

Perimenopozal Dönemde Endometrial Hiperplaziye Neden Olan Risk Faktörleri ve Hemşirelik Yaklaşımı

Risk Factors for Endometrial Hyperplasia in The Perimenopausal Period and Nursing Approach

Meryem Öngen[✉], Fatma Başar[✉]

Öz

Endometrial hiperplazi, menopozal dönemde sık görülen ve endometrial dokuda kalınlaşmaya neden olan bir aşırı büyüme durumudur. Postmenopozal dönemdeki kadınların %15'inde görülmekte ve 50-60 yaş arasında görülme sıklığı pik yapmaktadır. Endometrial hiperplazi durumu klinik olarak, özellikle anormal uterin kanamaya neden olur. Patolojik olarak ise, bazı endometrial hiperplazi tipleri malignensi için öncü olabilir. Kansere dönüşme riskinin atipik olmayan hiperplazi olgularında %3, atipik hiperplazi olgularında ise %29'a kadar varabildiği belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda, diyabetes mellitus, hipertansiyon, yaş, östrojen replasman tedavisi, polikistik over sendromu gibi anovulatuvar bozukluklar, sigara kullanımı, medikal tedaviler, Lynch Sendromu, tamoksifen kullanımı, TNF- α , EGF, IGF-1, IGF-1R ve PTEN gibi faktörlerin gen ekspresyonlarında değişimler endometrial hiperplazi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple postmenopozal dönemdeki kadınlar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve menopoz öncesi dönemde de iyi bir değerlendirme ve risk tanınması yapılmalıdır. Tarama yapma, erken tanı, bakım ve toplum ve sağlık profesyonellerinin eğitimi konusunda hemşirelere ve kadın hastalıkları ve doğum alanında çalışan diğer sağlık profesyonellerine büyük sorumluluklar düşmektedir. Bu derlemenin amacı, perimenopozal dönemdeki endometrium kalınlığını etkileyen faktörleri incelemek ve bireylerin değerlendirilmesinde ve bakımında önemli bir rol oynayan hemşirelerin farkındalığını artırabilmektir.

Anahtar kelimeler: Endometrial hiperplazi, endometrium kanseri, hemşirelik, perimenopoz

ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is an overgrowth condition that is common in the menopausal period and causes thickening of the endometrial tissue. It is seen in 15% of women in the post-menopausal period and its incidence peaks between the ages of 50 and 60 years. In particular, endometrial hyperplasia condition clinically causes abnormal uterine bleeding. Pathologically, some types of endometrial hyperplasia may be a precursor to malignancy. It is estimated that the risk of developing cancer can reach up to 3% in cases of non-atypical hyperplasia and up to 29% in cases of atypical hyperplasia. In various studies, anovulatory disorders such as diabetes mellitus, hypertension, age, estrogen replacement therapy, polycystic ovary syndrome, smoking, medical treatments, Lynch syndrome, tamoxifen use, and changes in gene expressions of factors such as TNF- α , EGF, IGF-1, IGF-1R, and PTEN have been associated with the development of endometrial hyperplasia. For this reason, women in the postmenopausal period should be carefully evaluated and a good assessment and risk diagnosis should be made in the premenopausal period. Nurses and other healthcare professionals working in the field of obstetrics and gynecology have major responsibilities in screening, early diagnosis, care and education of the society and health professionals. The purpose of this review is to examine the factors affecting endometrial thickness in the perimenopausal period and to increase the awareness of nurses who play an important role in the evaluation and care of individuals.

Keywords: Endometrial hyperplasia, endometrium cancer, nursing, perimenopause

Received/Geliş: 24.04.2023
Accepted/Kabul: 31.07.2023
Published Online: 31.08.2023

Cite as: Öngen M, Başar F. Perimenopozal dönemde endometrial hiperplaziye neden olan risk faktörleri ve hemşirelik yaklaşımı. Jaren. 2023;9(2):153-160.

M. Öngen

Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik
Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
✉ ongenmeryem@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8708-3336

F. Başar 0000-0003-4288-9111

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve
Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim
Dalı, Kütahya, Türkiye

GİRİŞ

Endometrium, uterusun en iç kısmında yer glandüler tabakadır ve bir kadında üreme çağı boyunca proliferasyon, sekresyon ve menstruasyon gibi bir dizi değişiklik geçiren dinamik bir dokudur ⁽¹⁾. Bu siklus fazlarında, kadın cinsiyet hormonları olan östradiol (E2) ve progesteron arasında karmaşık bir etkileşim gerçekleşir. Östradiol, uterusun kalınlaşmasına neden olan epitelyal hücre proliferasyonunu teşvik ederken, progesteron ise epitelyal hücrelerin differansiyasyon ve sekresyon olaylarını gerçekleştirir ^(2,3). Endometrial proliferasyon ve apoptoz arasındaki ince denge, hormonal ve moleküler mekanizmalar, çevre ve yaş gibi faktörlerin etkisi altındadır. Bu sebeple endometrial doku, çeşitli endometrial anomalilere yol açan çeşitli rahatsızlıklara eğilimlidir ⁽⁴⁾.

