KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2021;59 (1): 79- 84

Postmenopozal Kadınlarda Vajinal Östrojen Uygulamasının Endometrial Morfoloji ve Uterin Arter Doppler Üzerine Etkisi

The Effect of Vaginal Estrogen Administration on Endometrial Morphology and Uterine Artery Doppler in Postmenopausal Women

Şükran DOĞRU* 0000-0002-3383-2837
Mehmet Murat IŞIKALAN* 0000-0002-5766-7063
Müzeyyen GÜNEŞ**0000-0002-0294-0448

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı,Konya*
***Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Yazışma Adresi: Mehmet Murat IŞIKALAN
E-mail: muratisikalan@gmail.com

Öz

Amaç : Bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda, 17β- östradiol vajinal tabletin endometrial morfoloji ve uterin arter pulsatilite ve rezistans indeksleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal metod: Bu çalışma, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine başvuran,atrofik vajinit veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasmanı yapılamayan, 40 postmenopozal kadını içeren prospektif bir çalışmadır.Hastalar tedavi öncesinde vajinal yakınmalar (kuruluk, kaşınma, yanma-acıma, disparoni) açısından sorgulandı. Hormon profili, servikovajinal smear, pelvik ultrasonografi, uterin arter Doppler ve endometrial biyopsi örneklemesi yapıldı. Hastalara iki hafta boyunca vajinal yoldan 17β-östradiol tablet verildi. Hastalar 3. ve 6.ayda tedavi etkinliği açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tedavinin 6.ayındaki LH değerindeki düşüş ve östradiol değerlerindeki yükselme anlamlı bulundu (p<0.05, p<0.05). Tedavinin 3.ve 6.ayı karşılaştırıldığında FSH ve LH değerlerindeki düşme, östradioldeki yükselme anlamlıydı (p<0.05). Tedavinin 3.ve 6.ayı ile tedavi öncesi pulsatilite indeksi (PI), rezistans indeksi(RI) ve endometrial kalınlık değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.05). Tedavinin 3.ve 6.ayı karşılaştırıldığında, PI ve RI değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı iken (p<0.05), endometrial kalınlık açısından fark izlenmedi (p>0.05).

Sonuç: Bu çalışmada atrofik vajinite bağlı şikayetlerde vajinal 25 mcg 17-β östradiol uygulamasıyla düzelme sağlandığı, transvajinal ultrasonografi ve Doppler inceleme ile endometriumun güvenli bir şekilde takip edildiği ve biyopsi sonuçlarının ultrasonografiyi destekler nitelikte olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: menopoz, östrojen, vajinal atrofi, postmenopozal dönem

Abstract

Aim: We aimed to investigate the effect of 17β-estradiol vaginal tablet on endometrial morphology and uterine artery pulsatility and resistance indices in postmenopausal women.

Material and method: This is a prospective study involving 40 postmenopausal women who were admitted to the Menopause Outpatient Clinic of the SSK Ankara Maternity and Gynecology Training Hospital and who could not receive systemic hormone replacement for atrophic vaginitis or any other reason. Participants were questioned in terms of vaginal complaints (dryness, itching, burning-pain, dyspareunia) before treatment. Hormone profile, cervicovaginal smear, pelvic ultrasonography, uterine artery Doppler and endometrial biopsy sampling were performed. 17β-estradiol was given to the patients as a vaginal tablet for two weeks. The patients were evaluated in terms of treatment efficacy at 3 and 6 months.

Geliş Tarihi: 23/12/2020
Kabul Tarihi:28/01/2021

Results: The decrease in LH value and increase in estradiol values at the 6th month of treatment were found to be significant (p <0.05, p <0.05). When the 3rd and 6th months of treatment were compared, the decrease in FSH and LH values and the increase in estradiol were significant (p <0.05). The difference between the 3rd and 6th months of treatment and the pre-treatment pulsatility index (PI), resistance index (RI) and endometrial thickness values were found significant (p <0.05). When the 3rd and 6th months of treatment were compared, the decrease in PI and RI values was statistically significant (p <0.05), but no difference was observed in terms of endometrial thickness (p> 0.05).

Results: In this study, it was determined that atrophic vaginitis-related complaints were cured with vaginal 25 mcg 17-estradiol application, the endometrium was safely followed up with transvaginal ultrasonography and Doppler examination and the biopsy results were found to support ultrasonography.

