılmamaktadır (55).

2.2 ENDOMETRİYUM KANSERİ

2.2.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (56) ..

Dünya genelinde kadınlarda meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra en sık dördüncü malignitedir .GLOBOCAN 2018 verilerine göre uterus korpus kanserli 382,069 yeni vaka bildiilmiştir ve onların mortalite oranı 89,929 dur . Bu hastalık kanser nedenli ölümler arasında 8.sıradadır (56).

Türkiyede de endometriyum kanseri jinekolojik maligniteler arasında ilk sıradadır,yıllık yaklaşık 3890 yeni vaka bildirilmekte ve uterin korpus kanserlerine bağlı yaklaşık 520 ölüm görülmektedir (57).

Endometriyum kanserinin ortalama görülme yaşı ise 61'dir (56). Olguların %70-80'i tanı esnasında evre 1'dir ve %96 oranında 5 yıllık yaşam şansına sahiptir (58).

2.2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın gelişiminde çok sayıda risk faktörü vardır (59). Bunlardan bazıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Endometrioid kaserler için risk faktörleri .

RİSK FAKTÖRÜ	RELATİF RİSK (%)
İleri yaş (50-70 yaş kadınlar arasında)	1,2-4
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	Bilinmiyor
Geç menopoz (55 yaştan sonra) Nulliparite	2
PKOS (kronik anovulasyon)	2
Obezite	3
Diabetes Mellitus	2-4
Östrojen salgılayan tümör	2
Lynch sendromu	Bilinmiyor
(herediter nonpolipozis kolorektal kanser)	Yaşam boyu risk %22-50
Cowden sendromu	
Ailede endometriyum, over, meme ya da kolon kanseri öyküsü	Yaşam boyu risk %13-19 Bilinmiyor

Smith ve ark. Amerikan Kanser Cemiyeti Endometrial Kanserde Erken Tanı Kılavuzları: 200

Uzun süreli ve progesteronla karşılanmamış östrojen maruziyyeti

1) Ekzojen östrojen veya östrojen agonisti kullanımı

A)Progesteronla karşılanmamış östrojen tedavisi ve özellikle postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) alanlarda endometrial hiperplazi ve endometriyumkanser riski belirgin artmıştır. Sadece östrojen içeren ilaçları kullanmaya başlayan hastalarda ilaca başladıktan 1 yıl sonra %20-50 oranında endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir (60,61).Yapılan bir çok çalışmada karşılanmamış östrojen tedavisinin endometriyum kanseri için rölatif riski 1,1-15 kat artırdığı gösterilmiştir (63). Risk östrojen dozuna ve kullanım süresine bağımlıdır. Bazı yazarlar bu hasta grubunda görülen tümörün hormon kullanmayanlara göre daha az agresif olduğunu rapor etse de bazıları da bu hastalarda artmış metastaz riski bildirmişlerdir (63,64,65).

B)Tamoksifen meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda kullanımının endometriyum kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (66). Bu etki, kullanılan doz ve süreye bağlıdır. Premenopozal dönemde ise, tamoksifenin endometriyum kanseri riskini artırdığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Tamoksifen, hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum dokusu üzerinde stimülatör etkisi vardır. Araştırmacılar 5 yıl ve üzeri zaman kesiminde Tamoksifen kullanan yaklaşık 20.000 hasta içeren iki büyük randomize çalışmanın metaanalizinde aşağıdaki sonuca varmışlar. Plasebo ile karşılaştırıldığı zaman 50 yaş üzerindeki kadınlar için endometriyum kanseri riski yaklaşık üç kat arttırdığı gösterilse de 50 yaş altındaki kadınlar için ise bu risk artmamıştır

Endometriyum kanseri riski tamoksifen tedavisi kesildikten sonra da devam etmektedir. Tamoksifen kullanımının makul süresi genelde beş yıl kabul edilmektedir. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynaecologists) tamoksifen kullanan hastaların endometriyum kanseri açısından rutin taranmasını tavsiye etmemekte, fakat hastaların olası riskler hakkında bilgilendirilmesini ve endometrial hiperplazi veya endometriyum kanseri semptomları açısından yakın takibini önermektedir (67).

2) Fazla endojen östrojen maruziyeti

a) Kronik anovulasyon karşılanmamış östrojen maruziyetinin en sık nedenidir. Bu durum kendisi de aşağıdaki bir sıra patolojilerden kaynaklanmaktadır :

- Polikistik over sendromu
- Prolaktin bozuklukları
- Açıklanamayan kronik anovulasyon
- Tiroid hastalıkları
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenal tümörler
- Cushing hastalığı

Polikistik Over Sendromu (PKOS) en sık görülen anovulasyon ilişkili endokrin bozukluktur. PKOS' lu kadınlarda androstenedion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Kronik anovulasyon nedeniyle normalden çok yüksek olan östronun progesteronla karşılanamaması, endometrial hiperplaziyi ve premalign değişimleri arttırır. Diğer taraftan PKOS'lu genç kadınlarda hiperinsülinemi vardır. Bu kadınlarda artmış insülin ve IGF (Insulinlike Growth Factor)'nin endometriyum kanserine yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir (68).

b) Erken menarş ve/veya geç menapoz: 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuar siklus olması nedeniyle 1,6 kat, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2,4 kat kanser riski artmıştır (69).

c) Östrojen salgılayan tümörler:

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri endometriyum kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır (68). Granüloza hücreli tümörü olan hastalarda endometrial biyopsi ile %25-50 oranda endometrial hiperplazi ve %5-10 oranında endometriyum kanseri saptanmaktadır (70). Granüloza hücreli tümörle ilişkili olan endometriyum kanseri genelde iyi diferansiye ve erken evre endometrioid adenokarsinomdur (71).

d) Obezite

Obezite endometriyum karsinomu ile ilgili önemli bir risk faktörüdür. 3 milyondan fazla hasta içeren 19 prospektif çalışmanın meta-analizinde vücut kitle endeksi (VKİ) değerinde her 5 kg/m2 artışın endometriyum kanseri gelişme olasılığını yaklaşık 1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir (72). Obez kadınların normal kilolu kadınlara göre endometriyal kanser geliştirme riski 2-4 kat daha fazladır. Bunun nedeni vücuttaki yağ dokusunun diğer hormonları östrojene çevirmesidir (73). Ciddi obez kadınlar (VKİ>40kg/m2) endometriyum kanseri geliştirdiğinde hastalık VKİ 30kg/m2'nin altında olan kadınlardakine göre daha agresif histolojik alttipte olma eğilimindedir. Bu durum muhtemelen dolaşımdaki yüksek östrojen miktarına bağlı olarak bu hastaların östrojene hassas tümörler geliştirmelerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte şiddetli obez hastalarda tanı anında hastalığın evre 1 ve düşük dereceli olma sıklığı da fazladır (74).

2.2.2.2 Yaş

Endometriyum kanser riski yaşla beraber artmaktadır. Genellikle postmenopozal yaş grubunda görülür ve ortalama tanı yaşı 61'dir. Hastaların yaklaşık %12'si 50 yaş altında tanı alır. Genç yaşta tanı alan kadınların risk faktörleri arasında obezite, nulliparite ve kronik anovulasyon bulunur. Bu hastalarda eş zamanlı senkron primer over kanseri görülme ihtimali daha fazladır (75).

2.2.2.3 Genetik ve ailesel faktörler

Endometriyum kanserine ailesel yatkınlık tek başına birinci derece akrabalarda ileri sürülmüştür, ancak spesifik bir gen tanımlanmamıştır (76).

Lynch Sendromu: HNPCC (Hereditery Nonpolyposis Colorectale Carcinoma)'li kadınlarda yaşam boyu endometriyum kanseri gelişme riski %27 ile 71 arasinda iken, genel populasyonda %3'tür (77). Lynch sendromlu hastalarda ortalama endometriyum kanseri görülme yaşı 46-54 arasında iken, genel populasyonda 60'tır. Lynch sendromlu hastalarda görülen endometriyum kanserleri endometrioid histoloji ile ilişkili olup, genellikle erken evrede yakalanmaktadır. Lynch sendromlu hastalar kolon ve over kanseri açısından özellikle değerlendirilmeli, bunun yanında diğer maligniteler açısından da taranmalıdır.

BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlarda meme ve over kanseri riski yüksektir. Bazı verilerde BRCA1 mutasyonlarının endometriyum kanseri ile ilişkili olduğu vurgulansa da (78), diğer taraftan bir dizi prospektif çalışmada ise sadece tamoksifen kullanımı zamanı bu riskin arttığı gösterilmiştir (79). Mevcut durumda bu bilgi daha fazla araştırılması gereken bir konu olarak kalmaktadır. BRCA taşıyıcılarında endometriyumun seröz karsinomunun daha sık görüldüğünü iddia eden raporlar da mevcuttur (80).

Cowden sendromu PTEN (Phosphatase and tension homolog) tümör süpressor geninde bir mutasyonla karakterize edilen otozomal dominant hastalıktır. Cowden sendromu karakteristik mukokutanöz lezyonlarla prezente olan ve sıklıkla myoma uterinin de eşlik ettiği bir hastalıktır. Cowden sendromlu hastalarda endometriyum , meme, tiroid , kolorektal, renal hücreli kanser riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda yaşam boyu endometriyum kanserine yakalanma riski %13-19 arasında değişmektedir (81).

2.2.2.4 Nulliparite ve İnfertilite

Parite ile endometriyum kanseri riski arasında ters ilişki mevcuttur (82). endometriyum kanseri riski nulliparite ve infertilite olgularında artmıştır.İnfertilite tedavileri ile endometriyum kanseri riski arasındaki ilişkiyi gösteren kanıta dayalı veri yoktur (83).

2.2.2.5 Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet ve Hipertansiyonu olan hastalarda endometriyum kanseri riski artmıştır (84). Ayrıca Tip 2 DM hastaları, Tip 1 DM'den daha fazla risk taşımaktadır. Hiperglisemi, hiperinsulinemi, insulin rezistansı ve yüksek seviyede İnsulin-like growth faktör endometrial proliferasyona sebep olmakta, endometriyum kanseri gelişimine yol açmaktadır (85).

2.2.2.6 Meme kanseri

Meme kanseri hikayesi olan hastalarda endometriyum kanseri gelişme riski yüksektir. Aynı zamanda obezite ve nulliparite bu iki hastalık için ortak bir risk faktörleridir. Meme kanseri bulunan hastalarda seröz endometriyum tümörleri riski de artmıştır. Vaka kontrollü çalışmalarda seröz histolojik tipe sahip olan hastalarda endometrioid histolojiye göre daha fazla oranda meme kanseri hikayesi mevcuttur (%3'e karşı %19) (86). Meme kanserlerinin çoğu östrojen duyarlı olduğu halde seröz endometriyum kanseri östrojen duyarsız tümörlerdir. Dolayısıyla bu ilişkinin etyolojisi net bilinmemektedir.

2.2.2.7 Tamoksifen

Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile endometriyum kanseri riski arttığı gösterilmiştir (87). Bu etki, doz ve süreye bağlıdır. Premenopozal dönemde ise, tamoksifenin endometriyum kanseri riskini artırdığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Araştırmacılar 5 yıl ve üzeri zaman kesiminde Tamoksifen kullanan yaklaşık 20.000 hasta içeren iki büyük randomize çalışmanın metaanalizinde plasebo ile karşılaştırıldığı zaman 50 yaş üzerindeki kadınlar için endometriyum kanseri riski yaklaşık üç kat arttıdığı gösterilse de, 50 yaş altındakı kadınlar için ise bu risk artmamıştır (87). Endometriyum kanseri riski tamoksifen tedavisi kesildikten sonra da devam etmektedir. Tamoksifen kullanımının makul süresi genelde beş yıl kabul edilmektedir. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynaecologists) tamoksifen kullanan kadınların endometrial karsinom açısından rutin taranmasını tavsiye etmemektedir. Fakat hastaların tamoksifen kullanımının getirdiği riskler hakkında bilgilendirilmesini ve endometrial hiperplazi veya endometriyum kanseri semptomları açısından yakın takip edilmesini önermektedir (88).

