

Postmenapozal Kanamanın Yaygın Nedenleri: Tek Merkez Beş Yıllık Deneyim

Common Causes of Postmenopausal Bleeding: Single Center Five Years Experience

Neslihan Bayramoğlu Tepe¹, Zehra Bozdağ², Hüseyin Çağlayan Özcan¹, Denizhan Bayramoğlu³, Aynur Mustafa⁴

¹ Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

² Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³ MD, Av. Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

⁴ Uzm.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal kanamanın (PMK) yaygın nedenlerini sınıflayarak, diğer ülkelerde görülen sebeplerle farklılık gösterip göstermediğini ve yıllara göre PMK'nın etyolojik faktörlerinde sıklık açısından değişiklik olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2012-Temmuz 2017 arasında PMK şikayetiyle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Jinekoloji polikliniğine başvuran ve dilatasyon & küretaj (D&C) ile endometrial örnekleme yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, gebelik sayıları, menopoz süreleri, hormon replasman tedavisi (HRT) alıp almadıkları ve D&C sonuçları retrospektif olarak taranıp kayıt altına alındı. Vajinal kanama sebebi servikal kaynaklı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. D&C işlemi son 2,5 yıldan önce yapılanlar A grubu, son 2,5 yıl içinde yapılanlar B grubu olarak ayrıldı. Hastalar D&C sonuçlarına göre polip, atrofi, hiperplazi, endometrit, ilaç etkisi, endometriyum kanseri, miyom, gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) ve yetersiz materyal olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 760 hastanın ortalama yaşı 59,65 (min:50, max:90), ortalama gebelik sayıları 4,56 (min:0, max:12), ortalama menopoz süreleri 11,83 yıld (min:1, max:43). 197 (%25,9) hasta polip, 148 (%19,5) hasta atrofi, 99 (%13,02) hasta hiperplazi, 85 (%11,2) hasta endometrit, 83 (%10,9) hasta endometriyum kanseri, 67 (%8,8) hasta ilaç etkisi, 2 (%0,3) hasta miyom, 2 (%0,3) hasta GTH tanısı aldı. 77 (%10,1) hastada ise patoloji sonucu yetersiz materyal olarak rapor edildi. A ve B gruplarındaki tanı dağılımında; istatistiksel anlamlılık olmasa da, son 2,5 yılda malignite oranı azalmışken (A:%13,45, B:%8,19), ilaç etkisi (A:%7,1, B:%10,6) ve hiperplazi (A:%11,92, B:%14,20) oranları ise artmış saptandı.

Sonuç: Diğer toplumlardan farklı olarak toplumumuzda en sık PMK sebebi polip olarak bulundu. Son yıllarda sağlık alanında uygulanan tarama programları ile toplumun bilinçlenmesi ve hastaneye erken dönemde başvuru yapılması malignite sıklığını azaltmış olsa da, HRT alan ve hiperplazi saptanan hasta sayısı artmaktadır. Bu nedenle PMK'lı hastada olası maligniteyi ekarte etmek için D&C ile örnekleme yapılması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Dilatasyon, endometriyum kanseri, küretaj, postmenopozal kanama

Summary

Objective: In this study, it was aimed to classify the common causes of postmenopausal bleeding (PMB), to determine whether the causes in other countries differ or not, and whether there is a change in the etiologic factors of PMB according to years.

Material and Methods: Patients who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Clinic between June 2012 and July 2017 with complaints of PMB and who underwent endometrial sampling by dilatation & curettage (D&C) were included in the study. The patients' age, pregnancy number, menopausal period, hormone replacement therapy (HRT) and D&C results were retrospectively scanned and recorded. The patients' ages, number of pregnancy, status of menopause and hormone replacement therapy (HRT), D&C results were retrospectively scanned and recorded. Patients who had vaginal bleeding due to cervical lesions were excluded from the study. Patients who had D&C before the past 2,5 years were grouped as group A

and in the 2,5 years were grouped as group B. Patients were classified as polyp, atrophy, hyperplasia, endometritis, drug effect, endometrial cancer, myoma, gestational trophoblastic disease (GTD) and insufficient material according to D&C results.