Perimenopozal dönem genellikle kadınların premenopozdan menopoza geçtiği süre olarak ifade edilmektedir ⁽⁵⁾. Perimenopozun ortalama süresinin, son menstrual siklusu takip eden yıldan itibaren 4-11 yıl arasında değişebileceği tahmin edilmektedir ⁽⁶⁾. Kadınların büyük çoğunluğu 40'lı yaşlarında menopoz belirtileri gösterirken, bazı kadınlar ise 50'li yaşlarında menopoz belirtileri gösterir ⁽⁷⁾. Sadece kadınların %10'u 30'lu yaşlarında menopoz belirtileri göstermektedir ⁽⁸⁾.

Endometrial hiperplazi (EH), menopozal dönemde sık görülen endometrial dokuda kalınlaşmaya neden olan bir durumdur ⁽⁹⁾. Postmenopozal kanama nedeniyle yapılan klinik incelemeler sonucunda EH tanısı konabilir. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrium kalınlığının 5 mm'nin üzerinde olması istenmeyen bir durumdur. Ayrıca artmış vaskülarite, partiküler sıvı ve 11 mm'nin üzerinde endometrial kalınlık tespit edilen asemptomatik postmenopozal kadınların da malignite riski yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir ⁽¹⁰⁾. Görülme sıklığı incelendiğinde; postmenopozal dönemdeki kadınların %15'inde EH geliştiği ve 50-60 yaş arasında görülme sıklığının pik yaptığı belirlenmiştir. Fertil yaştaki kadınların ise %1,3'ünde EH geliştiği bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. EH durumunda görülen en yaygın semptomlar; menoraji, intermenstrüel kanama, postmenopozal kanama ve hormon replasman tedavisi veya tamoksifen kullanımı sırasında düzensiz kanama gibi anormal uterin kanamalarıdır ⁽¹²⁾.

Endometrial hiperplazinin bazı tipleri, anormal epitel hücre proliferasyonuna sahip olabileceğinden ve stromaya ve çevre dokulara yayılma eğilimi

gösterebileceğinden malignansi gelişimi için risk oluşturmaktadır ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Literatürde, endometrial hiperplazi için risk oluşturduğu düşünülen faktörlere yönelik çalışmalar bulunmaktadır ^(11,17-22), ancak daha tatmin edici sonuçlar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda olduğu kadar perimenopozal dönemdeki kadınların da değerlendirilmesi ve risk tanılmasının yapılması önem taşımaktadır ^(23,24). Kadın hastalıkları ve doğum alanında çalışan hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin perimenopozal dönemdeki kadınları, endometrial hiperplaziye neden olabilecek risk faktörleri açısından iyi bir şekilde değerlendirmeleri gerekmektedir ⁽²⁵⁾. Endometrial hiperplazinin neden olabileceği endometrial karsinomun erken evrede tespit edilmesi ile mortalitenin azaltılmasına, onkoloji tedavi maliyetlerini azaltmada ve personel iş yükünün hafifleterek kaynakların etkili kullanımını sağlamada önemli katkılar sağlayacağı açıktır.

Bu derlemenin amacı, endometrial hiperplaziye neden olabilecek risk faktörlerini literatürün ışığında tanımlamaya çalışmak ve erken dönemde tanılmanın önemini vurgulamaktır. Ayrıca, bireylerin değerlendirilmesinde ve bakımında önemli bir rol oynayan hemşirelerin endometrial hiperplazinin önemi ve risk faktörleri konusundaki farkındalıklarını arttırabilmektir.

PERİMENOPOZAL DÖNEMDE ENDOMETRİAL HİPERPLAZİYE NEDEN OLAN RİSK FAKTÖRLERİ

Gonadal hormonlar, menstrual siklus boyunca belli bir düzende salgılanırlar ve endometriumun fonksiyonlarını düzenler. Endometrium kalınlığı menstruasyon döneminin sonunda en az iken, dominant folikülden salgılanan östradiole bağlı olarak foliküler faz boyunca endometriyal proliferasyon artar ve progesteronun etkisiyle artan glandüler sekresyona bağlı olarak orta luteal fazda maksimum kalınlığa ulaşır ⁽²⁶⁾. Östrojenler endometrial hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve inflamasyon gibi olayların düzenlenmesinde rol oynar ⁽²⁷⁾. Östrojen hormonu endometrial dokunun proliferasyonuna ek olarak, glandüler epitel tipindeki değişiklikleri, bezlerin sayısı ve şekli, gland/stroma oranını ve epitel hücrelerinin morfolojisini içeren morfometrik değişimlere de neden olur ^(28,29).

