

## ENDOMETRİAL FIRÇA SİTOLOJİSİNİN ANORMAL UTERİN KANAMA VE POSTMENOPUZAL KANAMA ETİYOLOJİSİNİ SAPTAMADA GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erhan YAVUZ<sup>1</sup>, Erdal MALATYALIOĞLU<sup>2</sup>, Mehmet SAKINCI<sup>3</sup>, İlkser AKPOLAT<sup>4</sup>, Miğraci TOSUN<sup>2</sup>,  
Fatma Devran BILDIRCIN<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Ağrı Patnos Devlet Hastanesi, Ağrı

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

<sup>3</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya

<sup>4</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

### ÖZET

**Amaç:** Anormal uterin kanamalı hastalarda yapılmış endometrial full küretaj ve endometrial yayma sonuçlarını karşılaştırarak, endometrial sitolojik örnekleme endometrial patolojileri (endometrial hiperplaziler ve kanserler) saptamada tanısal etkinliğini ortaya koymaktır.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2005- Haziran 2010 tarihleri arasında kliniğimize anormal uterin kanama nedeniyle başvuran reproduktif ve postmenopozal dönemdeki toplam 109 hasta dahil edilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlıkları ölçüldükten sonra, önce endometrial fırça ile endometrial sitolojik örnekleme ardından keskin küretle endometrial full küretaj yapılan hastaların patoloji ve sitoloji sonuçları retrospektif dosya taraması yapılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Endometrial fırça ile alınan endometrial sitolojik örneklerde en sık tanılar postmenopozal ve reproduktif dönemde sırasıyla %73.7 (n:42) ve %53.8 (n:28) ile non-diagnostik'ti. Tüm hastalar bir arada incelendiğinde endometrial sitolojik örneklerin %64.2'sinde (n:70) (%38.5 postmenopozal, %25.7 premenopozal) tanı non-diagnostik idi. Sitolojik inceleme olguların sadece %35,8'inde (n:39) yeterli olarak sonuçlandı. Endometrial full küretaj patoloji tanıları postmenopozal dönem olgularının %56,1 (n:32)'inde, reproduktif dönem olgularının ise %9.6 (n:5)'sında non-diagnostik olarak sonuçlandı. Postmenopozal dönemde diğer en sık tanı 13 (%22.8) hastada endometrial polip iken, reproduktif dönemde en sık tanılar 18 (%34.6) hastada endometrial polip, 12 (%23.1) hastada sekretuar endometrium olarak rapor edilmiştir.

Hastalara tanı verebilme açısından diğer bir deyişle yeterlilik durumuna göre full küretaj altın standart yöntem olarak ele alındığında; postmenopozal dönemdeki hastalarda, endometrial sitolojik değerlendirmenin, yeterli gelme durumuna göre, sensitivitesi %36.0, spesifitesi %81.3, pozitif prediktif değeri %60.0, negatif prediktif değeri %61.9 olarak saptandı. Reproduktif dönem hastalarında ise yeterli gelme durumuna göre sensitivite %44.7, spesifitesi %40.0, pozitif prediktif değeri %87.5, negatif prediktif değeri %7.1 olarak saptandı.

**Sonuçlar:** Hem reproduktif dönem, hem de postmenopozal dönem hastalarında endometrial full küretajla alınan biyopsiye göre yetersiz materyal oranı yüksekliği nedeniyle endometrial sitoloji, endometriumun premalign veya malign lezyonlarını saptamada tek başına kullanılabilir bir yöntem olarak görünmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** anormal uterin kanamalar, endometrial full küretaj, endometrial sitoloji

**Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: 4, Sayfa: 202- 10**

**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Mehmet Sakıncı. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 07059 Antalya  
Tel.: (0535) 475 01 86

e-posta: mehmet sakinci@hotmail.com

Alındığı tarih: 26.01.2012, revizyon sonrası alınma: 16.06.2012, kabul tarihi: 15.07.2012, online yayım tarihi: 16.07.2012

## ASSESSMENT OF RELIABILITY OF ENDOMETRIAL BRUSH CYTOLOGY TO DETERMINE THE ETIOLOGY OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING AND POSTMENOPAUSAL BLEEDING

### SUMMARY

**Objective:** To demonstrate diagnostic efficacy of endometrial cytologic sampling for detection of endometrial pathologies (endometrial hyperplasias and cancers), by comparing endometrial full curettage and endometrial cytologic smear pathologic results performed in patients with abnormal uterine bleeding.

**Materials and methods:** Totally 109 reproductive and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding who applied our clinic between the dates January 2005-June 2010 were included in the study. After measurement of endometrial thickness by transvaginal ultrasound, patients were treated initially with endometrial cytologic sampling using endometrial brush then endometrial full curettage using sharp curette. Pathology and cytology reports were evaluated retrospectively by reviewing patient's files.