2.2.3 KORUYUCU FAKTÖRLER

Koruyucu faktörler arasında hormonal kontraseptifler, sigara, aspirin kullanımı, diyet, egzersiz ve son doğumun ileri yaşta olması sayılabilir.

Daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometriyal kanser görülme riski azalmaktadır (89). Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır (90).

Kombine oral kontraseptif (KOK) preparatlarının endometriyum kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (91). Bir çok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometriyal kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir.
Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (92).

2.2.5 PREKANSERÖZ LEZYONLAR – ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ (EH)

Endometrioid tip kanserde östrojen stimülasyonu , önce prekanseröz lezyonların oluşmasına neden olur, bu aşamada tedavi sağlanmazsa süreç kanser oluşumu ile sonuçlanır (93).

Endometrial hiperplazi (EH), değişik büyüklük ve görünüşteki endometrial glandların fizyolojik olmayan proliferasyonudur. Proliferatif endometriyumla karşılaştırıldığında gland/stroma oranında artış vardır. Tanı anormal proliferasyon, glandüler yapılardaki değişiklikler ve azalmış stroma ile konur. Bu paternde sitolojik atipi olabilir ya da olmayabilir (94). Hiperplazilerin ayırıcı tanısında düzensiz proliferatif endometriyum, polipler, silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi), kistik atrofi ve endometriyal glandüler ve stromal yıkım göz önüne alınmalıdır. Endometriyal hiperplaziler geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellikte anormal proliferasyonlar grubudur ve bir kısmı endometrial karsinomun prekürsör lezyonlarıdır (94). Atipili EH'de kansere progresyon riski atipisiz EH'ye kıyasla 14 kat daha fazladır (95) (Tablo 3)

Tablo 3 : WHO 94 sınıflamasına göre farklı endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir.

Hiperplazi tipi	Regresyon (%)	Persistans (%)	Kansere progresyon (%)
Basit atipisiz	80	19	1
Komple ks atipisiz	80	17	3
Basit atipili	69	23	8
Kompleks atipili	57	14	29

EİN (Endometrial İntraepitelyal Neoplazi) endometriyal prekanseröz lezyonlar için daha yeni , lakin az kullanılan sınıflandırmadır. Tüm endometrial biyopsilerin %1.4'üne EİN tanısı konmaktadır. Hastaların ortalama tanı yaşı 53'tür ve EİN tanısı endometriyum kanseri tanısından ortalama 4 yıl önce konmaktadır (96-98). EİN gelişiminde etkili olan risk faktörleri EH'dekilere benzer şekilde karşılanmamış östrojen, obezite, östrojen salgılayan tümörler ve tamoksifen kullanımıdır. EİN tanısı klinik açıdan önemli bir tanıdır. Nitekim EİN tanısı konan hastaların 1/3'ünde 1 yıl içinde endometriyum kanseri saptanırken 1 yıl içinde kanser saptanmayan hastalarda da zaman içinde kanser gelişimi açısından artmış risk söz konusudur. EİN tanısı konan bir hastada endometriyum kanseri gelişme riski normale göre 45 kat artmıştır (99-101).

EİN sistemindeki tanı sınıfları birebir olarak WHO 94 tanı sınıfları ile örtüşmez. Ayrıca hem EH (özellikle de atipili EH), hem de EİN eş zamanlı endometriyum adenokarsinomu varlığı da söz konusudur. Bu risk atipili EH için %17-52 arasında , EİN tanısı konan hastalarda ise %15-38 oranındadır (102).

2.2.6 KLİNİK SEMPTOMLAR

Endometriyum kanserinin en yaygın semptomu hastaların % 75-90'da görülen anormal uterin kanamadır(103) . 2011 yılında 6 kıta ve 17'nin üzerinde ülkeden araştırmacıların desteği ile International Federation of Gynecology and Obsterics (FIGO) Menstrual Disorders Group (FMDG) tarafından reprodüktif çağda gebe olmayan kadınlarda anormal uterin kanamalarda kullanılan terminolojiyi standardize etmek amacıyla PALM-COEIN

sınıflaması (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometriyal, iatrogenic, not yet classified) oluşturulmuştur (104).

Endometrial neoplazi şüphesi ortaya çıkan semptomlara, hastanın yaşına ve mevcut risk faktörlerine bağlıdır. Kanser riski kanama miktarı ile korele değildir. Anormal uterin kanaması olan her hastanın endometriyum değerlendirilmesi gerekmektedir.

Postmenopozal kadınlar: Lekelenme tarzında olsa bile postmenopozal kanaması olan olgular mutlaka değerlendirilmelidir. Postmenopozal kanaması olan olguların ileri değerlendirilme zamanı hastaların %3-20 oranında enometrium kanseri, %5-15 oranında endometrial hiperplaziye sahip oldukları ortaya çıkmıştır (105).

Perimenopoz kadınlar: Ovulatuvar kadınlarda olan intermenstrüel kanama, sık adet (iki adet arası 24 günden az), aşırı kanama (total volümü 80 ml üstünde) ve uzamış adet (7 günden daha fazla) gibi anormal kanama paternlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. İlaveten anovülasyonlu hastalarda 6 ay veya üzeri periyotta amenore mevcutsa endometrial hiperplazi şüphesi oluşmalıdır. Endometrial kanseri olguları arasında hastalığın %19 oranında 45-54 yaş aralığında ve %6 oranında 35-44 yaş aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

45 yaş altı kadınlar: Karşılanmamış östrojen maruziyeti (obezite, kronik anovülasyon), medikal tedavide başarısızlık hikayesi ve Lynch sendromu gibi risk faktörleri bulunan hastalarda persiste eden anormal uterin kanama mevcutsa ileri değerlendirme gerekmektedir. 45 yaş ve üzerinde yaşla birlikte endometriyum kanseri riski arttığı için ACOG tarafından 45 yaş endometriyum kanseri için sınır yaşı kabul edilmiştir (106).

2.2.7 TANI

A. Fizik Muayene

Endometriyum kanseri tanısının fizik muayene ile konulması çok zordur (107).Hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülmektedir. Büyük, fikse uterus, uterin leiomyoma veya pelvik malignite ile ilişkili olabileceğinden ileri değerlendirme gerekmektedir. İlaveten pelvik muayene kanamanın kaynağını doğrulamakta yardımcıdır. Eğer hastaya cerrahi tedavi uygulanacaksa yapılan pelvik muayene laparoskopik, vajinal veya abdominal yolun seçiminde önemli bilgiler verecektir (107).

B. Laboratuar değerlendirme

Tümör markerlarından CA 125 endometriyum kanserinde ekstrauterin yayılımı predikte etmek amacıyla kullanılabilir. 141 hasta içeren retrospektif bir çalışmada lenf nodu metastazı için 40 u/mL üzerindeki CA-125 değeri için %78 sensitivite ve %81 spesifite oranları bulunmuştur (105).

C. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi

Gerek non invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması, gerekse hastalar için minimal rahatsızlık hissi oluşturması nedeniyle son 10 senedir endometriyal patoloji riski olan kadınların tespitinde transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) yeri, alternatif bir metod olarak araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Abdominal USG uterusun komşu organlarla olan ilişkisi ve adneksiyal kitlelerle bağlantısı açısından değerli bilgiler verir. Ancak retrovert veya retrofleksiyondaki bir uterusun fundusunun transabdominal sonografi ile değerlendirilmesinde güçlükler olmasına rağmen uterusun transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi hem daha kolaydır, hem de uterin kavite hakkında bize daha doğru bilgi verir (106-108).

Ultrasonografik incelemede uterusun myometriumu düzgün, düşük seviyeli internal ekolar şeklinde görülür. Yüksek amplitüdlü lineer ekolar genellikle uterusun merkezinde görülmekte olup endometriyal kavitenin birbirine karşı gelen duvarlarını temsil etmektedir.. Menstruel fazda endometriyum ince, ekojenik bir çizgi halindedir. Erken proliferatif fazda fonksiyonel

tabakaya karşılık gelen hipoekojenik alanın ince olarak izlenmesine rağmen zamanla kalınlığı artacak ve ödem yüzünden geç proliferatif evrede daha net olarak izlenecektir. Ovulasyonu takiben endometriyumun fonksiyonel tabakası hipoekojenik durumdan hiperekojenik duruma geçer ve sekretuar fazda hiperekojenite giderek artar.

Postmenopozal kadında TVUSG'de endometriyal çizginin yokluğu veya "pencilline endometriyum" denilen ince bir çizgi halinde gözlenmesi atrofinin gözlenmesidir. Postmenopozal endometriyum atrofik olup 5mm.veya daha kalın olması anormaldir(106-108). Östrojen replasmanı yapılan kadınlarda endometriyum 10 mm‟e kadar artabilir. Uterus ekseninin daha iyi görüntüsünü elde etmek için longitüdinal ve transvers eksendeki sonografiler prob açılandırılarak alınır.

Endometriyum karsinomu açısından şüpheli ultrasonografik bulgular:

Premenopozal kadınlarda

- Endometriyum kalınlığı >12-14 mm
- Homojen olmayan endometriyum
- Endometriyumda kistik, ekodan fakir alanlar
- Endometriyum myometrium sınırında düzensizlik

Postmenopozal kadınlar:

- Endometriyum kalınlığı> 4 mm
- Endometriyal kavitede sıvı

Osmers ve ark. endometriyum kalınlığının sagittal planda tek kat ölçülmesini savunmaktadırlar. Diğer araştırmacılar ise çoğunlukla endometriyum kalınlığını sagittal planda anteroposterior ölçmektedirler. Osmers son çalışmasında endometriyal kalınlığı sagittal planda anteroposterior ölçmenin dünyada geniş kabul gördüğünü belirtmiştir . (109). Fleischer ve ark. tarafından geliştirilen hem iki tabakayı hem de kavitede mevcut herhangi bir sıvı birikintisini de ölçüme dahil eden metod günümüzde tercihedilen yöntemdir. Transvajinal ultrasonografi ile endometriyal kalınlık ölçülürken, endometriyum uterusun longitüdinal aksında gösterilir ve endometriyal kavitenin servikal kanaldan üstte fundal sınıra kadar izlenebildiği plan ortaya konulur. Bu planda maksimum endometriyal kalınlık ölçülür. Ölçüm işareti oldukça hiperekojenik görünen ve myometriyumun hipovasküler kompakt tabakasını temsil eden hipoekojenik bir kuşakla çevrelenen endometriyumun dış kenarına konuşlandırılır.

Doppler Sonografi

Ultrasonla kan akımının gösterilmesi ve akımın ölçülmesi yöntemi olan doppler ultrasonografik inceleme son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir (106-108).

BT-MRG

Endometriyum kanserinin tanı aşamasında sık kullanılmamakla beraber pahalı yöntemler olması nedeniyle daha çok yakın ve uzak metastazların değerlendirilmesi ve evreleme aşamasında kullanılan yöntemlerdir. BT myometrial invazyonun derinliğini saptamada kesin bir yöntem değildir ve literatürdeki çalışmalar MRG'nin bu tip değerlendirme için daha tercih edilen yöntem olduğunu desteklemektedir. BT ayrıca nükslerde ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadır. BT'nin endometriyum karsinomundaki doğruluk oranı %67-70'dir. BT ile endometriyum kanserini yakalama oranı %90'dır. Endometriyal karsinom evrelendirilmesinde total olarak MRG'nin doğruluk oranı %85 olarak saptanmıştır (110).

D. Servikal sitoloji bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplaziyle ilişkilidir. Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler tespit edildiğinde adenokarsinoma benzer şekilde bu hücrelerin nereden kaynaklandığını ortaya koymak için endoservikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir. 40 yaş üzerinde kadınların servikal sitolojisinde bazen endometrial hücreler görülmektedir. Asemptomatik premenopozal kadınlarda bu durum patolojiyle nadiren ilişkili olduğundan ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır (111).