Endometrial hiperplazi (EH); glandüler dokunun şekil ve boyutlarındaki değişiklikler ve endometrial gland/stroma oranının artması ile sonuçlanan,

endometriumun prekanseröz, fizyolojik olmayan ve aninvazif bir proliferasyondur ^(13,14). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılında yaptığı son sınıflamaya göre EH'ler; atipik (endometrial intraepitelyal neoplazi/EIN) ve atipik olmayan endometrial hiperplazi olarak iki gruba ayrılmıştır ⁽³⁰⁾. Atipik olmayan hiperplaziler, anormal genetik değişimlerin gözlenmediği, hormonal değişimler veya endokrin bozukluklar normale döndüğünde gerileyen iyi huylu değişikliklerdir. Endokrin bozukluklar uzun vadede devam ettiği takdirde invaziv bozukluğun gelişebileceği belirtilmektedir. Atipik endometrial hiperplaziler, invazif endometrioid endometrial kanser (EK) gelişimi için tipik olan mutasyonların çoğunu içermektedir ⁽³⁰⁾. Ayrıca EH durumu klinik ve patolojik açıdan önem taşır. Klinik olarak, kadınlarda özellikle anormal uterin kanama görülür ⁽¹⁷⁾. Patolojik olarak ise, bazı endometrial hiperplazi tipleri malignansi için öncü olabilir ⁽¹⁵⁾. Müdahale edilmeyen endometrial hiperplazilerin kansere dönme riskinin, atipik olmayan EH olgularında %3, atipik EH olgularında ise %29'a kadar varabildiği belirtilmektedir ⁽¹⁶⁾.

Genellikle, progesteron eksikliğine bağlı olarak östrojenin endometrium dokusundaki kronik stimülasyonu hiperplazi gelişiminde önemli bir rol oynar ⁽¹¹⁾. EH'nin tip 1 endometrial karsinom (EK) için bir prekürsör olduğu düşünülmekte ve genellikle östrojene bağlı gelişen düşük dereceli tümörlerin öncüsü olarak kabul edilmektedir ^(29,31). EH için risk faktörleri tip 1 endometrial kanser ile aynıdır. Steroid hormon dengesizliği ile ilişkili, polikistik over sendromu (PKOS) gibi kronik anovulasyona neden olan durumlar, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, infertilite ve progesteronsuz uzun süre östrojen kullanımı/maruziyeti gibi çeşitli durumlar EH riskini arttırmaktadır ⁽¹¹⁾. Paritenin EK için koruyucu olduğu ancak EH için olmadığı belirtilmiştir. EH ve EK için üreme faktörleri farklılık gösterebilmektedir ⁽³²⁾. Postmenopozal dönemde, ovulasyon durduğu ve overlerde artık progesteron üretilmediği için EH meydana gelebilmekte ve düzensiz menstruasyonun olduğu perimenopoz sırasında da ortaya çıkabilmektedir ⁽¹²⁾. Ayrıca menopoza geçiş döneminde progesteron ve inhibin A düzeylerinin azalması ile ilişkili olarak luteal fazda artan dominant folikül gelişiminin de, endometrial kalınlıkta artışa neden olabileceği belirtilmiştir ⁽¹⁸⁾. Luteal fazda östradiol düzeyindeki akut ve atipik yükselmelerin ve progesteron ve inhibin A düzeylerindeki azalmanın, ilerleyen yaşla birlikte antral foliküler dinamiklerde

artan değişimler ile ilişkili olarak meydana geldiği belirtilmektedir ⁽³³⁾.

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, over kaynaklı bir östrojen olan E2'nin yerini, adrenal ve adipoz dokularda androjenlerden üretilen östron (E1) hormonu alır. Adipoz dokudaki adipositler, aromataz enziminin etkisiyle adrenal kökenli androstenedionu E1'e dönüştürürler. E1 hormonu EH ile ilişkilendirilmektedir. Postmenopozal dönemde E1'in etkilerine ek olarak östrojen replasman tedavisi alma, diyabet, geçmiş tamoksifen ve oral kontraseptif kullanımı öyküsü gibi faktörlerin de endometrial kalınlaşma ve endometrial malignite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir ⁽¹⁹⁾.