**Results:** The most frequent diagnoses in endometrial cytologic specimens obtained by endometrial brush was nondiagnostic with a rate of 73.7%(n:42) and 53.8%(n:28) in postmenopausal women and reproductive period women, respectively. When all the patients were analysed together, the diagnosis was non-diagnostic in 64.2%(n:70) (38.5% postmenopausal, 25.7% premenopausal) of endometrial cytologic samples. Cytologic assessment was resulted as sufficient in only 35.8% (n:39) of the cases. Endometrial full curettage pathologic diagnoses were resulted as insufficient in 56.1%(n:32) of postmenopausal patients and 9.6%(n:5) of reproductive period cases. The second most frequent diagnosis was endometrial polyp in 13(22.8%) patients in postmenopausal period, whereas the most frequent diagnoses in reproductive period were reported as endometrial polyp in 18 (34.6%) and secretory endometrium in 12(23.1%) patients.

When the full curettage was considered as golden standard method with respect to sample sufficiency; the sensitivity of endometrial cytologic evaluation in postmenopausal patients with regard to sample sufficiency was found as 36%, spesificity 81.3%, positive predictive value 60.0%, negative predictive value 61.9%; the values were found as 44.7%, 40.0%, 87.5%, 7.1%, respectively, in reproductive period patients.

**Conclusions:** In both reproductive and postmenopausal period patients; endometrial cytology does not appear as a method which can be used alone for detection of premalignant or malignant lesions of endometrium, due to high rate of material inadequacy obtained by it compared to endometrial full curettage biopsy.

**Key words:** abnormal uterine bleeding, endometrial cytology, endometrial full curettage

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: 4, Pages: 202- 10*

### GİRİŞ

Jinekoloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin başında gelen anormal uterin kanama genç kadınlarda sıklıkla gebelik ve anovulasyona bağlıyken, perimenopozal ve postmenopozal dönemde genellikle myom, polip, endometrial hiperplazi ve kanser gibi patolojik sebepler nedeniyle oluşmaktadır<sup>(1)</sup>.

Uterin perforasyon, enfeksiyon, intrauterin adezyon, servikal laserasyon, aşırı kanama ve peritonit gibi komplikasyonları olmasına rağmen dilatasyon ve küretaj (D&C), anormal uterin kanama (AUK) araştırmasında altın standart olarak kullanılmaktadır<sup>(2)</sup>. AUK'nın yüksek prevalansı, değerlendirme için daha

az invaziv, daha ekonomik, daha kolay uygulanabilir ve hasta komforu daha iyi olan yöntemlerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Literatür incelendiğinde endometrial sitolojik örneklemeyi kolay uygulanabilen ve ucuz olan, perforasyon, enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişme riskinin düşük olduğu, genel anestezi ve servikal dilatasyon gerektirmeyen ve hasta uyumunun daha fazla olduğu, hızlı inceleme olanağı ile daha kısa sürede sonuç alma olanağı sağlayan bir tarama yöntemi olarak belirten bazı yayınlar göze çarpmaktadır<sup>(3)</sup>.

Bu çalışmanın birincil amacı, anormal uterin kanamalı hastalarda yapılmış endometrial full küretaj ve endometrial yayma sonuçlarını retrospektif dosya

taraması üzerinden karşılaştırarak, endometrial sitolojik örnekleme endometrial patolojileri (endometrial hiperplaziler ve kanserler) saptamada tanınabilirliğini ortaya koymaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlığın, sitolojik örnekleme ve full küretaj işleminde spesimen yeterliliği ile ilişkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 01 Ocak 2005 - 01 Haziran 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine anormal vajinal kanama yakınmasıyla başvuran reproduktif ve postmenopozal dönemdeki hastalar dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul onamı alındı. Çalışmaya dahil olan bütün hastalar cerrahi işlemler öncesinde bilgilendirildikten sonra aydınlanmış onam formları dolduruldu.

Meme kanseri nedeniyle opere olan ve/veya tamoksifen kullanan, rahim içi aracı olan, oral kontraseptif tedavi veya hormon replasman tedavisi alan, alt ya da üst genital sistem enfeksiyon bulguları olan, gebelik ve/veya koagülasyon bozukluğu saptanan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Endometrial sitolojik örnekleme ve ardından endometrial full küretaj yapılmış olan hastaların sitoloji ve patoloji sonuçları retrospektif dosya taraması yapılarak değerlendirildi. Her hasta için menopozal statü, obstetrik öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, vücut kitle indeksi, transvajinal ultrason ile ölçülmüş endometrial kalınlık, biyopsi ve sitoloji sonuçları, kategorize edilmiş biyopsi ve sitoloji sonuçlarını içeren çalışma formları dolduruldu.