Keywords: estrogen, menopause, vaginal atrophy, postmenopausal period

Giriş

Menopoz; kadın hayatında fizyolojik bir süreç olmakla beraber. östrojen eksikliğine bağlı gelişen ürogenital sistem atrofisi, vazomotor ve psişik semptomlar ve ilerleyen yıllarda gelişen osteoporoz ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında risk artışı ile karakterize bir dönemdir(1).

Normal kadınlarda menopoz yaşı ortalaması 51'dir. Bu kadınların yüzde 95'i 45 ila 55 yaşları arasında menopoza girer. Menopoz geçişi ve menopoz sonrası, birçok kadın orta ila şiddetli sıcak basmaları yaşar. Sistemik östrojen, sıcak basmaların giderilmesi için mevcut en etkili tedavi yöntemidir. Ancak menopoz sonrası disparoni dahil birçok vulvovajinal semptomlokal östrojen uygulamasıyla da etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir(2-5). Hormon replasman tedavisi (HRT), vazomotor semptomları tedavi edebilir ve vajinal / ürogenital atrofiyi önleyebilir, ayrıca avantajlı bir lipoprotein profilini koruyabilir ve kemik kaybını önleyebilir.Atrofik vajinit için özellikle sistemik veya vajinal östrojen kullanılabilir; bununla birlikte, başka sistemik semptomlar olmadığında çok düşük dozlarda lokalize estrojen tedavisi tercih edilir(4). HRT'nin postmenopozal kadınlar üzerindeki uzun süreli etkileri hakkında geniş epidemiyolojik bilgiler bulunmaktadır. Ancak vajinal 17β östradiolün uterin kan akımı ve endometrium üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler yeterli değildir.Doppler velosimetre kullanarak uterin damarların ve onun küçük dallarının izlenmesi ve kan akım hızı dalga formlarının ölçülmesi mümkün olmuştur. Yapılan çalışmalarda uterin arter akım hızı dalga formları ile endometriumun histolojik teşhisi arasında bir uyum bulunmuştur.

Bu çalışmada postmenopozal dönemde atrofik vajinit veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasmanı yapılamayan olguların,endometrial histopatoloji ve Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesiyle, bu olgularda vajinal 17β- östradiol tabletin güvenilirliği ve etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Menopoz Polikliniğine Nisan 1999 - Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran ve ön incelemeleri tamamlanarak tedavi protokolüne dahil edilen 40 postmenopozal hastayı içeren prospektif bir çalışmadır. Bu çalışma 1964 Helsinki Bildirisi'nde belirtilen etik standartlarına göre yapılmış ve etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Çalışmaya uterusu intakt, en az bir yıldır menstruasyon kanaması bulunmayan kadınlar dahil edildi.Menopoz için kesme değeri östradiol için 50 pg / ml değerinin altı, gonadotropinler için 30 mIU / ml değerinin üzeri kabul edildi. Bu hastalara serum kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, mammografi, pelvik ultrasonografı (transvajinal Doppler Ultrasonografi dahil) ve pap smear örnekleme yapıldı. Araştırmaya katılan kadınların önemli sistemik hastalıkları (ileri derecede karaciğer ve böbrek hastalığı,meme kanseri, tromboemboli) bulunmadı ve daha önce hormon replasman tedavisi almamışlardı.

Araştırmaya dahil edilen kadınlar tedavi öncesinde vajinal yakınmalar (kuruluk, kaşınma, yanma-acıma, disparoni) açısından sorgulandı. Hormon profili, servikovajinal smear, pelvik ultrasonografi, uterin arter Doppleri ve endometrial biyopsi örneklemesi yapıldı. Pipelle kanülü ile endometrial biyopsi alındıktan sonra atrolik ve yetersiz endometrium sonucu gelen vakalar çalışma kapsamına alındı.Transvajinal Doppler ultrasonografi(USG) uygulaması mesane boş olarak, dorsal litotomi pozisyonda yapıldı. Çalışmada Hitachi EUB- 555 marka USG cihazı kullanıldı.Endometrial kalınlık, longitudinal planda, endometriumun en kalın kısmında myometriumun son noktasından karşı taraf myometriumun son noktası arasında kalan kısım çift tabaka olarak ölçüldü.