EH gelişimi için özellikle yüksek riskli iki hasta popülasyonu tanımlanmaktadır. Bunlardan ilki, abdominal bölgedeki aşırı yağlanma nedeniyle adipoz dokudaki androjenlerin aromataz enzimi etkisiyle östrojene dönüşümün çok fazla olduğu peri ya da postmenopozal dönemdeki obez kadınlardır ⁽³⁴⁾. İnsülin büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve bağlayıcı protein (IGF binding protein-1)'in endometrial hücre büyümesini desteklediği bilinmektedir. Obez kadınlarda IGF düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmekte ve bu durumun endometrial kanser gelişimine zemin hazırlayacak EH'ye sebep olabileceği ifade edilmektedir ⁽³⁵⁾. Ayrıca diyabetes mellitus (DM)'lu obez kadınlarda yüksek insülin dirençlerinin saptandığı ve insülin seviyelerinde artışa bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonunun azaldığı ve bu nedenle östrojen düzeylerinin yükseldiği ifade edilmektedir ⁽³⁶⁾. EH gelişimi için yüksek riskli ikinci grup ise; hiperandrojenik aktivitenin mevcut olduğu polikistik over sendromu (PKOS)'na sahip premenopozal dönemdeki kadınlardır. Her ne kadar endometriumun östrojenler tarafından uyarılması EH gelişimi için ana risk faktörü olarak görüle de, immünosupresyon gibi diğer nedenlerin de EH gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir ⁽³⁴⁾.

EH vakalarının çoğu, PKOS ve obezite gibi progesteron tarafından karşılanmayan östrojene kronik maruziyetin varlığında ortaya çıkar ⁽³⁷⁾. PKOS, insülin direnci, hiperandrojenizm, olumsuz kardiyovasküler risk faktörleri ve infertilite ile ilişkili sorunlara neden olabilen yaygın görülen bir endokrinopatidir ⁽³⁸⁾. PKOS hiperandrojenizm nedeniyle, akne, hirsutizm ve alopesi meydana gelebilmektedir. Ayrıca androjenlerin östrojene dönüştürülmesi ve östrojen

sentez fazlalığı nedeniyle ovaryen disfonksiyon ve kronik oligomenore, infertilite, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri gelişebilmektedir⁽³⁹⁾. Yapılan bir sistematik derlemede; EH riskinin obezite durumunda üç kata kadar arttığı ve PKOS'lu kadınlarda da obezitenin sık karşılaşılan bir durum olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁰⁾. Obezite, adipoz dokuda androstenediondan östron sentezleyerek, dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globülinleri azaltarak ve anovulasyona neden olarak östrojen düzeylerinde artışa neden olur^(41,42). PKOS obezite de dâhil olmak üzere birçok anormallikle ilişkilidir⁽⁴²⁾. PKOS'da EH sıklığı ile ilgili yaş ortalamaları 32 ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) ortalamaları 27.3 olan 58 (PKOS=43, İdiyopatik anovulasyon=15) hastanın incelendiği bir çalışmada; idiyopatik anovulatuvar olgularda EH sıklığının %35,7, PKOS olgularında ise %48,8 olduğu saptanmıştır⁽⁴³⁾. Başka bir çalışmada ise; 66 PKOS'lu olgudan %64,3'ünde endometriumda proliferatif değişimlerin ve %35,7'sinde EH'nin bulunduğu tespit edilmiştir. Proliferatif endometrium olgularında yaş dağılımının 21-39, PKOS'lu olgularda 23-41 olduğu belirtilmiştir. Hiperplazik olguların %25'inde atipiyeye rastlanmıştır⁽⁴⁴⁾. 18-35 yaş arasındaki PKOS'lu 93 kadınla yapılan başka bir çalışmada ise; olguların %1,08'inde basit atipik EH'ye rastlanmıştır⁽⁴⁵⁾. 963 kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre ise bu oranın %1 olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾. Bu oranlar değişen tanı kriterleri ve PKOS'un özelliğine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. PKOS'da üç kat artmış EK riski ve EH ile EK arasındaki bağlantı bulunması, EH ve PKOS arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir⁽⁴⁷⁾.

Diyabetes mellitus, hipertansiyon (HT) ve obezite durumları da EH ile ilişkilendirilmektedir. Obezitenin östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olarak EH ve malignansiye neden olabilecek kronik inflamasyona sebep olduğu belirtilmektedir⁽¹¹⁾. BKİ'si 30'un üzerinde olan kadınlarda, androjenlerin adipoz dokuda düzensiz bir şekilde östrojene dönüştürülmesi sebebiyle, EH gelişme riskinin yaklaşık dört kat arttığı tahmin edilmektedir⁽⁴⁸⁾. Obezite ve östrojen replasman tedavisinin, EH için geri dönüşümlü risk faktörleri olduğu ifade edilmektedir. Östrojen replasman tedavisi ile EH riskinin doza ve kullanım süresine bağlı olarak artış gösterdiği belirtilmektedir^(49,50). Randomize kontrollü bir çalışmada; tek başına östrojen alan kadınlarda basit (%28 vs %1), kompleks (%23 vs %1) ve atipik (%11,8 vs %0) EH gelişiminin olduğu, menstruel siklus düzeninde veya sürekli progestin ilavesi ile östrojen kullanımının ise EH için koruyucu olduğu ifade edilmiştir⁽⁵¹⁾. EH ile ilişkili