Hastaların endometrial sitolojik örneklemeleri endometrial fırça (endobrush) ile alındı. Alınan spesimen cam lamel üzerine yayılarak alkol içeren sprey ile fikse edildi. Sitolojik örnekleme hemen ardından keskin küret ile full küretaj yapıldı. Sitolojik ve histolojik spesimenler patoloji bölümünde endometrial sitoloji ve histoloji konusunda uzman patolog tarafından değerlendirildi.

Sitoloji ve patoloji raporlarında belirtilen tanımlar çalışma popülasyonunun sınırlı olmasından dolayı; yetersiz, normal veya benign bulgular, ve patolojik bulgular olmak üzere üç grupta toplandı. Endometrial full küretaj sonuçları non-diagnostik olanlar yetersiz;

proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, atrofik endometrium, disordered endometrium, senil kistik endometrium, menstruel faz endometrium, enflame endometrial doku, uzamış östrojen etkisindeki endometrium, endometrial polip veya endometrit olanlar normal veya benign bulgular; basit/kompleks atipisiz endometrial hiperplazi, basit/kompleks atipili endometrial hiperplazi, yüksek gradeli mikst epitelyal tümör, endometrial adenokanser olanlar patolojik bulgular olarak; sitoloji sonuçları da non-diagnostik olanlar yetersiz; malignite negatif olanlar normal veya benign bulgular; kategorize edilemeyen, malignite şüpheli ve malignite pozitif olanlar patolojik bulgular olarak kategorize edildi.

Sitolojik değerlendirme için Buccoliero AM ve ark tarafından tanımlanan kriterler göz önünde bulundurularak; atrofik, sekretuar ve proliferatif endometrium olarak tanımlanan olgular 'malignite negatif', atipisiz hiperplazi olarak tanımlanan olgular 'kategorize edilemeyen', atipili hiperplazi olarak tanımlanan olgular 'malignite şüpheli' ve karsinom olarak tanımlananlar da 'malignite pozitif' olarak sınıflandırıldı. Sitolojik tanı koyarken, endometrial incelemede en az 5 endometrial hücre grubu gözlenmesi yeterli kabul edilirken, 5'in altında endometrial hücre grubu varlığında, endometrial hücre yetersizliklerinde ve aşırı fragmentasyon varlığında sitolojik spesimen yetersiz kabul edildi<sup>(4)</sup>.

Hastalar yapılmış olan transvajinal ultrasonografi sonuçları değerlendirilerek endometrial kalınlıklarına göre; 0-5 mm, 6-10 mm, 11-15 mm, 15-20 mm ve 21-25 mm olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel analizler Statistics Package for Social Sciences sürüm 15 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ait bütün değerler aksi belirtilmedikçe ortalama±standart deviasyon olarak verildi. Bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare, bağımlı oranların karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. Sitoloji ve biyopsi yeterliliği arasındaki uyumun derecesi Kappa analizi ile belirlendi. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplamalarında Tablo IVa, IVb ve V deki veriler kullanıldı, aşağıdaki formüllerden yararlanıldı: Sensitivite  $GP/(GP+YN)$ , spesifite  $GN/(GN+YP)$ , pozitif prediktif değer  $GP/(GP+YP)$ , negatif prediktif değer  $GN/(GN+YN)$ ; GP:gerçek pozitif, GN:gerçek negatif, YN:yanlış negatif, YP:yanlış pozitif.

Endometrial kalınlık ile full küretaj biyopsisi ve sitoloji yeterliliği arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman nonparametrik korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık ölçümü  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın 57'si (% 52.3) postmenopozal, 52'si (%47.7) reproduktif dönemdeydi. Hastaların yaş ortalaması  $52,3 \pm 12,6$  idi. Hastaların yaş, parite, vücut kitle indeksi, menopozal statü gibi demografik bilgileri Tablo I'de özetlendi.

**Tablo I:** Hastaların demografik bilgileri.

	Postmenopozal Grup	Reproduktif Grup
Hasta Sayısı (n)	57 (%52.3)	52 (%47.7)
Yaş	$60.6 \pm 10.1$	$42.6 \pm 7.2$
Parite	$4.0 \pm 2.1$	$3.1 \pm 1.9$
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )*	$31.2 \pm 4.7$	$27.6 \pm 6.3$

\*Vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğunun karesi (m<sup>2</sup>)

Endometrial fırça ile alınan endometrial örneklerin sitoloji sonuçlarına bakıldığında postmenopozal dönem ve reproduktif dönemde en sık tanı sırasıyla %73,7 (n:42) ve %53,8 (n:28) ile non-diagnostik olarak saptandı. Tüm hastalar bir arada incelendiğinde endometrial sitolojik örneklerin %64.2'sinde (n:70) (%38.5 postmenopozal, %25.7 premenopozal) tanı non-diagnostik idi. Sitolojik inceleme olguların sadece %35,8'inde (n:39) yeterli olarak sonuçlandı. Yetersiz olarak elde edilen sonuçların %60'ı postmenopozal dönemdeki hastalara ait iken %40'ı reproduktif dönemdeki hastalara; yeterli olarak elde edilen sonuçların %38,5'i postmenopozal, %61,5'i reproduktif

dönemdeki hastalara aitti. Hastaların asıl (gerçek) ve kategorize edilmiş sitoloji sonuçları Tablo II'de görülmektedir.