Results: The mean age of 760 patients taken into the study was 59,65 years (min:50, max:90), mean pregnancy numbers were 4,56 (min:0, max:12) and mean menopause duration was 11,83 years (min:1, max:43). 197 (25.9%) patients were diagnosed as polyp, 148 (19.5%) patients were atrophy, 99 (13.02%) patients were hyperplasia, 85 (11.2%) patients were endometritis, 83 (10.9%) patients were endometrial cancer, 67 (8.8%) patients were drug effect, 2 (0.3%) patients were myoma and 2 (0.3%) patients were GTD. In 77 (10.1%) patients, pathology was reported as inadequate material. In contrast with the rate of malignancy was decreased (A:13.45%, B:8.19%), the rates of drug effects (A:7.1%, B:10.6%) and hyperplasia (A:11.92%, B:14.20%) were increased during the last 2,5 years. There was no statistically significant difference between these results.

Conclusion: Unlike other societies, the most common cause of PMB was polyps in our community. In recent years, awareness of the community and early application to the hospital has reduced the frequency of malignancy with screening programs in the field of health, but the number of patients with HRT and hyperplasia is increasing. For this reason, sampling with D&C would be appropriate to exclude possible malignancy with a PMB patient.

Key words: Dilatation, endometrial cancer, curettage, postmenopausal bleeding

Kabul Tarihi: 05.12.2017

Giriş

On iki ay adetsiz bir periyoddan sonra oluşan kanama postmenopozal kanama (PMK) olarak adlandırılır (1). PMK, genel popülasyonda %10 gibi yüksek insidansla karşımıza çıkan yaygın bir medikal problemidir (2,3). Jinekolojik malignitelere eşlik edebilmesinden dolayı PMK'nın sebebinin ortaya konulması oldukça önemlidir (3,4,5,6).

PMK endometriyum kanserinin en sık semptomudur ve bu vakaların %10-15'inde endometriyum kanseri tespit edilir (7). PMK'nın diğer nedenleri arasında eksojen östrojen kullanımı, atrofik endometriyum, endometriyum hiperplazisi, submüköz miyom, endometrial polipler, enfeksiyonlar, postradyoterapi kanamaları ve antikoagulan kullanımına bağlı kanamalar sayılabilir (8).

Avrupa ülkelerindeki verilere göre PMK'nın başlıca nedenleri; vajinal veya endometrial atrofi, hormon replasman tedavisi (HRT), endometriyal kanser, endometriyal veya servikal polipler, endometriyal hiperplazi ve diğer çeşitli hastalıklardır (9,10). Bununla birlikte, Asya ülkelerindeki PMK nedenlerine ilişkin veriler eksiktir.

Bu çalışmada, PMK şikayeti ile başvuran hastalarda kanama nedenlerinin, PMK'nın yaygın nedenleri ile benzerlik gösterip göstermediğinin ve bu nedenlerin görülme sıklığının yıllar içinde değişiklik gösterip

göstermediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2012-Temmuz 2017 yılları arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji Polikliniği'ne kanama şikayeti ile başvuran, en az 1 yıldır hiç adet görmeyen ve dilatasyon & küretaj (D&C) ile endometrial örnekleme yapılan postmenopozal hastalar dahil edildi. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onamı alındı (Onay no: 2017-277). Çalışma retrospektif olduğundan ve hastaların kişisel bilgilerini içermediğinden bilgilendirilmiş onam formuna gerek duyulmadı.

Hastaların yaşı, doğum sayıları, HRT alıp almadıkları, menopoz yaşları, histopatolojik sonuçları hasta dosyaları incelenerek kayıt altına alındı. Antikoagulan tedavi alan hastalar ve smear patolojisi saptanan ve kanama sebebi servikal kaynaklı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar patolojik örneklemenin yapıldığı tarihe göre A grubu (tanısı 2,5 yıldan önce konulanlar) ve B grubu (tanısı son 2,5 yıl içinde konulanlar) olmak üzere ikiye ayrıldı.

Hastalar histopatolojik tanılarına göre; atrofi, hiperplazi, endometrit, polip, endometriyum kanseri, ilaç etkisi, myom, mol ve yetersiz materyal olarak sınıflandırıldı. A ve B gruplarının herbiri için, tanı gruplarının dağılımı hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama±std. sapma, kategorik değişkenler için

sayı (%) olarak verilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya PMK nedeniyle D&C işlemi uygulanan 760 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 59,65 (min:50, max:90), ortalama gebelik sayıları 4,56 (min:0, max:12), ortalama menopoza süreleri 11,83 yıl (min:1, max:43) idi. Histopatolojik tanısı endometriyum kanseri olan hastalarda ortalama yaş 60,54 (min:51, max:90), ortalama menopoza süresi ise 12,58 yıl (min:2, max:40) idi.