E. Endometrial örnekleme

Endometriyum kanserinin tanısında mevcut olan en kesin yöntemdir. Endometriyal kanser şüphesi olan her hastadan endoservikal küretaj (ECC) ve endometrial biyopsi alınmalıdır. Bazı yayınlar endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan hastalarda anestezi altında fraksiyonel küretaj (FC) yapılmasını daha doğru yaklaşım olarak önermektedir (112).

Endometrial biopsinin endometrial kanser tanısında tüm dünyada en yaygın yöntem olarak kullanılmasına rağmen literatürde yüksek yanlış negatiflik oranlarına sahip bir girişim olduğunu iddia eden yayınlar bulunmaktadır (113). Ayrıca küretaj hem hastaya histerektomi öncesi ek bir anestezi riski yüklemekte hem de hastane masraflarının artmasına neden olmaktadır. Bu yönteme bağlı uterin perforasyon (%0.6-0.13), enfeksiyon (%0.3-0.5) ve serviks laserasyonları (%3-6) gibi komplikasyonlar görülmektedir (114). Ayrıca kavitenin yarısından azının örneklenebildiği bildirilmektedir (114). Bu yüzden rutin preoperatif küretajın gerekliliği sorgulanmaktadır.

F. Histeroskopi

Histeroskopi, fiberoptik görüntüleme sisteminden ve uterusu genişletmek için karbon monoksit gazından veya dengeli distansiyon çözeltilerinden yararlanarak, kavite içinde net bir panoramik görüntü sağlar. H/S diğer tanısal endometrial örnekleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, polipleri ve lokalize lezyonları saptamada daha üstündür (115). Genel anestezi altında yapılabildiği gibi ofis şartlarında lokal anestezi ve analjeziklerle de yapılabilmektedir. Tanısal anlamda üstünlüklerine yanı sıra gör ve tedavi et yaklaşımını desteklemekte ve transservikal olarak elektrorezeksiyon veya lazer ablasyon gibi müdahaleleri olanaklı kılmaktadır. H/S medikal tedaviye yanıtsız kalan olgularda, diğer örnekleme yöntemlerinin başarısız olduğu durumlarda, histolojik tanı elde etmek için altın standart haline gelmiştir (115)

TARAMA

Orta veya yüksek risk grupunda olsalar dahi asemptomatik hastalara rutin tarama tavsiye edilmemektedir (116). Lynch sendromu olan hastalar dışında Amerikan Kanser Derneğinin tüm kadınlar için ana tavsiyesi endometriyum kanserine yakalanma riskleri ve beklenmedik anormal kanama hakkında bilgi sahibi olmalarıdır. Lynch sendromlu kadınlar için yaşam boyu endometriyum kanserine yakalanma riski %27-71'dir, genel popülasyonda ise bu oran %3 olarak kabul edilmektedir. Bu hastalar için tarama ve proflaksi stratejisi endometrial örnekleme ve risk-azaltıcı histerektomidir (117).

2.3 ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ

Endometriyumu değerlendirmek amacıyla farklı yöntemler tercih edilebilir. Bu yöntemleri uygulama mekanizmasına göre temel olarak 3 gruba ayırmak mümkündür :

1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)
2. Aspirasyon küretaj (Pipelle biopsi, Probe küretaj,Karman kanül,Vabra aspirasyon vs.)
3. Histeroskopik biopsi

1.Dilatasyon ve küretaj (D&C)

Recaimer metrorajinin sık bir nedeni olduğuna inandığı intrauterin fungal büyümeyi ortadan kaldırmak için, 1843 yılında metal bir alet ile uterus kavitesini kazımış ve bu işleme küretaj adını vermiştir (118). Küretaj endometrial patolojilerin tanısında 1900'lü yılların başına kadar kabul görmemiştir. Antisepsinin sağlanıp mikroskopun kullanım alanına girmesiyle çok sık yapılan bir işlem olmaya başlamıştır. Kelly 1924'te belirli bazı durumlarda anestezi verilmeden de endometriyumun diagnostik biopsisinin ayaktan hastalarda uygulanabileceğini belirtmiştir (118).

O yıllardan günümüze uterusun diagnostik küretajı yaygınlaşmış ve günümüzde en sık yapılan jinekolojik müdahale olmuştur. Yalnız tanısal amaçlarla değil tedavi amacıyla da kullanılmıştır. Doğru tanı değeri %97' nin üzerindedir (119).

Ofis koşullarında uygulanan pipelle endometrial biyopsi, endometrial neoplazi tanısı için çok efektif bir yöntemdir. Endometrial biopsi sonucu negatif gelen semptomatik hastalara D/C (dilatasyon ve küretaj) uygulanması gerekmektedir (120). 7914 hasta içeren 39 çalışmanın meta-analizinde endometrial örneklemenin sonucu, D/C veya histerektomi materyalinin histopatolojik sonucu ile karşılaştırılmıştır. Neticede pipelle yöntemi, çok sensitif bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Atipili hiperplazi tanısı için sensitivitesi %81 olarak bulunmuştur. Postmenopozal hastalarda endometriyum kanseri tanısı için sensitivitesi %99,6, premenopozal hastalarda ise %91 olmuştur. Hastaların %5'den küçük oranında ise yetersiz veya örnek yok şeklinde değerlendirilmiştir. Yöntemin spesifitesi %98-%100 olarak bulunmuştur. Bazı olgular için cerrah başlangıç yöntem olarak D/C'yi tercih edebilir (120). Bunlar:

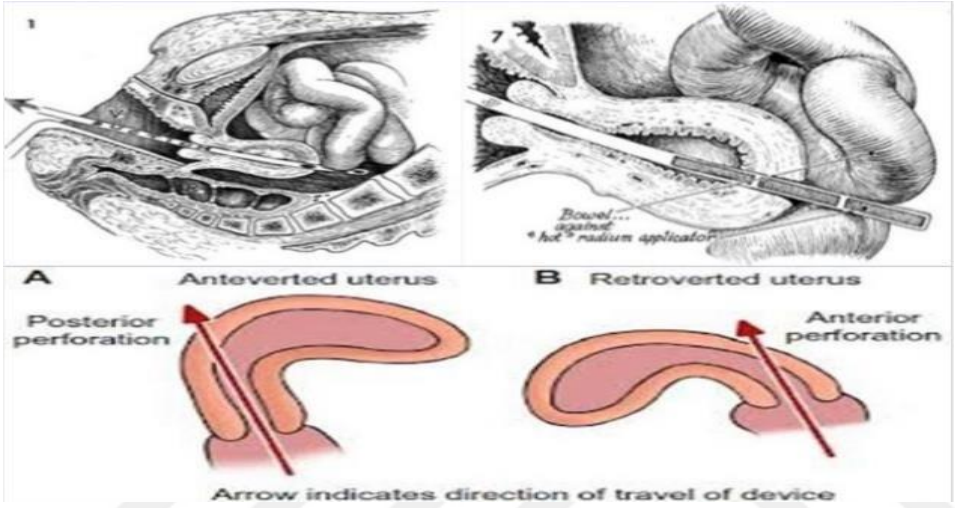
- Ofis biyopsiyi tolere edemeyen olgular ,
- Aşırı vajinal kanamalı hastalar (tanısal ve tedavi yönünden),
- Endometriyum kanser riski yüksek olanlar (Lynch sendromu vb.) Servikal stenozu olan hastalardır.

Ayrıca obstetrik endikasyonlarla (abort, mol ves) da yaygın olarak kullanılmaktadır (121).

D&C tekniği: Hasta mesanesi boş olarak litotomi pozisyonunda hazırlanır. İşlem öncesi dikkatli bir şekilde bimanuel pelvik muayene ile uterusun pozisyonu saptanır. Vajene spekülum veya vajinal valf yerleştirilir. Vajen povidoneiodine solüsyonu ile temizlenir. Serviks saaat 11 veya 12 hizasından tek dişli ile tutulur. Retrovert uteruslarda serviks saat 6 hizasından tutulabilir. Serviksi görüntülemek için farklı spekülumlar kullanılabilir. Uterusu tespit etmek ve serviko-vajinal açıyı düzeltmek amacı ile serviks ön veya arka servikal dudaktan tek dişli (tenakülum) ile tutulur. İşlemin endikasyonuna bağlı olarak paraservikal, epidural, spinal veya genel anestezi uygulanabilir. En sık kullanılan anestezi tipi paraservikal anestezidir (121). Servikal kanalın ve uterin kavitenin yönü ve uterin kavitenin uzunluğunu saptamak amacı ile nazikçe histerometri kullanılabilir. Histerometri, uterin kavite içinde dirençle karşılaşıncaya kadar ilerletilir, dirençle karşılaşılınca işaret parmağı ile eksternal servikal os'taki yer işaretlenerek kavitenin uzunluğu ölçülür. Kavite içinde sağa-sola

zorlamadan hareket ettirilerek, kavitenin şeklini bozan septum, submukoz myom, sineşi gibi oluşumların varlığı araştırılır (121).

D&C hekimin kaviteyi kendi görüş alanı dışında incelediği cerrahi bir işlemdir. Bu nedenle cerrahın palpasyon kabiliyetine dayanan bir sanattır. Uterusun şekil, büyüklük ve devamlılığındaki varyasyonlar, anamnez ve fizik muayene ile anlaşılabilir. Bu faktörlerin yanlış teşhis edilme riskleri vardır. Servikste yapılacak işleme ve gebeliğin varlığına bağlı olarak serviks farklı yöntemler kullanılarak dilate edilir. Serviks kullanılacak küret veya kanülün uterin kaviteye girişini ve kavite içinde rotasyonunu sağlayacak kadar dilate edilmelidir. Dilatasyon sırasında bujiler başparmak ile işaret parmağı arasında keman yayı tutar gibi tutularak servikse uygulanacak güç kontrol edilir (121). Servikal dilatasyonun amacına yönelik olarak farklı aletler ve yöntemler kullanılabilir.



Şekil 5: D&C'nin komplikasyonu olarak uterin perforasyon.

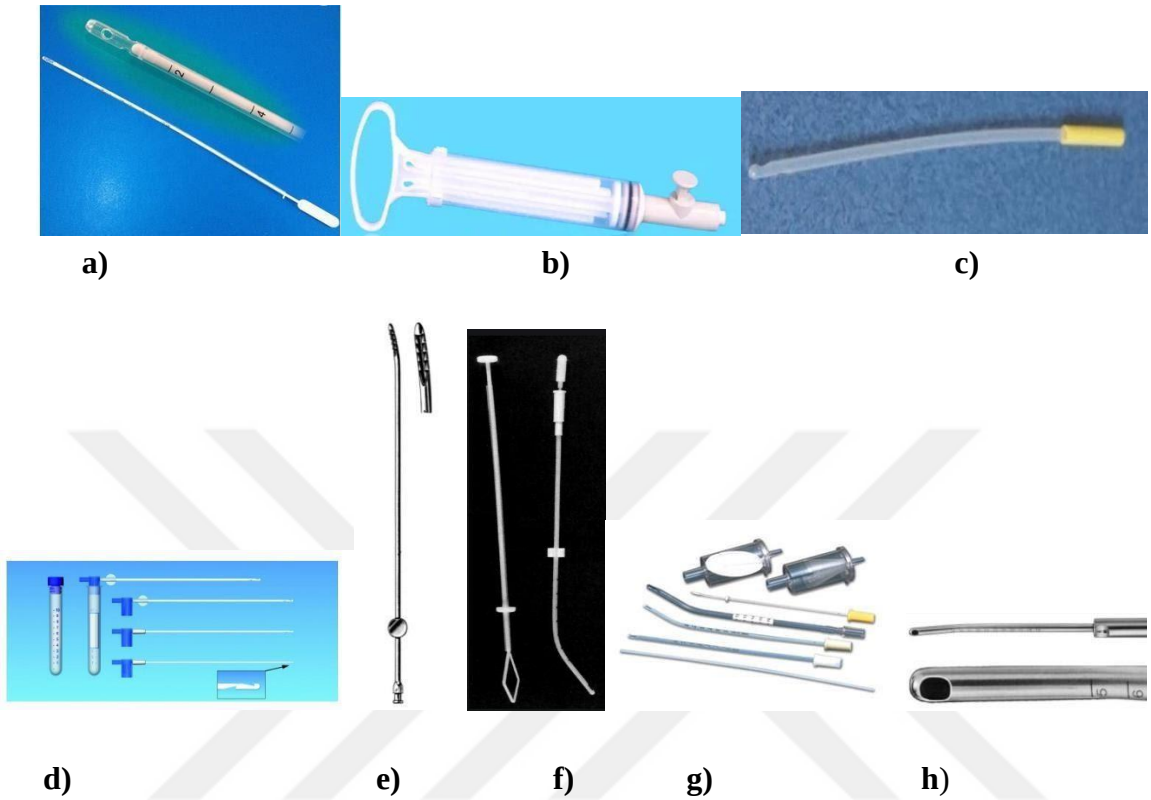
D&C komplikasyonları: Dilatasyon ve küretajın üç önemli komplikasyonu vardır. Bunlar; perforasyon, hemoraji ve enfeksiyondur. Mackenzie'ye göre komplikasyon %1.7'dir (122). Perforasyon küretaj öncesi dilatasyon sırasında dilatatörle veya küret ile oluşabilir (Şekil 5). Perforasyon oranı her 1000 küretajda 6-13 arasındadı r ve kanama,abdominal organ yaralanma riski vardır. Küretaj sonrası hemoraji insidansı %0.4 , febril morbidite insidansı %0.5'tir (123).Tenekülumun çekilmesi sonucu serviks yırtılabilir. İnternal servikal os altındaki yırtıklar fazla kanamıyorsa sütür atılmadan ring forseps yardımıyla bir spanç ile tampon yapılarak kanama durdurulur. Kanama tampona rağmen durmuyor veya anatomik bütünlük bozulmuş ise sütür atmak gerekir (123).