Full küretaj ile alınan endometrial biyopsilerin, tüm hastalar ele alındığında %66,1 (n:72)'i yeterli, %33,9 (n:37)'u yetersiz olarak saptandı. Postmenopozal dönemdeki hastaların biyopsi sonuçları %43,9 (n:25) hastada yeterli, %56,1 (n:32) hastada yetersiz; reproduktif dönemde %90,4 (n:47) hastada yeterli, %9,6 (n:5) hastada yetersiz olarak sonuçlandı. Postmenopozal dönemde diğer en sık tanı 13 (%22.8) hastada endometrial polip iken, reproduktif dönemde en sık tanı 18 (%34.6) hastada endometrial polip, 12 (%23.1) hastada sekretuar endometrium olarak rapor edilmiştir. Hastaların asıl ve kategorize edilmiş biyopsi sonuçları Tablo III'de özetlenmiştir.

Tüm çalışma popülasyonunda endometrial full küretaj biyopsisine ait sonuçlar, sitoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek oranda yeterli geldi ( $p < 0.001$ ). Sitoloji ve full-küretaj biyopsi sonuçlarının kappa analizi ikisi arasında zayıf bir uyum olduğunu gösterdi (kappa:0.143;  $p = 0.074$ ). Postmenopozal dönem ile reproduktif dönem sitoloji ve biyopsi yeterliliği açısından karşılaştırıldığında, postmenopozal dönemde hem sitoloji hem de biyopsi sonucunun reproduktif döneme kıyasla yetersiz saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p = 0,031$  ;  $p < 0,001$ ).

Hastalara tanı verebilme açısından diğer bir deyişle yeterlilik durumuna göre full küretaj altın standart yöntem olarak ele alındığında; postmenopozal dönemdeki hastalarda, endometrial sitolojik değerlendirmenin, yeterli gelme durumuna göre, sensitivitesi %36.0, spesifitesi %81.3, pozitif prediktif değeri %60.0, negatif prediktif değeri %61.9 olarak saptandı (Tablo IVa). Reproduktif dönem hastalarında

**Tablo II:** Menopozal ve reproduktif dönemdeki hastaların gerçek ve kategorize edilmiş sitoloji sonuçları ve çalışma popülasyonundaki yüzdeleri.

Gerçek Tanı	Kategorize Edilmiş Tanı	Menopozal Hastalar (n:57)*	Toplam	Reproduktif dönemdeki Hastalar (n:52)*	Toplam
Yetersiz	Yetersiz	42	42 (%73.7)	28	28 (%53.8)
Malignite negatif	Normal veya benign bulgular	7	7 (%12.3)	19	19 (%36.6)
Kategorize edilemeyen	Patolojik	5 (%8.8)	8	4 (%7.7)	5
Malignite şüpheli	Bulgular	1 (%1.8)	1 (%14.0)	1 (%1.9)	1 (%9.6)
Malignite pozitif		2 (%3.5)		0	

\* Yüzdeler her grubun kendi içindeki yüzdeleridir.

ise yeterli gelme durumuna göre sensitivite %44.7, spesifitesi %40.0, pozitif prediktif değer %87.5, negatif prediktif değer %7.1 olarak saptandı (Tablo IVb).

Hastalardaki patolojik durumu (premalign veya malign) saptama yönünden full küretaj altın standart yöntem olarak değerlendirildiğinde ve sitoloji veya biyopsi sonucu yetersiz gelen hastalar analiz dışında bırakıldığında; tüm çalışma popülasyonunda, endometrial sitolojik değerlendirmenin endometrial patolojileri saptama durumuna göre sensitivitesi %100, spesifitesi %77.8, pozitif prediktif değeri %33.3, negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu (Tablo V).

Postmenopozal dönemdeki hastaların sitolojik tanılarıyla full küretaj biyopsi tanıları karşılaştırıldığında sitolojik tanısı non-diagnostik olan 42 hastanın biyopsi tanıları; 26 hastada non-diagnostik, 1 hastada basit atipisiz endometrial hiperplazi, 15 hastada benign veya normal bulgular olarak saptandı. Sitolojisi malignite negatif olan 7 hastanın biyopsi sonuçları; 4 hastada non-diagnostik, 3 hastada normal bulgular olarak rapor edildi. Sitoloji sonucu kategorize edilemeyen olan 5 hastanın biyopsi tanıları iki hastada non-diagnostik, üç hastada da endometrial polip olarak sonuçlandı. Sitolojide malignite şüphesi olan bir hastanın biyopsi sonucunda endometrium adenokanser tanısı konulduğu saptandı. Sitolojisi malignite pozitif saptanan 2 hastanın biyopsilerinde bir hastada endometrium adenokanser

diğerinde yüksek gradeli mikst epitelial tümör rapor edildi.