Hastaların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımlarına bakılınca; 197 (%25,9) hasta polip, 148 (%19,5) hasta atrofi, 99 (%13,02) hasta hiperplazi, 85 (%11,2) hasta endometrit, 83 (%10,9) hasta endometriyum kanseri, 67 (%8,8) hasta ilaç etkisi, 2 (%0,3) hasta miyom, 2 (%0,3) hasta molar gebelik tanısı aldı. 77 (%10,1) hastada ise patoloji sonucu yetersiz materyal olarak rapor edildi (tablo 1). Patoloji sonucu yetersiz materyal gelen hastaların %66,23'ü 60 yaş üzerindeydi. Tanı gruplarının A ve B gruplarına göre dağılımları ise tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların histopatolojik tanılarına göre gruplandırılması

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Patoloji Sonucu	Polip	197	25.9
	Atrofi	148	19.5
	Hiperplazi	99	13.02
	Endometrit	85	11.2
	Malignite	83	10.9
	Yetersiz materyal	77	10.1
	HRT	67	8.8
	Myom	2	0.3
	Mol	2	0.3

Tablo 2. Yıl aralığına göre A ve B gruplarında hasta dağılımı

		Grup A (2.5 yıldan önce tanı alanlar)		Grup B (son 2.5 yılda tanı alanlar)	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Patoloji Sonucu	Polip	96	24.36	101	27.59
	Atrofi	75	19.03	73	19.94
	Endometrit	53	13.45	34	9.28
	Malignite	51	12.04	30	8.19
	Hiperplazi	47	11.92	52	14.20
	Yetersiz materyal	42	10.65	35	9.56
	HRT	28	7.1	39	10.65
	Myom	1	0.25	1	0.27
	Mol	1	0.25	1	0.27

Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü, menopoza overyan folliküler aktivitenin kaybına bağlı olarak menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesi

şeklinde tanımlar (11). PMK, sadece endometriyal değil servikal kaynaklı olarak da meydana gelebilir (12). Endometrial kaynaklı kanamalar için kesin bir tarama metodu olmasa da, ultrasonografide ölçülen

endometriyal kalınlık yönlendirici bir metod olarak kullanılmaktadır. Servikal kaynaklı patolojilerin tanısı, smear'in tarama metodu olarak kullanılmasıyla daha kolaydır. Bu nedenle PMK etyolojisini araştırırken, servikal kaynaklı patolojileri ekarte etmede smear önemli bir araçtır.

PMK nedenlerini araştıran çalışmalarda, PMK'nın en sık sebebinin atrofik endometriyum olduğu ve insidansının %60-80 arasında değiştiği ortaya konulmuştur (13). Yapılan çalışmada atrofi (%19,5), poliplerden (%25,9) sonra en sık ikinci sebep olarak bulunmuştur.

HRT almayan PMK'lı kadınlarda, endometriyum kanseri insidansı %4,9 ile %11,5 arasındadır (14,15,16,17). Bu durum özellikle menopoza takip eden 10 yıl ve sonrasında görülen kanamalarda daha fazladır. Oldukça geniş kapsamlı yapılmış bir çalışmada, 60 yaşın üstündeki PMK'larda endometriyum kanser riskinin %13 olduğu ortaya konulmuştur (14). 3000 kadını içeren bir başka kohort çalışmasında 60-64 yaş grubunda endometriyum kanser riskinin %7 insidans ile pik yaptığı, daha genç ve daha yaşlı popülasyonda riskin azaldığı bulunmuştur (17). Mevcut çalışmada da literatürle benzer şekilde patoloji sonucu endometriyum kanseri gelen hasta grubunda ortalama yaş 60, menopoz süresi ise 12,58 olarak bulundu.

Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 yılı verilerine göre; Türkiye'de endometriyum kanser sıklığı dünya geneli görülme sıklığıyla benzer olarak %6 olarak belirlenmiştir. Bu oranla endometriyum kanseri Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen jinekolojik malignitedir (18). Bu nedenle PMK'lı hastalarda olası bir endometriyum kanserini ekarte edebilmek için endometriyal örneklemenin yapılması son derece önemlidir.