D&C'nin sensitivite ve spesifitesi: D/C'nin veya başka bir yöntemin sensitivitesini ve spesifitesini saptamak zordur. Çünkü endometrial lezyonun gerçek insidansının saptanması için cerrahi olarak çıkartılan uterusun incelenmesi gerekmektedir.

Stock ve Konbour'un küretajın kaviteden doku elde etmedeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmasında; 50 olguda histerektomiden hemen önce küretaj yapılmış ve daha sonra alınan uterusun kavitesi incelenmiş, olguların %60'ında kavitenin yarısından azının, %16'sında ise endometrial kavitenin 1/4'ünden daha azının kürete edildiği görülmüştür (124). Dolayısıyla bu metodun doğruluğu sorgulanmaya başlamıştır.

2.Aspirasyonla biopsi

Endometriyumun değerlendirilmesinin daha basit ve rahat yöntemi olan aspirasyonla biopsi ofis şartlarında bile uygulana bilmektedir. Aspirasyon mekanizmasına dayanan çeşitli kanül ve aletler mevcuttur (125) (Şekil 7)



a) **b)** **c)**

d) **e)** **f)** **g)** **h)**

Şekil 6 : Endometrial örnekleme amaçlı aspirasyon biopside kullanılan çeşitli alet ve kanüller*:*
a) Pipelle , b) Karman kanülü, c) Karman kanül şırıngası, d) aspirasyon kanülü ,
e) Vabra aspiratör, f) Novak küreti, g) Accurette ve Explora, h) Tis-U-trap

Probe küretaj olarak da adlandırılan bu yöntem endometriyumun tanısal amaçlı örneklenmesidir. Endometrial örnekleme ile %87-100 histopatolojik tanı için yeterli materyal alınır. Ancak fokal lezyonların örneklenmesi %5-10 olguda yeterli olmayabilir. Bunun nedeni uterin kavitenin her yerinden örnek alınamamasıdır. Histerektomi öncesi yapılan endometrial biopsilerde, endometrial kavitenin ancak %50-60'nın örneklenebildiği gösterilmiştir. Probe küretaj bir tarama metodu değil, tanı yöntemidir (126-128).Endometriyumun örneklenmesi için farklı yöntemler kullanmak mümkündür.

Pipelle endometrial biopsi: Pipelle küreti ilk defa Fransa'da Cornier tarafından geliştirilmiş ve 1990'lı yılların başlarında yeni bir endometrial biopsi alma aracı olarak piyasaya sunulmuştur. Pipelle propilenden yapılmış şeffaf ve esnek bir dış kılıf ile içindeki bir pistondan ibarettir. İnternal pistonu ile negatif basınç oluşturarak dokuyu aspire eder. Dış çapı 3.1 mm, iç çapı 2.6 mm, uzunluğu 23.5 cm olup materyalin emildiği 2.44 mm çapında bir distal yan çıkış vardır (129). Örnekleme sırasında serviksin tenekülum ile tutulmasına ve servikal dilatasyona gerek duyulmaz. Pipelle'in endometriyum kanseri saptama oranı literatürde %67 ile %98 arasında değişmektedir (130).

Vabra Aspiratör: Yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. 4 mm çapında, 24 cm uzunluğunda esnek plastikten yapılmış distal ucu aspiratöre bağlı disposable bir çubuktur . Kavitedeki uç döndürülürken diğer yandan da ileri geri hareket ettirilerek endometrial örneğin alınması sağlanır. Yeterli doku alma oranı %84 olmasına rağmen ağrılı bir işlemdir (131). Kaunitz ve

ark. 26 endometrial kanser için yüksek riskli hasta ve 30 anormal uterin kanamalı olgu üzerinde pipelle ile Vabra aspiratörün etkinliğini araştırmışlardır. Her iki teknikle de olguların %91'inde yeterli doku elde edilmiş, %89 oranında doğru tanı konulmuştur. Pipelle ile Vabra'dan daha fazla doku elde edilmiştir. Hastaların %89'u pipelle ile daha az ağrı hissetmiştir (132)

Karman kanül: Endometrial biopsi amacıyla kullanılmakla birlikte en çok gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan farklı çaplardaki plastik kanüller ve negatif basınç oluşturan plastik bir enjektörden oluşur (Şekil 7). Kanül uterin kaviteye yerleştirildikten sonra enjektörün pistonu serbestleştirilir, oluşan negatif basınç (60 cmH2O) doku alınmasını sağlar. Ucunda 2 adet deliği olan kanül uterin kavitede 90° döndürülerek kavitenin her yerinden örnek alınmasına çalışılır . Ağrılı bir işlemdir. Yeterli doku alabilme oranı %84' tür (133).

Novak küret: endometriyumun birkaç yerinden örnek alabilen 4 mm çapında, distal ucunda testere görünümünde kesici dişleri bulunan, luer lock enjektöre adapte olmuş küret sistemi olup özellikle endometrial siklusu günlendirilmesinde kullanılan bir alettir . Oldukça ağrılı bir yöntemdir, doğru tanı değeri %92' dir (134-136).

Tis-U-trap: Üç-dört mm çapında, 24 cm uzunluğunda doku filtresi olan, flexible, plastikten veya paslanmaz çelikten yapılmış, vakum kaynağı olarak bir pompa ile kullanılır. Pipelle ile hem endometrial örneğin yeterliliği, hem de kalitesi benzer bulunmuştur. Fakat pipelle'in daha az ağrıya neden olduğu belirtilmiştir (137).

Z-sampler: Şeffaf, flexible, dış çapı 3.1 mm, iç çapı 2.6 mm, ortalama uzunluğu 23.5 cm olan polypropylen bir araçtır. İnternal pistonu çekildiğinde negatif basınç yaratarak endometrial materyali distal uçtan 8 mm uzaklıktaki 2 mm'lik delikten absorbe eder. Larson ve arkadaşları endometrial kanserli hastalarda Novakla diagnostik doğruluk ve etkinliğinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (138).

Accurette: Dörtgen biçimli genişleyebilir, 36 mm uzunluğunda, iç ve dış çapları sırasıyla 3.2 ve 4 mm olan dört kenardan ibarettir (139).

Explora: Dizaynı pipelle'e benzer. Ancak dış çapı 3 mm ve kanülü oldukça rijittir. Lipscomb ve ark. 248 vakalık serilerinde pipelle, accurette ve exploraendometrial örnekleme sistemlerinin tanısal doğruluğunun aynı olduğunu, fakat accurette biopsilerinde yetersiz materyal ve başarısız girişimin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (140).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

AYBÜ Etik Kurulu onayı (onay belgesi ekte mevcuttur) alındıktan sonra T.C. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (AYBÜ) Tıp fakültesi , Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2009- 2019 tarihleri arasında benign endikasyonlarla opere edilen 1012 hastadan bütün bilgilerine ulaşabildiğimiz 934 olgunun verileri dosya ve hastane bilgisayar sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi.

Araştırmamıza dahil edilen hasta dosyaları/verileri:

- ✓ Benign endikasyonlarla hastanemizde histerektomi (abdominal, vajinal ve laparoskopik) yapılan , AUK ve postmenopozal kanama semptomu olmayan hastalar
- ✓ Nihai patoloji sonucu olan hastalar

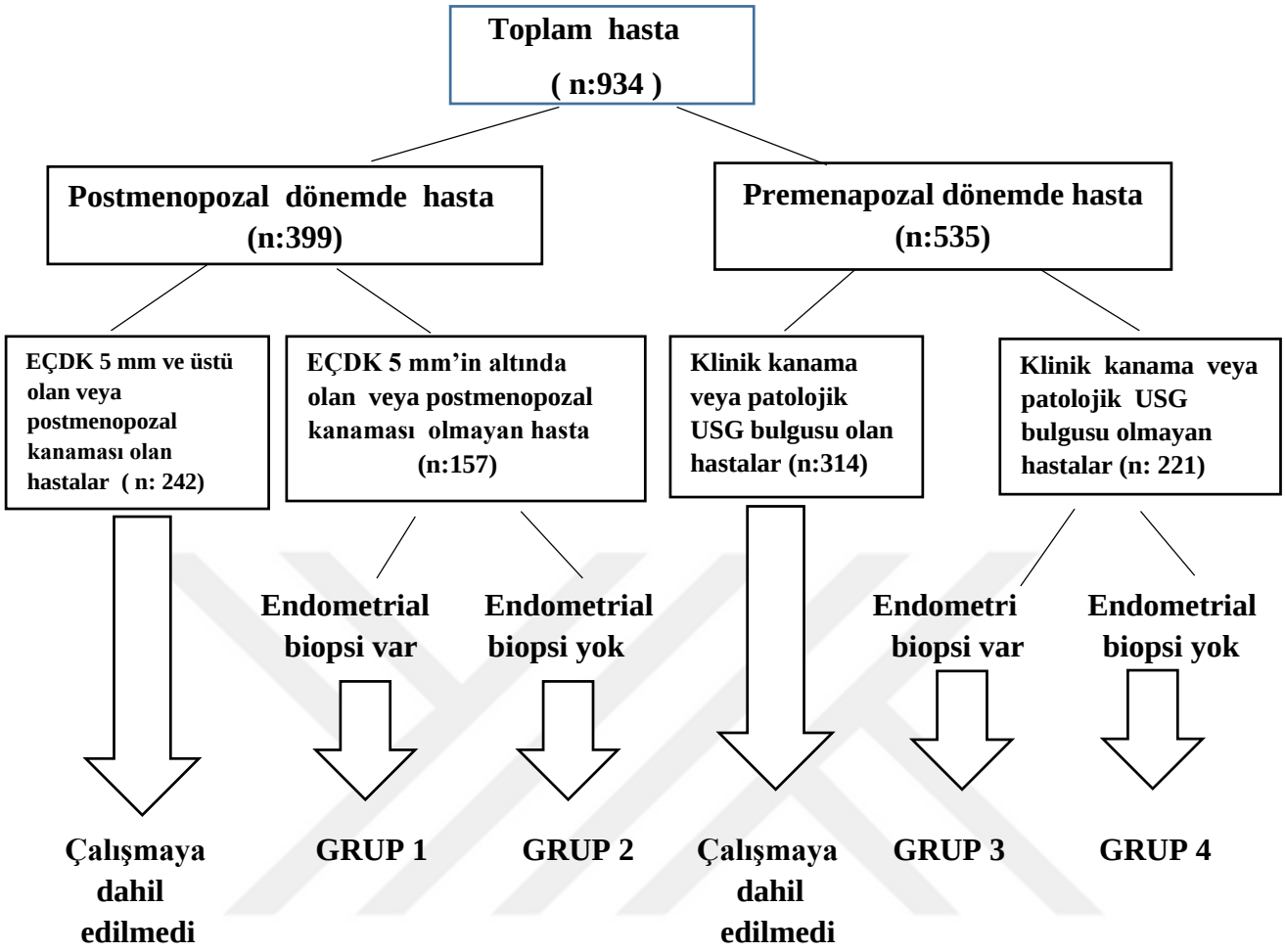
Araştırmamıza dahil edilmeyen hasta dosyaları/verileri:

- ✓ Demografik ve klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- ✓ Acil endikasyonlarla (gebelikle ilgili komplikasyonlar vs.) histerektomi yapılan hastalar
- ✓ Endometrial örnekleme sonucu premalign lezyonlar (atipisiz EH,atipili EH/EİN) gelen hastalar
- ✓ Nihai patoloji sonucu endometrial kanser dışında (sarkom vs.) malignite olarak raporlanan hastalar

Preoperatif endometrial örnekleme sonuçları teknik yöntem (pipelle biopsi,probe küretaj,dilatasyon küretaj,fraksiyone küretaj şeklinde) farklılığı olmaksızın birlikte araştırıldı. Ayrıca histerektomi şekli olarak abdominal,vajinal veya laparoskopik yöntemler de birlikte ele alındı.