**Tablo IVa:** Postmenopozal dönemde sitoloji ve biyopsi yeterliliğinin karşılaştırılması.

Sitoloji Yeterliliği	Biyopsi Yeterliliği		Toplam
	Yeterli	Yetersiz	
Yeterli	0	6	15
Yetersiz	16	26	42
Toplam	25	32	57

**Tablo IVb:** Reprodüktif dönemde sitoloji ve biyopsi yeterliliklerinin karşılaştırılması.

Sitoloji Yeterliliği	Biyopsi Yeterliliği		Toplam
	Yeterli	Yetersiz	
Yeterli	21	3	24
Yetersiz	26	2	28
Toplam	47	5	52

**Tablo V:** Tüm çalışma popülasyonunda yeterli spesimen varlığında sitoloji ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması.

Sitoloji Sonucu	Biyopsi Sonucu		Toplam
	Patolojik	Normal veya Benign	
Patolojik	3	6	9
Normal ve Benign	0	21	21
Toplam	3	27	30

Reprodüktif dönemdeki hastaların sitoloji tanılarıyla full küretaj biyopsi tanıları karşılaştırıldığında sitolojik tanısı non-diagnostik olan 28 hastanın biyopsi

**Tablo III:** Postmenopozal ve reprodüktif dönemdeki hastaların gerçek ve kategorize edilmiş biyopsi sonuçları ve çalışma popülasyonundaki yüzdeleri.

Gerçek Tanı	Kategorize Edilmiş Tanı	Menopozal hastalar (n:57)*	Toplam	Reprodüktif dönemdeki hastalar (n: 52)*	Toplam
Yetersiz	Yetersiz	32	32 (%56.2)	5	5 (%9.6)
Proliferatif endometrium	Normal veya benign bulgular	1	21 (%36.8)	6	47 (%90.4)
Sekretuar endometrium		1		12 (%23.1)	
Atrofik endometrium		2		1	
Disordered endometrium		2		1	
Senil kistik endometrium		1		0	
Menstrüel faz endometrium		0		2	
Uzamış estrogen etkisindeki endometrium		0		2	
Endometrium polip		13 (%22.8)		18 (%34.6)	
Endometrit		1		5	
Basit atipisiz endometrial hiperplazi	Patolojik	1	4 (%7.0)	0	0
Endometrial adenokanser	Bulgular	2		0	
Yüksek gradeli mikst epitelial tümör		1		0	

\* Yüzdeler her grubun kendi içindeki yüzdeleridir.

tanıları; 2 hastada non-diagnostik, 26 hastada normal veya benign bulgular olarak saptandı. Sitolojisi malignite negatif saptanan 19 hastanın biyopsi tanıları; 1 hastada non-diagnostik, 18 hastada normal veya benign bulgular, sitolojisi kategorize edilemeyen gruptaki 4 hastanın biyopsi tanıları ise 2 hastada non-diagnostik, 2 hastada normal veya benign bulgular olarak rapor edildi. Sitolojisi malignite şüpheli olan bir hastanın biyopsi tanısı endometrial polipti. Reprodüktif dönemdeki hastalarda sitoloji sonucu malignite pozitif olan hasta yoktu.

Postmenopozal dönemdeki hastaların 27'sinde (% 47.4) transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlık 6-10 mm saptanırken, reprodüktif dönemde hasta sayısı en fazla olan grup 21 olgu (%40.4) ile 11-15 mm'lik endometrial kalınlığı olanlardı. Endometrial kalınlıklarına göre hastaların dağılımı ve biyopsi yetersizlik oranları Tablo VI'da özetlenmiştir. Tüm çalışma popülasyonunda endometrial kalınlığı 0-5 mm olanlarda biyopsi yetersizlik oranı %50.0 saptanırken, 11-15 mm olanlarda %11.1 saptanmıştır. Endometrium kalınlıklarına göre reprodüktif dönem ve postmenopozal dönem grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ( $p=0.001$ ). Biyopsi yetersizlik oranları tüm çalışma popülasyonunda 5 endometrial kalınlık grubu arasında anlamlı fark göstermektedir ( $p=0.019$ ). Endometrial kalınlık artışı ile full küretaj biyopsi sonucunun yeterli gelmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $\rho=0.292$ ,  $p=0.002$ ). Endometrial kalınlık artışı ile sitoloji sonucunun yeterli gelmesi arasında ve biyopsi yeterliliği ile sitoloji yeterliliği arasında korelasyon bulunamadı (sırasıyla  $\rho=0.111$ ,  $p=0.25$ ;  $\rho=0.171$ ,  $p=0.075$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Jinekoloji polikliniklerine başvuran hastaların önemli bir kısmını oluşturan anormal uterin kanamalar; disfonksiyonel uterin kanamalar (anovulatuvar, ovulatuvar) ve organik nedene bağlı uterin kanamalar (gebelik, enfeksiyonlar, tümoral oluşumlar ve malignite, sistemik hastalıklar, vb) olarak sınıflandırılabilirler<sup>(5)</sup>. Anormal uterin kanama ile gelen hastaların büyük bir çoğunluğunda endometriumun premalign veya malign patolojilerini ekarte etmek için endometrial örnekleme yapılmaktadır.