PMK etyolojileri içinde malignite kaynaklı kanamalar, daha önce yapılmış çalışmalarda %3 ile %17 arasında rapor edilmiştir. Çalışmada da, literatüre benzer şekilde endometriyum kanseri kaynaklı PMK oranı %10,9 olarak bulunmuştur. Ancak yıllara göre bakıldığında endometriyum kanseri kaynaklı PMK oranının son 2,5 yılda, önceki 2,5 yılda

göre azaldığı gözlemlendi (%13,45 vs %8,19). Son yıllarda kadınlara yönelik uygulanan kanser tarama programları ve bu konuda toplumun bilinç düzeyinin artmasıyla, kadınların hastalık durumunda hastaneye başvuru oranlarının artmasının son 2,5 yılda saptanan düşüşte etkili olduğu düşünülmektedir.

HRT ve hiperplaziye bağlı PMK oranı çalışma verilerine göre, son 2,5 yılda artmıştır (%7,1 vs %10,6) ve (%11,92 vs %14,20). HRT kullanımının artmasına bağlı olarak hiperplazi sıklığının da artış göstermesi şaşırtıcı değildir. Bu ilaçları kullanan kadınların sayısı 21. yüzyılın ilk on yılında azalmış olsa da, literatürün yeniden değerlendirilmesi ve yeni çalışmaların yayımlanması, böyle bir tedavinin en azından seçilen örneklerde fayda sağlayabileceğini göstermiştir (19,20,21).

Önceki çalışmalarda, tedavi edilmediğinde endometrial hiperplazinin %10-20'sinin karsinoma ilelediği gösterilmiştir (22). Östrojen ve progesteron içeren HRT rejimlerinde endometriyum kanser insidansının ne olduğuyla ilgili güvenilir bir data yoktur. Fakat tahmini rakamlar, riskin yılda %0,02 ile %0,05 arasında değiştiğini göstermektedir (23,24,25). Bu nedenlerle PMK şikayetiyle başvuran ve HRT alan kadınlarda endometriyal örneklemeye ile mutlaka tanıya gidilmesi gerektiğini, HRT'nin ise mutlak endikasyon halinde başlanması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca HRT alan hastalar olası bir vajinal kanama durumunda mutlaka jinekoloğa başvurmaları ve düzenli aralıklarla endometriyal kalınlık ölçümlerini yaptırmaları konusunda telkin edilmelidir.

PMK'lı hastalarda patoloji raporu "yetersiz materyal" gelen hastaları içeren bir çalışmada, bu tanı oranının %14,6 ile en yüksek 60 yaş üstü kadınlarda olduğu vurgulanmıştır. Burada önemli nokta, bu hastaların %10'unun müteakip incelemelerde uterin malignite ortaya koymasıdır (26). Polip gibi lokalize lezyonlarda (27,28), postmenapozal hastalarda ve bazı teknik nedenlerden dolayı biyopsi işlemi yetersiz doku örnekleme oranı %16-68 arasında değişmektedir (29,30,31). Bugünkü uygulamalarda kullanılan yeterlilik kriterleri, patoloğtan patoloğa değişmektedir. Bu nedenle postmenapozal kadınlarda yeterli örnek için asgari en az 10 endometriyal şerit önerilmiştir (32).

Bakour ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yetersiz materyal olarak rapor edilen olgularda risk faktörlerinin ileri yaş, postmenopozal hasta ve ultrasonografide 5 mm'den daha ince endometriyum kalınlığı olan hastalar olduğunu belirtmişlerdir (33). Farrel ve arkadaşları, örneklemeyi yapan operatöre bağlı olarak da yetersiz örneklemenin olabileceğini düşünmüşlerdir (34). Kandil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 60 yaş ve üstü hastalarda yetersiz olarak raporlanan örnek sayısı belirgin yüksek bulunmuştur (26). Yaşlı hastalarda atrofik endometriyuma bağlı yetersiz örnekler olabileceği gibi, yeniden örneklemeye yapılan hastalarda malignensi olabileceği de gösterilmiştir (8). Mevcut çalışmada "yetersiz materyal" tanı oranı %10,1 olarak bulunmuştur. Bu hastaların büyük bir kısmında (%66,23) literatürle benzer şekilde yaş 60'ın üzerindedir.