Çalışmamızda bir yıllık amenore süresi olan hastalar postmenopozal dönemde, geri kalan çeşitli yaştaki hastalar ise premenopozal dönemde kabul edildi. Daha sonra bu hastalar içerisinden postmenopozal ve premeopoal dönemde olup endometriyum kanseri açısından riskli bulguları olmayan hastalar aşağıdaki 4 grup şeklinde ayrılarak demografik ve klinik özellikleri (yaş,kilo,gravide,parite ,sigara kullanımı,ek hastalıkları, endometriyum kanseri açısından şikayetleri, ultrason bulguları, tamoksifen tedavisi alıp almadığı) incelendi ve nihai patoloji sonuçları birbiriyle karşılaştırıldı. Bu gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

- Grup 1: postmenopozal dönemde olan , ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan hastalar
- Grup 2: postmenopozal dönemde olan, ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar
- Grup 3: premenapozal dönemde olan ,anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan (preoperatif hazırlık amacıyla) hastalar
- Grup 4: premenapozal dönemde olan, anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar. Toplam hastalar ve seçilmiş 4 grup garfik 1'de özetlenmiştir.



Grafik 1: Çalışmamıza dahil edilen ve edilmeyen hastaların parametreleri.

Çalışma dışı bırakılan premenopozal ve postmenopozal kanamalı hastalar, ayrıca şüpheli bulguları (EÇDK artışı veya patolojik USG'si) olan hastalardan kliniğimizde rutin olarak endometrial örnekleme alındığı için bu hastalarda insidental kanser oranı araştırmayı yakalamayı anlamlı bulmadık. Sonuç itibariyle çalışmamıza dahil edilen 378 hastanın gruplara göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Olguların gruplara göre dağılımı

		Sayı	%
Grup	Grup 1	24	6,3
	Grup 2	133	35,1
	Grup 3	42	11,1
	Grup 4	179	47,3
	Toplam	378	100,0

İstatistiksel analiz yöntemleri

Araştırma kapsamında, olguların pre/postmenopoz dönemde olması, ek hastalık, tamoksiifen kullanımı, sigara kullanımı, klinik kanama semptomunun varlığı, ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı ve patalojik ultrason bulguları (endometrial polip/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum), endometrial biopsi varlığı/yokluğu,biopsi endikasyonu ve sonucu, histerektomi endikasyonu gibi bulgu ve semptomlara göre dağılımını belirlemek için yüzde-frekans analizi kullanıldı.Gruplarda bulunan olguların yaş, gebelik ve doğum sayılarını betimlemek için tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%), ortalama ±standart sapma (Ort±SS), medyan (ortanca) (Q1Q3) raporlandı. Olguların yaş, gebelik ve doğum sayılarını karşılaştırmak için İndiferent sample T-test ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplarda yer alan olguların histerektomi sonuçlarını karşılaştırmak için ise Ki-kare exact testi uygulandı. Ki-kare analizinin gerçekleştirilebilmesi için bazı gruplar birleştirilerek analize dahil edildi. İstatistiksel analizler için güven aralığı %95 olarak belirlendi. SPSS 25.0 istatistiksel paket programı kullanılarak veriler analiz edildi.

4.BULGULAR

Toplam 4 grupta 378 hasta incelendi. Bunlardan 157'si postmenopozal Grup 1 ve grup 2'yi hastaların verileri demografik özellikleri (tablo 5) ve sonrasında nihai patoloji sonuçları (tablo 6) karşılaştırıldı.

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 2 olgularının demografik özellikleri.

	Grup 1* (n=24)	**Grup 2** (n=133)**	**p**
Yaş (Ort±SS)	54,22±9,56	54,27±9,99	0,917
Gravidite (Medyan (Q1-Q3))	4,00 (3,00-6,00)	5,00 (3,00-6,00)	0,957
Parite (Medyan (Q1-Q3))	3,00 (2,00-5,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,513

* Grup 1: postmenopozal dönemde olan , ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan hastalar
**Grup 2: postmenopozal dönemde olan, ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar

Grup 1 ve Grup 2'ni oluşturan olguların yaş ortalaması benzerdi (54,22±9,56'ya karşı 54,27±9,99). Gravidite ve parite değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Bu grupların nihai patoloji sonuç karşılaştırması tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2 olgularının histerektomi sonrası nihai patoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

		Histerektomi sonuç		**P**
		Benign	**Atipisiz/ Atipili EH& Endometriyum CA**	
POSTMENOPOZAL GRUPLAR	**Grup 1 * n:24 (%15,3)**	15 (%15,8)	9 (%14,5)	0,83
	Grup 2 n:133 (%84,7)**	80 (%84,2)	53 (%85,5)	
Toplam	**157 (%100)**	**95 (%100)**	**62 (%100)**	

*Grup 1: postmenopozal dönemde olan , ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan hastalar
**Grup 2: postmenopozal dönemde olan, ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar

Tablo incelendiğinde, Grup 1'i oluşturan olguların %15,8'i benign, %14,5'inde endometriyal premalign ve malign lezyonlar görüldü. Bu hastadan 1'i atipisiz EH, 2 'si atipili EH, 6'sı ise endometriyum kanseri ile sonuçlandı. Grup 2'nin ise %84,2'si (n:80) benign, %85,5'i (%53) premalign ve malign patoloji sonuçları şeklinde değerlendirildi. Bunlardan da 18 hastada atipisiz EH, 15 hastada atipili EH ve 30 hastada endometriyal kanser rastlandı. Bu son üç parametreler birleştirilerek karşılaştırıldı. Gruplarda gözlenen histerektomi sonuçlarının oranları birbirine benzerdi. Nihai patoloji sonuçlarında gruplara bağlı anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Premeopozal dönemde olan hastalar ise (n:221) Grup 3 ve 4 de aynı şekilde incelendi ve demografik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Grup 3 ve Grup 4 olglarının demografik özellikleri.

	Grup 3 * (n=42)	**Grup 4** (n=179)**	**p**
Yaş (Ort±SS)	46,55±4,12	47,10±4,34	0,46
Gravidite (Medyan (Q1-Q3))	3,00 (2,00-5,00)	3,00 (2,00-5,00)	0,77
Parite (Medyan (Q1-Q3))	2,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-3,00)	0,98

* Grup 3: premenapozal dönemde olan ,anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan (preoperatif hazırlık amacıyla) hastalar
**Grup 4: premenapozal dönemde olan, anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar.

Grup 3 ve Grup 4'ü oluşturan olguların yaş ortalaması benzerdi (46,55±4,12'ye karşı 47,10±4,34). Gravidite ve parite değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Bu grupların histerektomi sonrası patoloji sonuç karşılaştırmaları tablo 13'de sunulmaktadır.

Tablo 8: Grup 3 ve Grup 4 olgularının histerektomi sonrası nihai patoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

		Histerektomi sonuç		**P**
		Benign	**Atipisiz/ Atipili EH& Endometriyum CA**	
PREMENOPOZAL GRUPLAR	**Grup 3 * n:42 (%19,0)**	39 (%18,3)	3 (%37,5)	0,17
	Grup 4 n:174 (%81,7)**	174 (%81,7)	5(%62,5)	
Toplam	**221 (%100)**	**213 (%100)**	**8 (%100)**	

* Grup 3: premenapozal dönemde olan ,anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan (preoperatif hazırlık amacıyla) hastalar
**Grup 4: premenapozal dönemde olan, anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar.

Tablo incelendiğinde, Grup 3'ü oluşturan olguların %18,3'ü benign, %37,5'i premalign ve malign patoloji sonucu şeklinde izlendi. Bunlardan da 2 hasta da atipisiz EH ve 1'inde endometriyum CA sonucu gözlendi. Grup 3'de atipili EH sonucu çıkan hasta olmadı. Grup 4'de ise %81,7 oranında benign, %62,5 oranından premalign/malign patoloji sonucu çıktı. Bunlardan da 2'si atipisiz EH, 3 hastada ise endometriyum kanseri vardı. Bu grupta da atipli EH izlenmedi. Gruplarda gözlenen histerektomi sonuçlarının oranları birbirine yakın idi. Bu sonuçlarda gruplara bağlı anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Toplam 378 hastanın 4 grup şeklinde incelenmesi sonucunda 40 hastada (%1,05) insidental kanser bulundu.Bu hastaların histerektomi endikasyonlarından özellikle myoma uteri ve diğer benign (prolapsus, TOA, adneksiyel kitle vs.) ayrıca incelendi. Grup 1 ve 2 için bu endikasyonlu hastaların nihai patoloji sonuçları tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9: Grup 1 ve 2 için myoma uteri ve diğer benign endikasyonlu histerektomize hastaların nihai patoloji sonuçları.

		Myoma Uteri endikasyonlu hastaların histerektomi sonucu		**Diğer benign endikasyonlu hastaların histerektomi sonucu**	
		Benign	**Peremalign/malign**	**Benign**	**Premalign/ malign**
Postmenopozal gruplar	**Grup 1***	0	0	4(%13,3)	0
	Grup 2**	16 (%100)	0	26(%86,7)	2(%100)
	toplam	**16(%100)**	**0**	**30(%100)**	**2(%100)**

*Grup 1: postmenopozal dönemde olan , ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan hastalar
**Grup 2: postmenopozal dönemde olan, ultrasonda endometrial çift duvar kalınlığı 5mm'in altında olan veya postmenopozel kanaması olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar

Postmenopozal myoma uteri endikasyonlu hastaların hepsi grup 2 'de (endometriyal biopsi alınmayan) olup hiç birinde premalign veya malign patoloji sonucu izlenmedi. Grup 3 ve 4 için de aynı şekilde myoma uteri ve diğer benign endikasyonlu hastaların nihai patoloji sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Grup 3 ve 4 için myoma uteri ve diğer benign endikasyonlu histerektomize hastaların nihai patoloji sonuçları.

		Myoma Uteri endikasyonlu hastaların histerektomi sonucu		Diğer benign endikasyonlu hastaların histerektomi sonucu	
		Benign	**Peremalign/malign**	**Benign**	**Premalign/malign**
Premenopozal gruplar	**Grup 3***	0	0	13 (%16)	1 (%33,3)
	Grup 4**	11 (%100)	0	68(%84,0)	2(%66,6)
	toplam	**11(%100)**	**0**	**81(%100)**	**3 (%100)**

* Grup 3: premenapozal dönemde olan ,anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri endometrial kalınlık/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılan (preoperatif hazırlık amacıyla) hastalar
**Grup 4: premenapozal dönemde olan, anormal uterin kanama şikayeti veya anormal ultrason bulguları (endometrial polip/15mm üzeri EÇDK/endometrial kavitede mai veya kistik alanlar /düzensiz veya heterojen endometriyum) olmayan histerektomi planlanmış ve preoperatif endometrial biopsi yapılmayan hastalar.