faktörlerin incelendiği bir çalışmada; BKİ indeksinin yüksek olmasının EH gelişimi riskini iki kat arttırdığı, hipertansif ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve hormon replasman tedavisinin EH gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir⁽⁵²⁾. EH ile ilişkili risk faktörlerinin incelendiği başka bir çalışmanın sonucunda ise; sigara içenlerle içmeyenler, HT'li bireyler ile normotensifler ve DM'liler ile diyabetik olmayanlar arasında endometrial hiperplazi gelişimi için anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Yaş faktörü için ise elde edilen sonuçların yeterli olmadığı belirtilmiştir. Sadece BKİ ve endometrial hiperplazi arasında bir ilişki kurulabilmiş, yüksek BKİ nedeniyle EH riskinde artış olabileceği belirtilmiştir⁽⁵³⁾. Postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığını etkileyen faktörleri belirleyebilmek amacıyla yapılan bir çalışmada; DM ve HT gibi hastalıklar ile endometrium kalınlığı arasında bir ilişki saptanmazken, BKİ, over hacmi, uterus hacmi, tamoksifen kullanımı ve serum E2 düzeyleri ile endometrium kalınlığı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür⁽²⁰⁾. Yapılan başka bir çalışmada ise, DM ve yüksek BKİ ile endometrial kalınlık artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, HT'li hastalarda ve sigara içmeyen kadınlarda endometrium kalınlığının anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. Hormon replasman tedavisi ile endometrium kalınlığında artış arasında ise zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, BKİ'nin postmenopozal dönemdeki kadınlarda endometrium kalınlığını etkileyen önemli bir parametre olduğu ifade edilmiştir⁽⁵⁴⁾. Postmenopozal kanamalı hastalarda malignite gelişiminde yaş, endometrium kalınlığı ve BKİ'nin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma da ise; endometrium kalınlığı ve yaş ile malignite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, BKİ ve malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır⁽⁵⁵⁾.

Hipertansif hastalarda EH'ye sık rastlandığı ve ayrıca hipertansif ilaç kullanımının da EH gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^(56,57). DM'nin EH'ye neden olabileceği gibi, var olan hiperplazi durumunun malign forma dönmesine de neden olabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında; EH'ye sahip DM'li kadınlarda malignensi olasılığının olduğu saptanmıştır⁽⁵⁸⁾. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ile EH ve EK arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada ise; GDM'nin hem EH gelişimi ile hem de EK ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak GDM ile EK arasındaki ilişkinin, GDM ile EH arasındaki ilişkiye kıyasla daha güçlü olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁹⁾. Kanser tedavisinde

kullanılan seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen kullanımı, endometrium üzerindeki östrojenik etkisi sebebiyle EH, endometrial polip, anormal vajinal kanama ve EK gelişimi için risk oluşturmaktadır⁽⁶⁰⁾. Lynch Sendromu olan kadınlarda erken yaşlarda atipik EH gelişebilmektedir. Bu kadınlarda DNA onarım genlerinin ekspresyonunda etki gösteren östrojen seviyelerinde değişimlerin olduğu belirtilmektedir⁽²¹⁾. Ayrıca adrenal kortekste androjen salgılayan tümörler nedeniyle periferik östrojen sentezi artabilir ve bu durum EH'ye neden olabilir⁽¹⁷⁾.

Endometriumun östrojen ile uyarılmasına ek olarak, immünosupresyon ve enfeksiyon gibi diğer nedenlere bağlı olarak da EH meydana gelebilmektedir⁽⁶¹⁾. Endometrial inflamasyon durumu EH gelişmesine neden olan sitokin sistemi dengesizliğine yol açar. İnflamasyon nedeniyle tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve epitelyal büyüme faktörü (EGF) gibi faktörlerde azalma gerçekleşirken, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) düzeyleri artış gösterir⁽⁶²⁾. IGF-1R'nin ekspresyonunun, EH ve malignansi durumlarında normale oranla çok daha fazla olduğu ifade edilmiştir⁽⁶³⁾. Sadece adenomatöz hiperplazide IGF-1'in geninin ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir⁽⁶²⁾. IGF-1'in sentezi östradiol tarafından indüklenir ve uterusun büyümesinde etki gösterir⁽⁶⁴⁾. EH gelişiminde etkili bir diğer faktör ise Fosfataz ve Tensin Homoloğu (PTEN)'dur. PTEN, 10q23 kromozomu üzerinde lokalize olan ve hem protein hem de lipid etkileri ile çift spesifik bir fosfataz kodlayan bir tümör supressör genidir. Büyüme faktörü ile indüklenen hücre sinyal yollarında bir antagonist görevi gören PTEN, hücre proliferasyonu ve apoptozu düzenler^(65,66). PTEN ekspresyonu, proliferatif faz sırasında hem glandüler epitelde hem de stromal kompartmanlarda artarken, sekretuar fazda ise glandüler epitel kompartmanında azalır⁽⁶⁷⁾. PTEN geninde fonksiyon kaybına neden olan bir mutasyon, endometrial glandüler proliferasyonun up regülasyonuna (yukarı doğru regülasyon) neden olabilir ve bu durum EH ve kanser gelişimi ile ilişkilendirilmektedir^(22,68). İzole PTEN-null glandülleri, vakaların %43'ünde makroskopik olarak normal premenopozal endometrial örnekler içinde de gösterilmiştir. Bu bezler genetik mutasyon ve/veya delesyon nedeniyle PTEN proteini eksprese edemezler ve özellikle menstrual döngüler arasında kalırlar⁽⁶⁹⁾.