Sonuç

PMK sıklıkla polip, atrofi gibi benign nedenlerle ortaya çıksa da; altta yatan olası bir endometriyum kanseri ve kanser öncüsü hiperplazinin de semptomu olabileceğinden, bu semptomla başvuran hastalarda endometriyum kalınlığı ne olursa olsun D&C ile endometriyal örneklemeye yapmanın uygun olacağı düşünülmektedir. "Yetersiz materyal" tanı sıklığını azaltabilmek için, özellikle ultrasonografide endometriyumu ince saptanan hastalarda, D&C işleminin deneyimli hekimler tarafından ve gerekirse ultrasonografi eşliğinde yapılması, bu hastaların materyali incelenirken daha fazla sayıda kesit alınması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Malcolm GM. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. Perm J 2014;18(1):55-70.
2. Breijer MC, Mol BW. Transvaginal ultrasound measurement of the endometrium remains the first line test for investigating postmenopausal bleeding but integration of patient characteristics into testing may further improve diagnostic algorithms. BJOG 2016;123:447.
3. Salman MC, Bozdogan G, Dogan S, Yuce K.

Role of postmenopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2013;53:484-8.

4. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, Yeung SW, Fan HL, Ng PS, Yuen PM, Sahota DS. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. BJOG 2016;123:439-46.
5. Dueholm M, Marinovskij E, Hansen ES, Møller C, Ørtoft G. Diagnostic methods for fast-track identification of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness greater than 5 mm. Menopause 2015;22:616-26.
6. Izetbegovic S, Stojkanovic G, Ribic N, Mehmedbasic E. Features of postmenopausal uterine haemorrhage. Med Arch 2013;67:431-4.
7. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:125-43.
8. Sargın MA, Yassa M, Somay A, Ergun E, Orhan E, Tug N. Postmenopozal hastalarda endometriyal biyopsi sonucu tanı için yetersiz materyal olarak değerlendirilen hastaların klinik izlem ve sonuçları. Boğaziçi Tıp Dergisi 2016;3(2):54-9.
9. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's Gynecology. 15th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
10. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
11. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1996;866:1-107.
12. Erdem B, Sık BA, Tekin B, Ozdemir Y, Salman S. Analysis of the reasons for postmenopausal bleeding that originated from the uterus. JAREM 2016;6:78-83.
13. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. Clin Obstet Gynecol 1986;29:440-5.
14. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7(5):315-21.
15. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(2):133-6.

16. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(1):41-3.
17. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010;16(1):5-8.
18. Sağlık Bakanlığı 2014 Türkiye Kanser istatistikleri. [www.kanser.gov.tr adresinden 23.8.2017 tarihinde erişilmiştir.]
19. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19(3):257-71.
20. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
21. Moyer VA. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;158(1):47-54.
22. Burbos N, Musonda P, Giarenis I, Shiner AM, Giamougiannis P, Morris EP, et al. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool. *Br J Cancer* 2010;102(8):1201-6.
23. Gambrell RD Jr, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980;55(6):732-8.
24. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, 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):147-51.
25. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1131-7.
26. Kandil D, Yang XF, Stockl T, et al. Clinical outcomes of patients with insufficient sample from endometrial biopsy or curettage. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:500-6.
27. Kazandi M et al. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation curettage and pipelle endometrial sampling. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:790-4.
28. Demirkıran F et al. Which is the best technique for endometrial sampling ? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). *ARCH Gynecol Obstet* 2012;286:1277-82.
29. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
30. Gordon SJ, Westgate J. The incidence and management of failed pipelle sampling in a general outpatient clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:115-8.
31. Williams AR, Brechin S, Porter AJL, Warner P, Critchley HOD. Factors affecting adequacy of pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008;115:1028-36.
32. Sakhdari A, Moghaddam PA, Liu Y. Endometrial samples from postmenopausal women: A proposal for adequacy criteria. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:525-30.
33. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG* 2000;107:1312-4.
34. Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A. The significance of an 'insufficient' pipelle sample in the investigation of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:810-2.

İletişim:

Yrd.Doç.Dr. Neslihan Bayramoğlu Tepe
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
27310 Gaziantep, Türkiye
Tel: +90.553.4854875
E-mail: drneslihantepe@gmail.com