Endometrial örnekleme için çok çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunların arasında en yaygın uygulama alanı bulan ve tüm yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilen yöntem servikal dilatasyon ve endometriumun full küretajıdır (D&C). Endometrial biyopsi yapılan hastaların %80-95'inde ilk semptom anormal uterin kanamadır. Kanama olmadıkça endometrial biyopsi veya D&C gibi invazif histopatolojik tanı yöntemlerine çoğu zaman başvurulmamaktadır. Semptomatik hastalarda uygulanması ve invazif olması bu yöntemlerin taramada kullanımını güçleştirmektedir<sup>(6)</sup>.

Dilatasyon ve küretaj sırasında hastaların çoğunda uterin kavitenin yarısından azı kürete edilmektedir ve bu nedenle D&C'nin endometrial kanser teşhisinde yalancı negatiflik oranı %2-6 gibi yüksek bir orandadır<sup>(7)</sup>. Twu ve ark. D&C sonucu negatif olan postmenopozal kanamalı hastaların %20'sinde endometrium kanseri tespit etmişlerdir<sup>(8)</sup>. Bununla birlikte semptomatik kişilerde endometrial biyopsi ile yetersiz materyal elde edilirse, mutlaka D&C yapılması gerektiğini savunan yazarlar da vardır. Farrell ve arkadaşları endometrial biyopsi ile yetersiz materyal elde edilen olguların, %20'sinde endometrium kanserini de içeren patolojiler olduğunu tespit etmişlerdir<sup>(9)</sup>. Bu nedenle invaziv kanser dışındaki herhangi bir sitolojik

**Tablo VI:** Endometrial kalınlıklarına göre hastaların dağılımı ve biyopsi yetersizlik oranları.

	Endometrial Kalınlık (mm)*				
	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25
Postmenopozal Grup (n ve %)	18 (%31.6)	27 (%47.4)	6 (%10.5)	3 (%5.3)	3 (%5.3)
Reprodüktif Grup (n ve %)	8 (%15.4)	15 (%28.8)	21 (%40.4)	5 (%9.6)	3 (%5.8)
Biyopsi Yetersizlik Oranları**	%50	%42.9	%11.1	%25.0	%16.7

\* Endometrial kalınlık yüzdeleri her grup için kendi içindeki yüzdelerdir.

\*\*Biyopsi yetersizlik oranları tüm çalışma popülasyonunda ve her bir endometrial kalınlık grubu için ayrı verilmiştir.

veya histolojik anormallik, küçük bir invaziv odağın atlanmaması için D&C'yi zorunlu kılar. Ayrıca normal sitolojik test ve biyopsi sonucu olan hastalarda semptomlar devam eder veya tekrarlırsa yine D&C yapılmalıdır<sup>(10)</sup>.

Endometrial kaviteden direkt sitolojik örnekleme yapılması endometrial patolojilerin teşhisinde kullanılan başka bir yöntemdir. Ancak bu yöntem özel bir ekipman ve sitolojik değerlendirme ustalığı gerektirdiği için, endometrium kanseri tanısından çok, bir tarama yöntemi olarak kullanılmıştır. Endometrium kanseri rutin taraması için geliştirilen endobrush sitolojik örnekleyici, ucuz ve basit bir cihaz olup kullanım kolaylığı yanında hasta uyumu ve komplikasyon azlığı açısından da önerilmektedir<sup>(11)</sup>.