Uterin arter kan akım hızını ölçmek için transduser vajenin lateral forniksine, istmo-servikal seviyede myometrial duvar üzerine yerleştirildi ve *Power Doppler Mode*'a geçilerek, kan akım hızı dalga formları kaydedildi. Doppler sinyalleri hem uterin arter, hem de myometrial aralıklarda alındı. İntramyometrial kan akım hızı dalga formları endometrial tabaka ile uterus serozası arasındaki myometrial aralıklarda arandı. Pulsatilite indeksi (PI) ve Rezistans indeksi (RI) ölçüldü.

PI bulmak için, yüksek sistolik akım hızını içeren en geniş uterin arter dalga formları araştırıldı. En az arka arkaya 3 kan akım hızı dalga formları aritmetik ortalaması alınarak PI ölçüldü. Transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık tespit edildikten sonra endometrial kalınlık ≤ 5 mm olan olgulara pipel ile endometrial biyopsi yapıldı ve histolojik incelemeye gönderildi.

Araştırmaya katılan kadınlara, hormon replasman tedavisi olarak iki hafta boyunca günlük 25 mcg 17β-östradiol içeren vajinal tabletin (Vagifem®, Novo-Nordisk) özel aplikatör ile vajenin derinine yerleştirilmesi ve idamesindede haftada sadece iki gün aynı işlemi tekrarlaması önerildi.

Hastalar tedavinin üçüncü ayında vajinal şikayetler, tedaviye hasta uyumu, gonadotropin ve plazma östrojen düzeyleri ve Doppler kan akımı parametrelerini değerlendirmek üzere kontrole çağrıldı. Altıncı ayın sonunda olgular vaginal şikayetler ve hasta uyumu, hormon profili (FSH, LH, E2), servikovajinal smear, pelvik ultrasonografı, uterin arter doppleri ve endometrial biyopsi için tekrar değerlendirmeye alındılar.

Hastaların istatistiki değerlendirmeleri Student's T testi ve Fischer Exact testi kullanılarak yapıldı. P değeri 0.05 altındaki değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 40 postmenopozal kadın katıldı. Çalışmaya katılan olguların ortalama yaşları 61.9 ± 4.8, gravidaları 2.1 ± 0.8, Vücut kitle indeksi (VKI)28 ± 1.7 ve menopoza giriş süreleri 12.3 ± 5.6 ay idi.

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 16 (%40) olgunun vajinal kuruluk, 7 (%17.5) olgunun vajinal acıma- yanma, 16 (%40) olgunun vajinal kaşıntı, 10 (%25) olgunun disparoni şikayeti ile başvurduğu izlendi. Dokuz (%22.5) olguda birden fazla yakınma mevcuttu. Tedavi sonrası semptomlar değerlendirildiğinde 3. ayda 30 olguda (% 75), 6.ayda ise tüm olgularda subjektif iyileşme sağlandı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olgularda cevabın değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi	Tedavinin üçüncü ayı	Tedavinin altıncı ayı
Vajinal kuruluk	16 (40)	3 (7.5)	-
Acıma-yanma	7 (17.5)	2 (5)	-
Kaşıntı	16 (40)	6 (15)	-
Disparoni	10 (25)	2 (5)	-
Tüm bulgular n (%) olarak verilmiştir.			

Olguların hormon profilleri değerlendirildiğinde, tedavi öncesi FSH ile tedavinin 3. ve 6.ayı FSH değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Tedavinin 3.ayında LH'da görülen düşme anlamlı değilken ($p>0.05$), 6.ayındaki düşüş anlamlı bulundu ($p<0.05$). Serum E2 değerlerindeki yükselme istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tedavinin 3.ve 6.ayı karşılaştırıldığında FSH ve LH değerlerindeki düşme, E2 deki yükselme istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların tedavi öncesi ve üçüncü ay hormon profilleri, uterin arter Doppler ve endometrial kalınlık değerleri.

	Tedavi öncesi (ort ± SD)	Tedavinin 3.ayı (ort ± SD)	p
FSH (IU/ml)	42.58±20.62	35.55±16.96	**.001**
LH (IU/ml)	37.17±15.03	35.22±14.87	0.173
E2 (pg/ml)	17.71±17.79	27.14±18.58	**.000**
PI	1.81±0.63	1.63±0.55	**.000**
RI	0.79±0.11	0.75±0.11	**.000**
Endometrial kalınlık	1.95±1.06	2.82±1.00	**.000**
FSH, folikül stimülan hormon; LH, luteinizan hormon; E2, östradiol; PI, pulsatilite indeksi; RI, rezistans indeksi. Bulgular ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.			