Endometrial hiperplazi neden olduğu olumsuz fiziksel ve psikolojik semptomların yanı sıra kanser

prekürsörü olabilmesi nedeniyle de önemlidir. Endometrial hiperplazilerin kansere dönme riski, atipik olmayan olgularında %3, atipik olgularda ise %29'a kadar varabilmektedir⁽¹⁶⁾. Bu noktada endometrial hiperplazi gelişmesine neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve erken dönemde gerekli müdahalelerin yapılması hayat kurtarıcı olabilir. Bu doğrultuda hemşirelerin öncelikle risk faktörlerini göz önüne alarak önleme, tarama kriterleri gibi konularında bireylere, topluma ve kendi meslektaşlarına danışmanlık yapması gerekmektedir. Bireylerin ve toplumun sağlık ve risk faktörleri konusunda eğitimi, önleme ve erken müdahale açısından önem taşımaktadır. Ayrıca hemşirelerin araştırma yapma ve elde ettikleri bulguları inceleme, değerlendirme ve sorunları tanımlama gibi bakımı geliştirmeye yönelik sorumlulukları da bulunmaktadır⁽²⁵⁾. Bu doğrultuda kadın sağlığı ve toplum sağlığı alanında hemşirelerin, endometrial hiperplazi ve ilişkili risk faktörleri konusunda yapılan çalışmalarını takip etmeleri ve araştırma sonuçlarını değerlendirerek hemşirelik boyutu ile önleme, bakım ve toplumun eğitimi ile ilgili stratejileri geliştirmeleri önem taşımaktadır. Bunları yapabilmek için de hemşirelerin öncelikle yeterli donanıma sahip olması gerekmektedir⁽²⁵⁾.

SONUÇ

Endometrial hiperplaziye neden olduğu düşünülen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda DM, HT, yaş, östrojen replasman tedavisi, PKOS gibi anovulatuvar bozukluklar, sigara kullanımı, medikal tedaviler, Lynch Sendromu ve tamoksifen kullanımı gibi birçok faktöre değinilmekle beraber, obezite ve endometrial hiperplazi arasında baskın bir ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca TNF- α , EGF, IGF-1, IGF-1R ve PTEN gibi faktörlerin genlerinin ekspresyonlarındaki azalma ve artışların endometrial hiperplazi gelişimi ile ilişkisi de incelenmiş ve IGF-1 ve PTEN gibi faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Endometrial hiperplazi için risk oluşturduğu düşünülen faktörler ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmakla beraber daha tatmin edici sonuçlar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Endometrial hiperplazi, hastalarda fiziksel ve psikolojik sıkıntılara neden olduğu gibi bazı tiplerinin kanser prekürsörleri olabilmesi sebebiyle erken dönemde yapılacak müdahaleler ilerisi için hayat kurtarıcı olabilir. Postmenopozal dönemde sıklığının artması sebebiyle bu dönemdeki kadınların iyi

değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca menopoz öncesi dönemlerde de iyi bir değerlendirme ve risk tanılmasının yapılması gerekmektedir. Endometrial hiperplazi nedeniyle gelişebilecek malignensilerin önlenmesi veya erken dönemde tespit edilerek gerekli müdahalelerin yapılması, onkolojik tedavilerin hastalara getireceği fiziksel ve ekonomik yükün azaltılmasında, kadın sağlığının iyileştirilmesinde ve endometrium kanseri nedeniyle meydana gelecek ölüm oranlarının azaltılmasında etkili olabilir.