Wu ve ark. endometrial fırça biyopsisinin ayaktan tedavi edilen hastalarda %90 olguda tanı verebildiğini (yeterli spesimen sağlayabildiğini), yeterli spesimeni olan olgularda da sensitivitesinin %100, spesifitesinin ise %96 olduğunu göstermişler ve bu yöntemin oldukça geçerli olduğunu savunmuşlardır. Bununla birlikte endometrial fırça sitolojisi nondiagnostik olan dört hastanın takibinde endometrium kanseri geliştiğini belirterek endometrial fırça ile alınan spesimenin yeterliliğinin sitolojik değerlendirmeyi yapacak patologlar açısından çok önemli olduğunu vurgulamışlardır<sup>(12)</sup>. Klemi ve ark. da 1042 semptomatik hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonuçları arasında bu yöntemin tanısal yeterliliğinin %92,3 ve %97,8 arasında değiştiğini göstermişler ve sitoloji normal olsa dahi postmenopozal kadında kanama devam ediyorsa küretajın endike olduğunu belirtmişlerdir<sup>(13)</sup>. Konvansiyonel endometrial sitoloji ile ilişkili başka 3 çalışmada da %96'ya varan sensitivite ve spesifite oranları bildirilmesine karşın, bu yöntemin teknik ve tanısal zorlukları nedeni ile kullanımı kabul görmemiştir<sup>(14-16)</sup>. 1990 yılında Caubel ve ark. endometrial sitoloji kullanımındaki tehlikelere dikkat çektikleri yazılarında endometrial sitolojik tanının her zaman histolojik tanı ile teyit edilmesinin uygun olacağını belirtmişlerdir<sup>(17)</sup>. Milojkovic ve arkadaşları ise geç menopozda kanama şikâyeti ile başvuran hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada endometrial fırçalama, pap smear ve D&C'yi karşılaştırmışlar, endometrial fırça yönteminin endometrial kanseri olan hastalarda tanısal doğruluğunu %56 olarak bulmuşlar ve endometrial fırça yöntemi ile elde ettikleri örneklerin güvenilirliğini yeterli bulmadıklarını belirtmişlerdir<sup>(18)</sup>.

Bizim çalışmamızda endometrial sitolojik inceleme yapılan hastaların çoğunluğunda (%64.2) sonuç yetersiz (nondiagnostik) gelmiştir. Yetersiz gelen hastaların ise çoğunluğunu (%60) postmenopozal hasta grubu oluşturmaktadır. Endometrial full küretaj sonuçları ise hastaların %33.9'unda yetersiz gelmiştir. Mevcut çalışmada hastalara tanı verebilme açısından diğer bir deyişle yeterlilik durumuna göre full küretaj altın standart yöntem olarak ele alındığında; postmenopozal dönemdeki hastalarda, endometrial sitolojik değerlendirmenin yeterli gelme durumuna göre sensitivitesi %36.0, spesifitesi %81.3, pozitif prediktif değeri %60.0, negatif prediktif değeri %61.9 olarak saptanmıştır (Tablo IVa). Reprodüktif dönem hastalarında ise yeterli gelme durumuna göre sensitivite %44.7, spesifitesi %40.0, pozitif prediktif değer %87.5, negatif prediktif değer %7.1 olarak saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda reprodüktif dönem ve postmenopozal dönem hastalarında konvansiyonel endometrial sitolojik incelemenin, endometrial full küretaj ile yapılan biyopsiye göre yeterli spesimeni saptama bakımından duyarlılığı ve özgüllüğü çok düşük olduğu için rutin pratikte kullanımının güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

Endometrial sitolojik değerlendirme, lam yerine koruyucu sıvı içeren özel kapların kullanıldığı nispeten daha yeni bir yöntem olan likit bazlı sitolojik inceleme ile de yapılabilmektedir. Bu yöntemle kuruma artefaktlarının azalması, kan hücrelerinin çoğunun yok olması sağlanır. Enflamatuvar hücreler azalır küme haline gelerek epitelial hücrelerden ayırt edilirler. Böylelikle tanı konulmasında kolaylık sağlanır. Bazı çalışmalarda likit bazlı endometrial sitolojinin tanısal değeri özellikle vurgulanmıştır. Garcia ve arkadaşlarının 103 semptomatik hastada yaptığı bir çalışmada %96 spesifite ve %78 sensitivite ve %15 yetersizlik oranı belirtilmiştir<sup>(19)</sup>.

Buccoliero ve ark. tarafından 320 asemptomatik postmenopozal kadının dahil edildiği bir çalışmada, hastalara önce histeroskopi, ardından sıvı bazlı endometrial sitoloji ve biyopsi yapılmış, endometrial sitolojide biyopsiye göre anlamlı olarak daha fazla oranda yeterli materyal elde edildiği görülmüştür. Biyopsi materyallerinin %69'unun, sitoloji materyallerinin %5'inin yetersiz olduğu saptanmıştır. Endometrial sitolojinin sensitivitesinin %94, spesifitesinin %95, pozitif prediktif değerinin %80, negatif prediktif değerinin %99 olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak ise sıvı bazlı endometrial sitoloji ile transvajinal ultrasonografi kombine edildiğinde tanı doğruluğunun arttığı, daha invaziv ve pahalı prosedürlerin azaltılabileceği belirtilmiştir<sup>(20)</sup>.

Çalışmamızda endometrial sitolojik örneklemelerdeki yetersizlik oranının literatüre göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedenleri endometrial örnekleme işleminin farklı kişiler tarafından uygulanmış olması, konvansiyonel yayma yönteminin kullanılıp sıvı bazlı ince tabaka sitolojisinin kullanılmaması veya kullanılan endometrial fırça modeline bağlı olabilir.