Tablo 3. Tedavi öncesi ve altıncı ay hormon profilleri,uterin arter Doppler ve endometrial kalınlık değerleri

	Tedavi öncesi (ort ± SD)	Tedavinin 6.ayı (ort ± SD)	p
FSH (IU/ml)	42.58±20.62	33.26±16.48	**.000**
LH (IU/ml)	37.17±15.03	32.74±13.21	**.000**
E2 (pg/ml)	17.71±17.79	33.91±17.81	**.000**
PI	1.81±0.63	1.55±0.50	**.000**
RI	0.79±0.11	0.73±0.11	**.000**
Endometrial kalınlık	1.95±1.06	2.75±1.70	**.003**
FSH, folikül stimülan hormon; LH, luteinizan hormon; E2, östradiol; PI, pulsatilite indeksi; RI, rezistans indeksi. Bulgular ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir			

Tedavinin 3.ve 6.ayı ile tedavi öncesi PI, RI ve endometrial kalınlık değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tedavinin 3.ve 6.ayı karşılaştırıldığında, PI ve RI değerlerindeki azalma istatistiki olarak anlamlı iken ($p<0.05$) endometrial kalınlık açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$)(Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların tedavinin üçüncü ve altıncı ay uterin arter doppler değerleri ve endometrial kalınlık değerleri.

	Tedavi 3.ayı (ort ± SD)	Tedavinin 6.ayı (ort ± SD)	p
FSH (IU/ml)	35.55±16.96	33.26±16.48	**.000**
LH (IU/ml)	35.22±14.87	32.74±13.21	**.000**
E2 (pg/ml)	27.14±18.58	33.91±17.81	**.000**
PI	1.63±0.55	1.55±0.50	**.014**
RI	0.75±0.11	0.73±0.l 1	**.000**
Endometrial kalınlık	2.82±1.00	2.75±1.70	.0746
Bulgular ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir			

Olguların endometrial biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi 20 olguda, tedavi sonrasında ise 13 olguda pipelle alınan materyal patoloji laboratuvarı tarafından yetersiz olarak kabul edildi. Yetersiz materyal ve atrofik endometrium olarak rapor edilen olguların tamamında endometrial kalınlık ≤ 5mm iken, proliferatif endometrium olarak rapor edilen olguların endometrial kalınlıkları > 5 mm idi (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların endometrial biyopsi sonuçları

	Tedavi öncesi	Tedavinin 6. ayı	P
Yetersiz materyal	20 (50)	13 (32.5)	0.1
Atrofik	20 (50)	24 (60)	0.3
Proliferatif	-	3 (7.5)	0.08
Bulgular n (%) olarak verilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak gösterilmiştir.			

Tartışma

Bu çalışmada postmenopozal östrojen eksikliğine bağlı vajinal şikâyetler nedeni ile başvuran 40 olgu çalışma kapsamına alınarak vajinalöstrojen uygulamasının vajinal semptomlar, endometrial morfoloji ve uterin arter Doppler üzerine etkileri araştırıldı. Endometriumun HRT öncesi ve sonrası transvajinal ultrasonografi kullanılarak değerlendirilmesi sıklıkla kullanılan bir uygulamadır. Birçok çalışma, endometriyal kanser için ilk tarama yöntemi olarak transvajinal ultrasonografinin kullanımını doğrulamıştır (6, 7). Endometrial patolojilerin biyopsi ile değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında daha az imvaziv ve düşük maliyetli olması uzun süreli HRT tedavisinde avantaj olarak görülmektedir. Wefa ve ark.ları yaptıkları çalışmada beden kitle indeksi, kan şekeri seviyesi, endometriyal kalınlık ve uterin arter velosimetri indekslerinin, menopoz sonrası kanaması olan kadınlarda endometriyal karsinom tahminini için iyi bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (8). Ancak endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde endometrial kalınlık kesme değerinin ne olması gerektiği tartışma konusudur.