Kadın sağlığı alanında görev alan hemşirelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin bu konuda bilinçlenmeleri ve bilgi birikimlerini arttırmaları önem taşımaktadır. Ayrıca hemşirelerin, hemşirelik boyutunda yapılabilecek önleme, farkındalık için toplum/sağlık profesyonellerinin eğitimi, risk gruplarını tarama ve hasta bakımı konularında çalışmalara ağırlık vermeleri gerekmektedir. Perimenopozal dönemdeki kadınlar dâhil olmak üzere kadın hastalıkları ve doğum poliklinik ve kliniklerine başvuran her kadının risk faktörleri açısından iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yazar katkısı

Makalenin fikri ve tasarımı: FB, MÖ; Yazı için literatür taranması ve yazım süreci: FB, MÖ; eleştirel inceleme: FB. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

The idea and design of the article: FB, MÖ; literature review and writing process for the article: FB, MÖ; critical review: FB. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

KAYNAKÇA

1. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006; 27(1): 17-46. [\[Crossref\]](#)
2. Medh RD, Thompson EB. Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis. *Cell Tissue Res.* 2000; 301(1): 101-24. [\[Crossref\]](#)
3. Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update.* 2007; 13(6): 567-80. [\[Crossref\]](#)
4. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(12): 1531-43.
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19(4): 387-95. [\[Crossref\]](#)
6. Harlow SD, Paramsothy P. Menstruation and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38(3): 595-607. [\[Crossref\]](#)
7. Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am J Epidemiol.* 1999; 149(7): 612-20. [\[Crossref\]](#)
8. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003; 18(6): 1137-9. [\[Crossref\]](#)
9. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(6): 678.e1-6. [\[Crossref\]](#)
10. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32(10): 990-9. [\[Crossref\]](#)
11. Mencaglia L, Ciociola F, Magnolfi S. Endometrial Hyperplasia. In: Tinelli A, Alonso-Pacheco L, Haimovich S, editors. *Hysteroscopy.* Springer International Publishing AG; 2018: 261-7. [\[Crossref\]](#)
12. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol.* 2008; 10: 211-6. [\[Crossref\]](#)
13. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(2): 348-53. [\[Crossref\]](#)
14. Daud S, Jalil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia-the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159(1): 172-5. [\[Crossref\]](#)
15. Kiechle M, Hinrichs M, Jacobsen A, et al. Genetic imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 2000; 156(6): 1827-33. [\[Crossref\]](#)

16. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(6): 1165-71. [\[Crossref\]](#)
17. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59(5): 368-78. [\[Crossref\]](#)
18. Baerwald A, Vanden Brink H, Lee C, Hunter C, Turner K, Chizen D. Endometrial development during the transition to menopause: preliminary associations with follicular dynamics. *Climacteric.* 2020; 23(3): 288-97. [\[Crossref\]](#)
19. Suddhasattwa R, Zohorinia S, Bhattacharyya D, Chakravorty S, Ray SS. Risk Factors for Endometrial Cancer among Post-menopausal Women in South Africa. *Asian Pac J Cancer Biol.* 2019; 4(2): 41-5. [\[Crossref\]](#)
20. Hebbar S, Chaya V, Rai L, Ramachandran A. Factors influencing endometrial thickness in postmenopausal women. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4(4): 608-14. [\[Crossref\]](#)
21. Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(6): 533-42. [\[Crossref\]](#)
22. Daikoku T, Hirota Y, Tranguch S, et al. Conditional loss of uterine Pten unfaithfully and rapidly induces endometrial cancer in mice. *Cancer Res.* 2008; 68(14): 5619-27. [\[Crossref\]](#)
23. Nicula R, Costin N. Management of endometrial modifications in perimenopausal women. *Clujul Med.* 2015; 88(2): 101-10. [\[Crossref\]](#)
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Frequently asked questions. Endometrial Hyperplasia. ACOG; 2018. Available at: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/endometrial-hyperplasia>
25. Eroğlu K, Koç G. Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2014; 1(2): 77-90.
26. Baerwald AR, Pierson RA. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(4): 453-60. [\[Crossref\]](#)
27. Gibson DA, Saunders PT. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 348(2): 361-72. [\[Crossref\]](#)
28. Gunin AG, Mashin IN, Zakharov DA. Proliferation, mitosis orientation and morphogenetic changes in the uterus of mice following chronic treatment with both estrogen and glucocorticoid hormones. *J Endocrinol.* 2001; 169(1): 23-31. [\[Crossref\]](#)
29. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol.* 2000; 13(3): 309-27. [\[Crossref\]](#)
30. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(2): 135-6. [\[Crossref\]](#)
31. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): e268-78. [\[Crossref\]](#)
32. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer.* 2002; 12(3): 257-60. [\[Crossref\]](#)
33. Vanden Brink H, Robertson DM, Lim H, et al. Associations Between Antral Ovarian Follicle Dynamics and Hormone Production Throughout the Menstrual Cycle as Women Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(12): 4553-62. [\[Crossref\]](#)
34. Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc.* 2006; 38(1): 177-9. [\[Crossref\]](#)
35. Augustin LS, Dal Maso L, Franceschi S, et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and endometrial cancer risk. *Oncology.* 2004; 67(1): 54-9. [\[Crossref\]](#)
36. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000; 11(2): 185-92. [\[Crossref\]](#)
37. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 207: 220-6. [\[Crossref\]](#)
38. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4): P1-29. [\[Crossref\]](#)
39. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91(2): 456-88. [\[Crossref\]](#)
40. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol.* 2014; 132(1): 248-53. [\[Crossref\]](#)
41. Modesitt SC, Hallowell PT, Slack-Davis JK, et al. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(2): 238-45. [\[Crossref\]](#)
42. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19(5): 562-71. [\[Crossref\]](#)