Tablo 10'da gösterildiği üzere premenopozal myoma uteri endikasyonlu hastaların hepsi grup 4 'de (endometriyal biopsi alınmayan) olup hiç birinde premalign veya malign patoloji sonucu izlenmedi.

5 . TARTIŞMA

Histerektomi bütün dünyada en sık yapılan jinekolojik operasyondur. Uygulanmaya başlanma tarihi yüzyıllar öncesine dayansa da ister endikasyon, isterse de teknik açıdan hala bir çok tartışmalı konular içermektedir.

Histerektomi operasyonu uygulanan kadınların ortalama yaşı 44,7 ve medyan yaşı ise 42,9'dur (3). Bizim çalışmamızda da incelenen postmenopozal histerektomize hastaların ortalama yaşı 46,55±4,12 olarak izlendi. Biz literatür verilerine göre yüksek olan bu parametreyi kliniğimizde endikasyonlara bağlı olarak (disfonksiyonel uterin kanama, üriner inkontinans vs.) öncelikle medikal tedaviyi tercih etmemizle izah edebiliriz.

Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalarda insidental kanser oranı bir sıra araştırmalarda hesaplanmıştır. Bu konuda en geniş yayın 2003-2013 yıllarını kapsayan toplum tabanlı araştırmadır. Bu araştırmada benign endikasyonla histerektomize 233 979 kadının sonuçları değerlendirilmiş, endometrial hiperplazili hastalar çalışma dışı bırakılmış ve toplam insidental uterin kanser oranı % 1,00 (%95 güven aralığı %0,96-1,04) olarak saptanmıştır (141).

Yine son yıllarda yapılan en büyük tek merkezli çalışmalardan biri Parsons ve arkadaşlarına aitdir. 2018'de yayınlanan ve 6981 benign endikasyonlu histerektomi yapılan hastayı kapsayan bu çalışmada, toplam 13 hastada (%0,19) insidental endometrial kanser olduğu izlenmiştir (142).Bu konudaki başka yayınlarda insidental kanser oranı %0,12-1,02 şeklinde değerlendirilmiştir (143).

Bizim çalışmamızda da seçtiğimiz toplam 378 hastadan 40'nda (%1,05) insidental kanser saptandı ve literatürle uyumlu izlendi. Bunlardan postmenopozal dönemde olup endometriyum kanseri açısından şüphe olmayan benign endikasyonlarla histerektomi yapılan hastalardan nihai biopsi yapılanlarda (grup 1) 6 , yapılmayanlarda (grup 2) ise 30 hastalık insidental endometriyal kanser patolojisi izlendi . Premenopozal gruplarda (grup 3 ve 4) ise bu oranlar sırasıyla biopsi yapılan ve yapılmayanda 1 ve 3 şeklinde idi. Araştırmamızın sonucunda özellikle postmenopozal dönemde biopsi yapılmayan hastalarda insidental kanser orarının yüksek olduğunu izledik. Lakin bu oranların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık.

Histerektomi öncesi yapılan endometriyal biopsi (genellikle D&C), her dönem gerekliliği dünya genelinde özellikle son zamanlarda çok tartışılmaktadır.Endometriyum kanser tanısında endometrial biopsinin önemli yeri vardır . Fakat bu işlemin hastaya getirdiği ek anestezi riski, hospitalizasyon gerekliliği, hastanın iş gücü kaybı, müdahalenin kendisinin enfeksiyon, kanama ve perforasyon gibi ciddi mortalite ve morbitideye sahip olması, alternatif endometriyal biyopsi yöntemlerinin gelişmesi D&C'ye olan ihtiyacı ve yaygınlığı azaltmaktadır.

Lerner ve ark. çalışmasında ise yine benign sebepli histerektomi yapılan 181 vakanın sonuçlarını incelemiş, histerektomi patolojilerinde 5 tane (%2.8) endometriyum karsinoması tespit edildiğini ve bu vakaların 1 tanesine prehisterektomi D&C ile tanı konulabildiğini göstermiştir (144). Sonuçta yazar endometriyum karsinomu için yüksek risk grubunda olduğu düşünülmeyen vakalara prehisterektomi küretaj önermemekte ayrıca bu işlemin sensivitesi %20, pozitif prediktif değeri sadece %50 olan düşük değerde bir prosedür olduğunu belirtmektedir.

Endometrial örnekleme kararı verek için TVUSG'de endometrial kalınlık ölçümü özellikle önemlidir. Bu ölçümlerdeki esas soru postmenopozal dönemde kanama şikayeti olan hastalarda endometriyal patoloji riskinin varlığını gösteren ve bu bulgu eşliğinde daha invaziv işlemlerin sayısını azaltacak bir sınır değerin (kesme değeri limit) olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda endometriyal kalınlık <5mm olduğunda endometriyal kanser insidansı %0-6.5 arasında bildirilmektedir (145). Bizim çalışmamızda da insidental kanser saptama amacıyla postmenopozal hastalardan EÇDK 5mm'in altı olan olgular incelendi.Postmenopozal dönemdeki bu 157 hastadan biopsi yapılan (grup 1) 24 ve yapılmayan (grup 2) 133 olgu vardı. Grup 1'deki hastaların nihai patoloji sonucunda 1'i atipisiz EH, 2 'si atipili EH, 6'sı ise endometriyum kanseri izlendi. Grup 2'de ise 18 hastada atipisiz EH, 15 hastada atipili EH ve 30 hastada endometriyal kanser rastlandı.Endometrial biopsi yapılıp yapılmaması anlamında bu iki grubun patolojisi karşılaştırıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmadı (p:0,83). Premenopozal dönemdeki hastalar içerisinden aynı şekilde asemptomatik ve anlanmlı ultrason bulgusu olmayan 221 hasta sonuçları biopsisi olan (grup 3) 42 ve olmayan (grup 4) 179 olgu şeklinde değerlendirildi. Grup 3'de 2 hastada atipisiz EH ve 1'inde endometriyum CA sonucu gözlendi, atipili EH sonucu çıkan hasta olmadı. Grup 4'de ise 2 atipisiz EH, 3 hastada ise endometriyum kanseri vardı. Bu grupta da atipili EH izlenmedi. Bu iki grup hastaların da histerektomi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmadı (p: 0,17).

Dünya genelinde en sık histerektomi endikasyonu myoma uteridir. 1,7 milyon olgunun retrospektif olarak incelendiği çalışmada, histerektomi endikasyonlarının %30"unu myoma uteri, %20"sini endometriozis, %18,2"sini endometriyum kanseri ve endometrial hiperplazi, %17,5"ini uterin prolapsus oluşturmaktadır (146).

Türkiyede ise Tazegül ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada en sık histerektomi endikasyonu %41,9 ile myoma uteri, %18,8 oranında ise jinekolojik maligniteler olarak bulunmuştur (147). Bizim çalışmamızda da myoma uteri endikasyonu ayrıca ele alındığında 378 hastadan 27'si bu endikasyonla opere edilmişti. Bu oranın nispeten az olma sebebinin kliniğimizin uterus koruyucu cerrahiye verdiği önemle ve myoma uteri endikasyonunda önceliğimizin myomektomi olması ile açıklaya biliriz. Ayrıca klinik olarak aseptomatik hastaları seçmemiz de myoma uteri endikasyonlu (genellikle kanama semptomu görülür) hasta oranımızı düşürmüş olabilir.

Myoma uteri endikasyonunun ayrıca ele alınarak incelenmesinin diğer sebebi, son dönem bazı çalışmalarda myoma uteri ve insidental kanser birlikteliğinin yüksek olması konusudur. Myom uteri nedeniyle histerektomi planlanan hastalarda endometrial örneklemenin gerekliliğini araştıran Stock ve ark. örneklemenin gerektiğini ancak vakaların yarıdan çoğunda değerlendirmenin yetersiz oluğunu savunmaktadır (148). Bizim çalışmamızda 4 grup şeklinde değerlendirilen toplam 378 hasta içerisinden myoma uteri nedeniyle histerektomi yapılan 27 hasta vardı. Kalan hastalar ise diğer benign (prolapsus, TOA, adneksiyel kitle vs.) endikasyonlarla histerektomize idi. Myoma uteri endikasyonlu 27 hastanın hiç birinde endometrial premalign veya malign patoloji sonucu izlenmedi. Burdan da asemptomatik myoma uteri endikasyonlu hastalarda malignite olasılığının sık olmadığı kanaatine vara biliriz.

Ülkemizde de Çelik ve ark. 200 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında 1 olguda (%0.5) adenokarsinom tespit etmiş ve uterin myomlarda histerektomi öncesi rutin endometrial örneklemenin gerekli olmadığını belirtmişlerdir (149). Başka bir çalışma, histerektomi planlanan 35 yaş üzeri anormal kanaması veya postmenopozal kanaması olan olgularda endometrial örneklemeyi desteklemekte; diğer olgularda ise bu işlemin gereksiz olduğu

bildirmektedir (150). Tamay ve ark. benign nedenlerle histerektomi planlanan olgularda operasyon öncesi rutin endometrial örneklemenin gerekli olmadığını bildirmişlerdir (151). Bizim çalışmamızda hastaları 4 grup şeklinde ayırma sebebimiz de endometrial örneklemenin gerekliliğini sorgulamak idi. Gruplardaki hastaların histerektomi sonuçları karşılaştırıldığında endometrial örnekleme yapılan ve yapılmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Bu da ister postmenopozal, isterse de premenopozel dönemde olan ve klinik kanama (AUK,PMK) veya şüpheli ultrason bulgusu olmayan hastalardan preoperatif insidental kanser saptama amacıyla endometrial örnekleme yapmanın effektif olmayacağı kanaatine varmamıza sebep oluyor.

Son yıllarda özellikle çok tartışılan başka bir konu ise endometrial örneklemenin tanısal güvenilirliğidir. Bettochi ve ark. da aynı şekilde D&C işlemiyle uterin patolojilerin %62.5‟inin kaçırıldığını ifade etmiştir (152).Başka bir çalışmada D&C'nin tanı ve tedavideki değerinin yaklaşık %49 olduğunu tespit etmişlerdir (153). Histerektomi yapılacak her hastanın preoperatif olarak endometriyumunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada D&C‟nin örneklemede %60 olguda yetersiz olduğu, uterin kavitenin %50‟sinden azının kürete edilebildiği görülmüştür (154). Anormal uterin kanamalı kadınlarda uterin içi lezyonların tespitinde D&C nin basit ve kompleks atipili olgularda %100, basit hiperplazilerde %47,1, atrofik endometriyum olgularının %52'sinde doğru tanı koyduğu bulunmuştur (155).

Epstein 105 olguyu içeren ve postmenapozal kanamalı olguların transvajinal ultrason, histeroskopi ve D&C sonuclarını karşılaştırmış ve %98'inde intrauterin bozukluğun fokal alanlarda bulunduğu, ayrıca D&C 'den sonra lezyonların %87 'sinin tamamı ve büyük bir kısmının hala uterus içinde kaldığı bildirilmiştir. D&C 'nin tanıdaki yetersizliği; endometrial poliplerde %58, hiperplazilerde %50, kompleks atipili hiperplazilerde %60, endometrial kanserde %11 olarak bulunmuştur. Ortalama olarak D&C 'nin doğru tanı değeri %59 'dur. Eğer fokal gelişen bir lezyon yoksa ve uterus iç yüzeyi düzgün ise D&C 'nin doğru tanı koyma değeri%94 saptanmıştır (156).