Bu çalışmanın bir limitasyonu çalışma popülasyonunun nispeten az sayıda olmasıdır. Sitoloji ve biyopsi sonucu yetersiz olan hastalar çıkarıldığında, sitolojinin endometrial patolojiyi tespit etmedeki sensitivite ve spesifitesi sınırlı hasta sayıları ile hesaplanmıştır (Tablo V).

Kesin bir test olmasına rağmen D&C, invaziv bir yöntem olması, komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle dezavantaj taşımaktadır. Ayrıca özellikle postmenopozal dönemdeki hastalarda endometriumun ince olması nedeni ile patolojik değerlendirme için yeterli materyal elde edilemeyebilir. Buccoliero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4mm'in altındaki postmenopozal endometriumdan yapılan biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilme oranı %24 olarak bulunmuştur<sup>(4)</sup>. Çalışmamızda endometrial kalınlığı 0-5 mm olanlarda biyopsi yetersizlik oranı %50.0 saptanmış olup, endometrial kalınlık artması ile biyopside yeterli materyal elde etme oranı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir ( $\rho=0.292$ ,  $p=0.002$ ). Endometrial kalınlık artışı ile sitoloji yeterliliği arasında korelasyon bulunamamıştır. Endometriumu ince olan hasta grubunda, biyopsi öncesinde kavitenin histeroskopi ile gözlemlenmesi biyopsi yetersizlik oranlarını azaltabilecek bir yaklaşım olabilir.

Sonuç olarak, hem reproduktif dönem hem de postmenopozal dönem hastalarında endometrial full küretajla alınan biyopsiye göre yetersiz materyal oranı yüksekliği nedeniyle endometrial sitoloji, endometriumun patolojik (premaligın veya maligın) lezyonlarını saptamada tek başına kullanılabilecek bir yöntem olarak görünmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 766- 9.
2. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 1- 6.
3. Saqi A, Pasha TL, McGrath CM, Yu GH, Zhang P, Gupta P. Overexpression of p16INK4A in liquid-based specimens (SurePath) as marker of cervical dysplasia and neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 365- 70.
4. Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F, Garbini F, Barbetti A, Fambrini M, et al. Liquid based endometrial cytology: cyto-histological correlation in a population of 917 women. *Cytopathology* 2007; 18: 241- 9.
5. Kumru S. Anormal Uterin Kanamalar. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, eds. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. İkinci Baskı, Güneş Kitabevi, 2006, 1561- 71.
6. Şener AB, Ekici E, Seçkin N ve ark. Postmenopozal kanama yakınması ile gelen hastalarda vaginal ultrasonografi ile endometrial ölçüm ve endometrial biyopsinin karşılaştırılması. *Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler* 1991; 3: 9- 13.
7. Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. In: Rock JA, Jones HW III, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*, ninth edition, Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2003, 1445- 86.
8. Twu NF, Chen SS. Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Chin Med J* 2000; 63: 628- 33.
9. 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.
10. Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*, third edition, The CV Mosby Company, Missouri, 1989, 161- 97.
11. Bocanera AR, Roncoroni EC, Schlaen I, Ben J, Monteverde R, et al. An articulated rotating brush for office endometrial evaluation of climacteric outpatients. *Maturitas* 1994; 19: 67- 76.
12. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy. An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med* 2003; 48: 41- 5.
13. Klemi PJ, Alanen KA, Salmi T. Detection of malignancy in endometrium by brush sampling in 1042 symptomatic patients. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 222- 5.
14. Buratti E, Cefis F, Masserini M, Goisis F, Vergadoro F, Bolis G. The value of endometrial cytology in a high risk population. *Tumori* 1985; 71: 25- 8.

15. Byrne AJ. Endocyte endometrial smears in the cytodagnosis of endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1990; 34: 373- 81.
16. LaPolla JP, Nicosia S, McCurdy C, Songster C, Ruffolo E, et al. Experience with the EndoPap device for the cytologic detection of uterine cancer and its precursors: a comparison of the EndoPap with fractional curettage or hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1055- 9.
17. Caubel P, Blondon J, Foulques H, Lefranc JP. Cancer of the endometrium: epidemiology, histology, diagnostic methods. *Rev Prat* 1990; 40: 31- 5.
18. Milojkovic M, Hrgovic Z, Maass N, Jonat W, Hrgovic I, Bukovi D, Sijanovic S. Assessment of reliability endometrial brush cytology in detection etiology of late postmenopausal bleedings. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 259- 62.
19. Garcia F, Barker B, Davis J, Shelton T, Harrigill K, Schalk N, Meyer J, Hatch K. Thin-layer cytology and histopathology in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med* 2003; 48: 882- 8.
20. Buccoliero AM, Castiglione F, Gheri CF, Garbini F, Fambrini M, et al. Liquid-based endometrial cytology: its possible value in postmenopausal asymptomatic women. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 182- 7.