43. Tingthanatikul Y, Choktanasiri W, Rochanawutanon M, Weerakeit S. Prevalence and clinical predictors of endometrial hyperplasia in anovulatory women presenting with amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(2): 101-5. [\[Crossref\]](#)
44. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(2): 325-31. [\[Crossref\]](#)
45. Rudnicka E, Wierzba W, Radowicki S. Evaluation of endometrial histologic morphology in patients with polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*. 2009; 80(2): 103-6.
46. Holm NS, Glintborg D, Andersen MS, Schledermann D, Ravn P. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(10): 1173-6. [\[Crossref\]](#)
47. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012; 27(5): 1327-31. [\[Crossref\]](#)
48. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(6): 689.e1-17. [\[Crossref\]](#)
49. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(2): 304-13. [\[Crossref\]](#)
50. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000; 13(3): 295-308. [\[Crossref\]](#)
51. Judd HL, Mebane-Sims I, Legault C, et al. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1996; 275(5): 370-5.
52. Ibrahim NA, Abdullah SA, Rashid KN. Relation Assessment between some Factors and Diseases with Endometrial Hyperplasia in Salahuddin Province. *The Medical Journal Of Tikrit University*. 2018; 24(2): 34-43.
53. Sanni OB, Kunzmann AT, Murray LJ, McCluggage WG, Coleman HG. Risk Factors (Excluding Hormone Replacement Therapy) for Endometrial Hyperplasia: A Systematic Review. *Epidemiol*. 2016; 6(2): 1-15. [\[Crossref\]](#)
54. Yavuz-Yurtsever Ç, Sivri-Aydın D, Gültaş A, Ateşer G, Bacanakgil BH, Boran BB. Asemptomatik Postmenopozal Hastalarda Vücut Kitle Endeksinin Endometrial Kalınlığa Etkisi. *İstanbul Med J*. 2015; 16: 14-7. [\[Crossref\]](#)
55. Pala Ş, Atılğan R, Artaş G. Postmenopozal Kanamalı Olgularda Maligniteye İlerleyişte Yaş, Endometrium Kalınlığı ve Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması. *Firat Med J*. 2015; 20(4): 215-8.
56. Takreem A, Danish N, Razaq S. Incidence of endometrial hyperplasia in 100 cases presenting with polymenorrhagia/menorrhagia in perimenopausal women. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009; 21(2): 60-3.
57. Amen NS, Ali MA, Abd Al Kadir IT. Assessment of Endometrial Thickness in Postmenopausal Women with and without Hypertension. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*. 2012; 11(1): 39-44.
58. Raffone A, Travaglio A, Saccone G, et al. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2020; 26(3): 1377-1384. [\[Crossref\]](#)
59. Wartko PD, Beck TL, Reed SD, Mueller BA, Hawes SE. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control*. 2017; 28(8): 819-28. [\[Crossref\]](#)
60. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994; 343(8909): 1318-21. [\[Crossref\]](#)
61. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Endometrial Hyperplasia, Management of (Green-top Guideline No. 67.) London: RCOG; 2016. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
62. Sukhikh GT, Zhdanov AV, Davydova MP, et al. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy. *Bull Exp Biol Med*. 2005; 139(2): 235-7. [\[Crossref\]](#)
63. McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJ. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(21): 6373-8. [\[Crossref\]](#)
64. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 76. [\[Crossref\]](#)
65. Latta E, Chapman WB. PTEN mutations and evolving concepts in endometrial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002; 14(1): 59-65. [\[Crossref\]](#)
66. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008; 16(4): 329-43. [\[Crossref\]](#)
67. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(6): 2334-8. [\[Crossref\]](#)
68. Wang H, Douglas W, Lia M, et al. DNA mismatch repair deficiency accelerates endometrial tumorigenesis in Pten heterozygous mice. *Am J Pathol*. 2002; 160(4): 1481-6. [\[Crossref\]](#)
69. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res*. 2001; 61(11): 4311-4.