Çalışmamızın planlandığı kliniğimizde daha önce de benzer konuda araştırma yapılmış ve 2006-2009 yıllarındahisterektomize 455 hasta verileri benign/malign ayırımı yapılmaksızın retrospektif incelenmiştir. Sözü geçen çalışmada nihai patoloji sonucunda 21olguda (%4,61) endometriyum kanseri görülmüş ve bunların 16 'sı (%3,51) preoperatif biopside de saptanan maligniteler olmuştu. Kalan 5 olgunun 2'sinde biopsi yapılmamış,1 olguda yapılamamış (stenotik serviks) , 2 olguda ise biopsi yapılmasına rağmen benign sonuç saptanmış ve hastalar bu şekilde histerektomiye alınmıştı. Sonuçta rutin histerektomi öncesi biopsi önerilmemiş, ancak bu konuda daha fazla sayıda ve geniş çalışmaların yapılması kanaatine varılmıştır. Bizim çalışmamız da bu bilgiler ışığında düzenlenmiş olsa da ,daha kapsamlı olup (934 hasta verilerinden 378 dosya seçilmiş) çalışmaya dahil edilme kriterleri daha seçici ve hedefeyönelik olmuştur.

Araştırmamızın retrospektif olması ve hasta verilerine dosya üzerinden ulaşılması,ayrıca nihai patoloji sonuçlarının tek merkez ve tek uzman tarafından yorumlanması, endometrial doku örnekleme tekniği ve yöntemlerinin ayrı ayrı değerlendirilmemiş olması çalışmamızın eleştirilebilir taraflarındandır . Lakin 934 hasta verilerinin titizlikle taranması ve hedefeyönelik seçicilikle 378 hasta sayısına ulaşmamız çalışmamızın olumlu yönlerindendir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Histerektomi dünya genelinde sezeryan sonrası yapılan en sık jinekolojik operasyondur. Geniş endikasyon yelpazesi ve çeşitli teksniklerle (abdominal, vajinal, laparoskopik) yaygın olarak yapılmakta devam edilse de tartışmalı noktaları mevcuttur. Bunlardan biri de preoperatif hazırlık aşamasında benign endikasyonla histerektomi planlanan her hastadan insidental endometriyum kanseri açısından rutin endometrial örnekleme yapılmalı mıdır? sorusudur.

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise en sık ikinci (serviks kanseri sonrası) jinekolojik malignite olduğundan ve erken evrede yakalanma ve tedavi şansı bulunduğundan önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızın sonucunda da benign endikasyonlarla histerektomi planlanan bütün hastalara rutin endometrial biopsi yapılmasının insidental kanser yakalamada istatistiksel anlalı olmadığı, aksine invaziv işlem olması ve komplikasyon sıklığı göz önünde bulundurularak hastada istenmeyen stres ve iş gücü kaybına neden olabileceği vurgulanmaktadır. Endometrial kanser için risk faktörleri göz önünde bulundurularak preoperatif değerlendirme yapılamsı ve düşük riskli hastalara endometrial örnekleme yapılmasının şu anki sonuçlarımızla faydalı olmayacağını ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1.Rock JA, Jones HW III, Histerektomi, In: Te Linde's Operatif Jinekoloji 9. Basım, Çeviri Editörü: Erol Tavmergen, İzmir Güven Kitabevi 2005: Bölüm 31, Sayfa 731- 755

2. Farquhar C, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States. Obstet Gynecol 2002; 99:229–234. 4. Materia E, Rossi L, Spadea T et al. Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy. J Epidemiol Community Health 2002; 56:461–465.

3. Berek: Novak's gynecology, 13th Edition, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins Company, 1996; 727-767

4. Pokras R. Hysterectomy: past, present and future. Stat Bull Metrop Insur Co 1989; 70:12

5. Kovac, S.R. et al. *Guidelines for the selection of the route of hysterectomy: Application in a resident clinic population.* American Journal of Obstetrics & Gynecology. **187**(6): p. 15211527.

6.Vessey, M. et al. *The epidemiology of hysterectomy: Findings in a large cohort study.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1993. **40**(2): p. 184-185.

7. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®). National Cancer Institute. 23 April 2014; Retrieved 3 September 2014.

8. Gültekin ,M.,et al., Trends of Gynecological Cansers in Turkey: Toward Europe or Asia? İnt J Gynecol Canser,2017.27 (8S Suppl 1): p.S1-S9

9. GLOBOCAN 2018: Estimated of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

10. Maxwell GL, Berchuck A. Biology and genetics. In:Berek JS,Hacker NF (eds.) Practical Gynecologic Oncology . Philadelphia, USA, 2005; 3-42

11. N.Bansal, V.Yendluri,R. M.Wenham.The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis,classification ,and targeted therapies.Cancer Control 2009; 16:8- 13,2009

12. P.Uhar.Prognostic factors in endometrial carsinoma.J Obs Gyn Res 2008;34:776-783 13. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15:10-7.

13. Barbara L.Hoffman at all., *WİLLİAMS JİNEKOLOJİ*, 2nd ed. 2015. P:818

14. Bakour, S.H., K.S. Khan, and J.K. Gupta, Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. BJOG, 2000. 107(10): p. 1312-4.

15. Stock, R.J. and A. Kanbour, *Prehysterectomy curettage.* Obstetrics & Gynecology, 1975. **45**(5): p. 537-541.

16. Bettocchi, S., et al., *Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage.* Fertility and sterility, 2001. **75**(4): p. 803-805.

17. G. H., *The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body*, 29. 1975.

18. A. R. Nussbaum, R. C. Sanders, and M. D. Jones, "Neonatal uterine morphology as seen on real-time US.," *Radiology*, vol. 160, no. 3, pp. 641–643, Sep. 1986.

19. W. F. Sample, B. M. Lippe, and M. T. Gyepes, "Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis.," *Radiology*, vol. 125, no. 2, pp. 477–483, Nov. 1977.

20. Ronald S. Gibbs and Beth Y. Karlan. Lippincott Williams &Wilkins, *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 2008.

21. B. S. Kendall *et al.*, "Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, 51 atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma.," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 22, no. 8, pp. 1012–1019, Aug. 1998.

22. L. S. L. W. & W. Marc A.Fritz, *Clinical Gynecologic Endocrinology and İnfertility*. 2011.

23. ŞEKİL : Pearson education,publishing as Benjamin Curenings ,2004
24. ŞEKİL: www.her.ei/health/heres-roughtly-happens-every -day-menstual-cycle-451014
25. Palter, S. and D. Olive, *Reproductive physiology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.
26. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2005: lippincott Williams & wilkins.
27. Novak, E., *Berek & Novak's gynecology*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
28. PJ, A.H., *Menstruation in young girls: a clinical perspective.* Obstetrics and Gynecology, 2002. **99**(4): p. 655-662.
29. Fraser, I., et al., *Blood and total fluid content of menstrual discharge.* Obstetrics & Gynecology, 1985. **65**(2): p. 194-198.
30. Fraser, I., P. Warner, and P. Marantos, *Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume.* Obstetrics & Gynecology, 2001. **98**(5, Part 1): p. 806-814.
31. Siddle, N., P. Sarrel, and M. Whitehead, *The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review.* Fertility and sterility, 1987. **47**(1): p. 94-100.
32. Jones HW. Hysterectomy. In: Rock JA, Thompson JD, editors. 9th ed. Te Linde's operative gynecology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2003; p.799– 828
33. Copenhaver EH. Vaginal hysterectomy; past present and future. Surgical Clinics of North America 1980; 60:437-448
34. Burnham W. Extirpation of the uterus and ovaries for sarcomatous disease. Nelson's Am Lancet 1853; 7: 147–151
35. Leonardo RA. History of Gynecology. New York, Froben Press, 1944
36. Mathieu A. History of Hysterectomy. West J Surg Obstet Gynecol. 1934; 42:2-11
37. Reich H. Laparoskopic Hysterectomy. Surgical Laparoscopy Endoscopy. 1992; 2:85-93
38. Rock JA, Jones HW III, Histerektomi, In: Te Linde's Operatif Jinekoloji 9. Basım, Çeviri Editörü: Erol Tavmergen, İzmir Güven Kitabevi 2005: Bölüm 31, Sayfa 731755
39. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Centers of D isease Control. National Hospital Discharge Survey, Annula Summary.(Vital and Health Statistics. Series 13, Data from the National Health Survey) Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, 1991
40. Pokras R. Hysterectomy: past, present and future. Stat Bull Metrop Insur Co 1989; 70:12
41. Berek: Novak's gynecology, 13th Edition, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins Company, 1996; 727-767
42. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, Berchuk A, Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2010; 116:733-743
43. Gambone JC, Reifer RJ. Hysterectomy. Clin Obstet Gynecol. 1990; 33:205216
44. Johns, A., *Supracervical versus total hysterectomy.* Clinical obstetrics and gynecology, 1997. **40**(4): p. 903-913.
45.Stovall TG. Hysterectomy. In: Berek JS, editor. 13th edit. Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 761–801
46.Rock JA, Jones HW III, Histerektomi, In: Te Linde's Operatif Jinekoloji 10. Basım, Çeviri Editörü: Erol Tavmergen, İzmir Güven Kitabevi 2013: Bölüm 31, Sayfa 731-732

47. Persson, I., et al., *Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study.* Bmj, 1989. **298**(6667): p. 147-151.
48.Kovac SR. Guidelines to determine the route of hysterectomy. Obstet. Gynecol 1995; 85:18-23
49.Kilkku P, Grönroos M, Hirvonen T, Rauramo L. Supravaginal uterine amputation vs. hysterectomy. Effects on libido and orgasm. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62(2):147–52
50.Total and subtotal abdominal hysterectomy. Michael S. Baggish MD, Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Good Samaritan Hospital, and Professer of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 19, Issue 3, June 2005, Pages 333-356)
51.Gimbel H, Zobbe V, Andersen BJ, Sørensen HC, Toftager-Larsen K, Sidenius K. Lower urinary tract symptoms after total and subtotal hysterectomy: results of a randomized controlled trial. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005 Jul-Aug; 16(4):257–6
52.Kuppermann M, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Learman LA. Total or Supracervical Hysterectomy Research Group. Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005 Jun; 105(6):1309–18
53.Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. N Engl J Med 2002 Oct 24; 347(17):1318–25
54.Jones HW. Hysterectomy. In: Rock JA, Thompson JD, editors. 9th ed. Te Linde's operative gynecology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005; sf.730– 790 Türkçe Baskı
55.Garry R, Retch H. Laparoscopik hysterectomy. In: Garry, Reich, eds. Laparoscopic hysterectomy. 1st ed.Oxford; Blackwell Scientific Publications 1993;79-117
56. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. GLOBOCAN 2018: Estimated of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

57.Gültekin ,M.,et al., Trends of Gynecological Cansers in Turkey: Toward Europe or Asia? İnt J Gynecol Canser,2017.27 (8S Suppl 1): p.S1-S9

58. Lee, N.K., et al., Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol, 2007. 109(3): p. 655-62.

59.Barbara L.Hoffman at all., *WİLLİAMS JİNEKOLOJİ*, 2nd ed. 2015. P:818
60 J. D. Woodruff and J. H. Pickar, "Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 170, no. 5 Pt 1, pp. 1213–1223, May 1994.

61.I. Schiff, H. K. Sela, D. Cramer, D. Tulchinsky, and K. J. Ryan, "Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens," *Fertil. Steril.*, vol. 37, no. 1, pp. 79–82, 1982.

62.B. E. Henderson, "The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 161, no. 6 Pt 2, pp. 1859–1864, Dec. 1989.

63.V. Beral, D. Bull, and G. Reeves, "Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.," *Lancet (London, England)*, vol. 365, no. 9470, pp. 1543–1551, Apr. 2005.

64.J. Chu, A. I. Schweid, and N. S. Weiss, “Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers.,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 143, no. 5, pp. 569–573, Jul. 1982.
65.S. Shapiro *et al.*, “Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, no. 16, pp. 969–972, Oct. 1985.

66.J. Iqbal *et al.*, “Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review.,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 38, no. 4, pp. 318–328, Jun. 2012.

67.“ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer.,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, no. 6, pp. 1475–1478, Jun. 2006.

68.W. T. Creasman *et al.*, “Carcinoma of the corpus uteri.,” *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 83 Suppl 1, pp. 79–118, Oct. 2003.

69.W.-H. Xu *et al.*, “Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai.,” *Int. J. cancer*, vol. 108, no. 4, pp. 613–619, Feb. 2004.

70.V. Zanagnolo, B. Pasinetti, and E. Sartori, “Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors.,” *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 25, no. 4, pp. 431–438, 2004.

71.A. T. 3rd Evans, T. A. Gaffey, G. D. J. Malkasian, and J. F. Annegers,

“Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors.,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 55, no. 2, pp. 231–238, Feb. 1980.

72.G. P. Pellerin and M. A. Finan, “Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis.,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 193, no. 5, pp. 1640–1644, Nov. 2005.

73.K. Lindemann, L. J. Vatten, M. Ellstrom-Engh, and A. Eskild, “Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study.,” *Br. J.*
Cancer, vol. 98, no. 9, pp. 1582–1585, May 2008.

74.E. Everett *et al.*, “The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer.,” *Gynecol.*
Oncol., vol. 90, no. 1, pp. 150–157, Jul. 2003.
75.Soliman, P.T., et al., Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol, 2005. 105(3): p. 575-80.
76. M.Ollikainen *et al.*, “Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 21, pp. 4609–4616, Jul. 2005.

77.J. J. Koornstra, M. J. Mourits, R. H. Sijmons, A. M. Leliveld, H. Hollema, and J. H.

Kleibeuker, “Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome.,” *Lancet. Oncol.*, vol. 10, no. 4, pp. 400–408, Apr. 2009.

78.D. Thompson and D. F. Easton, “Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, no. 18, pp. 1358–1365, Sep. 2002.

79.M. E. Beiner *et al.*, “The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study.,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 104, no. 1, pp. 7– 10, Jan. 2007.

80.T. Biron-Shental, L. Drucker, M. Altaras, J. Bernheim, and A. Fishman, “High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma.,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 32, no. 10, pp. 1097–1100, Dec. 2006.
81.B. Heald, J. Mester, L. Rybicki, M. S. Orloff, C. A. Burke, and C. Eng, “Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers.,” *Gastroenterology*, vol. 139, no. 6, pp. 1927–1933, Dec. 2010.
82. Parazzini, F., et al., Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. Int J Cancer, 1998. 76(6): p. 784-6.
83.Parazzini, F., et al., Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. Eur J Cancer Prev, 2010. 19(6): p. 428-30.
84.Noto, H., et al., Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. J Diabetes Complications, 2010. 24(5): p. 345-53.
85.Giovannucci, E., Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. Horm Metab Res, 2003. 35(11-12): p. 694-704.
86.Liang, S.X., et al., Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. Int J Cancer, 2011. 128(4): p. 763-70.
87. Iqbal, J., et al., Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev, 2012. 38(4): p. 318-28.
88.ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet Gynecol, 2006. 107(6): p. 1475-8.
89.Weiderpass, E., et al., *Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden).* Cancer Causes & Control, 1999. **10**(4): p. 277-284.
90.Quereux, C. and R. Gabriel, *Non contraceptive benefits of oral contraception.* Gynecologie, obstetrique & fertilite, 2003. **31**(12): p. 1047-1051.
91.Stanford, J.L., et al., *Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association?* International journal of cancer, 1993. **54**(2): p. 243248.
92.KELSEY, J.L., et al., *A case-control study of cancer of the endometriyum.* American journal of epidemiology, 1982. **116**(2): p. 333-342.
93. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15:10-7.

94. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol 2012;120:1160-75.

95. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of ‘untreated’ hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56:403-12.

96. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. Histopathology 2008;53:325-32.

97.Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes.
Obstet Gynecol 2011;118:21-8.

98.Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo

J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005;103:2304-12.

99. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EİN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol 2000;76:287-90.

100. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. Mod Pathol 2005;18:324-30.

101. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005;103:2304-12.

102. Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. J Obstet Gynaecol 2008;28:632-3.

103. Berek: Novak's gynecology, 13th Edition, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins Company, 1996; 727-767

104. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011; 113:3. Illustration used with the permission of Elsevier Inc.

105. Ronghe, R. and M. Gaudoin, Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. Menopause Int, 2010. 16(1): p. 9-11.

106. CARLSON JR, J.A., et al., *Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient.* Obstetrics & Gynecology, 1991. **77**(1): p. 119-123.

107.Goldstein, S.R., *Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole.* Obstetrics & Gynecology, 1994. **83(**5): p. 738-740.

108.Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities.* Jama, 1998. **280**(17): p. 1510-1517.

109.Osmers, R.G. and W. Kuhn, *Endometrial cancer screening.* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 1994. **6**(1): p. 75-79.

110. Burbos, N., et al., *Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool.* British journal of cancer, 2010. **102**(8): p. 1201-1206.

111. Wright, T.C., Jr., et al., 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis, 2007. 11(4): p. 201-22.

112.Bakour, S.H., K.S. Khan, and J.K. Gupta, Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. BJOG, 2000. 107(10): p. 1312-4.

113.Stock, R.J. and A. Kanbour, *Prehysterectomy curettage.* Obstetrics & Gynecology, 1975. **45**(5): p. 537-541.

114.Bettocchi, S., et al., *Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage.* Fertility and sterility, 2001. **75(**4): p. 803-805.

115. Baggish MS: Operative hysteroskopy. In Rock J, Thomson J, editors: Telinde'soperative gynecology,ed 8,1997, Lippincott- Raven, p 415.
116. Berek: Novak's gynecology, 13th Edition, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins Company, 1996; 727-767
117.Lu, K.H. and M. Daniels, Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Familial Cancer, 2013. 12(2): p. 273-277.
118. Chambers T.J. and S.K.: Endometrial sampling When?, Where?, Why?, with What?, Clin Obstet Gynecol.; 35:1,28, 1992.
119.Grimes D.A.: Diagnostic dilatation and curettage: A Reapprasial, Am J Obstet Gynecol.; 142(1):1-6, 1982.
120.Von-Gruenigen V.E., Karlen J.R.: Carcinoma of the endometriyum, Am Fam Physician; 51(6):1531-41, 1995.
121.Kafkaslı A., Atmaca R.: Servikal Dilatasyon-Probe ve Fraksiyone Küretaj, In "Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi" Ed. H. Güner, 1. Baskı, 429-440, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
122. Bunyavejchevin S., Triratanachat S., Kankeow K., Limpaphayom K.K.: Pipelle versus fractional curettage for the endometrial sampling in postmenopausal women, J Med Assos Tai.;84 Suppl 1:326-330, 2001.
123. Grimes D.A.: Diagnostic dilatation and curettage: A Reapprasial, Am J Obstet Gynecol.; 142(1):1-6, 1982.
124.Stock R.J., Kanbour F and A.: Prehisterectomy curettage. Obstet Gynecol.; 45(5):537-41, 1975
125.Aydoğmuş S.: Perimenopozal menometrorajisi olan kadınlarda, transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometriyum kalınlığının, pipelle ve probe küretaj ile yapılan endometrial örneklemenin histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1998
126.Bettochi S., Ceci O., Vcino M., Marello F., Impedovo L.: Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage, Fertil Steril.; 75(4):803-805, 2001
127.. Epstein E., Ramirez A., Skoog L., Valentin L.: Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding, Acta Obstet Gynecol Scand.; 80(12):1231-1236, 2001.
128.Bunyavejchevin S., Triratanachat S., Kankeow K., Limpaphayom K.K.: Pipelle versus fractional curettage for the endometrial sampling in postmenopausal women, J Med Assos Tai.;84 Suppl 1:326-330, 2001.
129,Koonings P.P., Moyer D.L., Grimes D.A.: A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy, Obstet Gynecol.; 75(2):293-5, 1990
130.Tanrıverdi H.A., Barut A., Doğan Gün B., Kaya E.: Is Pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? Med Sci Monit.; 10(6):CR271-274, 2004.
131. .Koonings P.P., Grimes D.A.: Endometrial sampling techniques for the office, Am Fam Physician; 40:207-10, 1989.
132. Kaunitz A.M., Macieller A. et al.: Comparison of endometrial biopsy with the endometrial pipelle and Vabra aspirator, J Reprod Med.; 33:5,427-31, 1988.
133. Kafkaslı A., Atmaca R.: Servikal Dilatasyon-Probe ve Fraksiyone Küretaj, In "Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi" Ed. H. Güner, 1. Baskı, 429-440, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
134.Wild R.A., Sanflipo J.S., Toledo A.A.: Endometrial biopsy in the investigation. J Reprod Med.; 31:954-57, 1986.
135.Mateo S.H., Crespo M.G., Nova L.G.: Endometrial aspiration biopsy. Gynecol Obstet Nex.; 62:395-98, 1994.

136. Hill G.A., Helbert J.M., Parker R.A.: Comparison of late luteal phase endometrial biopsies using the Novak curette or Pipelle endometrial suction curette. Obstet Gynecol.; 73:443-45, 1989.
137. Koonings P.P., Moyer D.L., Grimes D.A.: A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy, Obstet Gynecol.; 75(2):293-5, 1990
138. Larson D.M., Krawsz B.R., Johnson K.K., Broste S.K.: Comparison of the Zsampler and Novak endometrial biopsy instruments for in-office diagnosis of endometrial cancer, Gynecol Oncol.; 54(1):64-67, 1994.
139.Honore L.H., Cumming D.C., Fahmy N.: Significant difference in the frequency of out-of-phase endometrial biopsies depending on the use of the Novak curette or the flexible polypropylene endometrial biopsy cannula ('Pipelle'), Gynecol Obstet Invest.; 26(4):338-340, 1988.
140.Lipscomb G.H., Lopatine S.M., Stovall T G., Ling F.W.: A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices, Am J Obstet Gynecol.; 170:591-594, 1994.
141. Desai VB, Wright JD, Gross CP, Lin H, Boscoe FP, Hutchison LM, Schwartz PE, Xu X, Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy, AJOG 2019
142. Lavanya H. Palavalli Parsons[a], Rebecca Pedersen[b], Debra L. Richardson[a],Kimberly A. Khoc, The prevalence of occult endometrial cancer in women undergoing hysterectomy for benign indications, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2018
143. Novak, E., *Berek & Novak's gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins, P:542-543
144. Lerner, H.M., *Lack of efficacy of prehysterectomy curettage as a diagnostic procedure.* American journal of obstetrics and gynecology, 1984. **148**(8): p. 10551056.
145. Lo, K.W. and P. Yuen, *The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity.* The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2000. **7**(3): p. 381-385.
146. Wilcox, L.S., et al., *Hysterectomy in the United States, 1988-1990.* Obstetrics & Gynecology, 1994. **83**(4): p. 549&hyhen.
147. Tazegül, A. and A. Acar, *Kliniğimizde GerçekleÇtirilen Histerektomi Olgularının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.* Selçuk Tıp Derg, 2010. **26**(1): p. 19-22.
148. Dijkhuizen, F., et al., *The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia.* Cancer, 2000. **89**(8): p. 17651772.
149. Çelik, Ö., et al., *Uterin Fibromyomalı KadınlardaHisterektomi Öncesi Endometrial Küretaj Gerekli mi?* Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics, 2001. **11**(5): p. 365-368.
150. Stovall, T.G., S.K. Solomon, and F.W. Ling, *Endometrial sampling prior to hysterectomy.* Obstetrics & Gynecology, 1989. **73**(3): p. 405-409.
151.Tamay, A.G., et al., *Necessity of preoperative endometrial sampling for hysterectomies with benign indications.* Cumhuriyet Medical Journal, 2010. **32**(4): p. 329-333.
152. Bettocchi, S., et al., *Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage.* Fertility and sterility, 2001. **75**(4): p. 803-805.
153. Emanuel, M.H., K. Wamsteker, and F.B. Lammes, *Is dilatation and curettage obsolete for diagnosing intrauterine disorders in premenopausal patients with persistent abnormal uterine bleeding?* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1997. **76**(1): p. 65-68.
154. Stock, R.J. and A. Kanbour, *Prehysterectomy curettage.* Obstetrics & Gynecology, 1975. **45**(5): p. 537-541.
155. Hakverdi, S., et al., *Anormal uterin kanamalı kadınlarda uterin ici lezyonun tespitinde D&C tanısal değeri.* J Turk Soc Obstet Gynecol, 2008. **5**: p. 202-6.

156. Epstein, E., et al., *Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding.* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2001. **80**(12): p. 1131-1136.