Vajinal kanama ile başvuran menopoz sonrası kadınlar için 5 mm'lik bir endometriyal kalınlık kesme değeri olarak kabul edilse de, bunu doğrulamak için daha fazla çalımaya gereksinim vardır (9). Rioux ve ark.larının 159 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada 25 mg 17β-östradiol vajinal tablet ve 1.25 mg konjuge östrojen vajinal krem ile tedavi rejimleri atrofik vajinit semptomlarını hafifletmede eşdeğer bulundu. Anılan çalışmada vajinal tabletler, kayda değer sistemik östradiol artışları veya östrojenik yan etkiler olmaksızın lokal bir etki göstermiştir. Adı geçen çalışmada vajinal tablet tedavisi, vajinal krem tedavisine kıyasla daha fazla hasta kabulü ve daha düşük yoksunluk oranları ile sonuçlanmıştır(10).Mevcut çalışmada tedaviden 3 saat sonraki E2 değerleri de anlamlı olarak artış saptanmıştır. Mevcut çalışmaya katılan tüm hastaların östrojen eksikliğine bağlı vajinal şikayetlerinde tedavinin 6. ayında belirgin iyileşme sağlandı. Hastaların vajinal uygulamaya uyumlarında problem izlenmedi. Mevcut çalışmamızda tedavinin üçüncü ayında endometrial kalınlığın tedavinin altıncı ayına kıyasla daha fazla olması başlangıçta uygulanan östrojenin , östrojen reseptörleri üzerinden taşiflaktik etki ile uterin kan akımı ve endometrial kalınlığı daha fazla arttırması ile açıklanabilir. Ekzojen östrojen tedavisinin uterin arter üzerindeki kısa dönem etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur. Çok eskiden beri östrojenin endometrial doku üzerinde hiperemik etkileri olduğu bilinmektedir (11). 1980 li yılların başlarında, uterin kan akımı üzerine östrojen etkisinin esas olarak uterin vasküler direnci düşürerek gerçekleştirdiğini gösteren bir çalışma yapılmıştır(12).Hurtado ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, 28 gün boyunca 0.625 mg östrojen uygulamasının, postmenopozal kadınlarda nitrik oksit aracılığıyla brakiyal arterin genişlemesinde etkili olduğunu bulmuşlardır (13).Cicinelli ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada postmenopozal kadınlarda vajinal 17 B- östradiol uygulama sonrası uterin arter Dopplerde, pulsatilite ve rezistans indeklerinde düşüş izlenmiştir (14). Mevcut çalışmada da olguların uterin arter Doppler değerleri incelendiğinde tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrası değerler istatistiki olarak farklı bulundu. Bu da östrojenin damarlarda rezistansı düşürüp, damar tonüsünü azaltıcı etkisine bağlandı.Vaginal yoldan 25 mcg 17 β-östradiol verilen olguların transvaginal ultrasonografı ile endometrial kalınlıkları ölçülerek takip edilebilecegini, bu olgularda uterin arter PI değerinin düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca bu nedenle endometrial kalınlığın artabileceği, endometrial biyopsi sonucu ile endometrial kalınlığın korele olup semptomları düzeltmede başarılı olduğu tespit edildi. Literatürde tek başına 17B östradiol tablet verilen ve uterin arter Doppler USG ile takip edilen çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Hasta sayının az olması ve tek merkezli olması çalışmanın limitasyonudur.Bu çalışmada atrofik vajinite bağlı şikâyetler nedeni ile veya herhangi bir nedenle sistemik hormon replasman tedavisi verilemeyen (sistemik hastalık, kanser korkusu) olgularda vajinal 25 mcg 17β- östradiol uygulamasıyla semptomlarda düzeltme sağlandığı görülmüştür. Ayrıca transvajnal ultrasonografi ve Doppler inceleme ile endometriumun güzenli bir şekilde takip edildiği ve biyopsi sonuçlarının ultrasonografiyi destekler nitelikte olduğu tespit edildi.

Kaynaklar

1.Soares CN. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. Med Clin North Am. 2019;103(4):651-67.
2.Polo-Kantola P, Rantala MJ. Menopause, a curse or an opportunity? An evolutionary biological view. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(6):687-8.
3.Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. J Midlife Health. 2019;10(1):6-13.
4.Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. Maturitas. 2019;123:78-81.
5.Katon JG, Zephyrin L, Meoli A, Hulugalle A, Bosch J, Callegari L, et al. Reproductive Health of Women Veterans: A Systematic Review of the Literature from 2008 to 2017. Semin Reprod Med. 2018;36(6):315-22.
6.Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(2):70-5.
7.Tsuda H, Nakamura H, Inoue T, Kawamura N, Adachi K, Bandera CA. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. Gynecol Obstet Invest. 2005;60(4):218-23.
8.Wafa YA, Abd Alfattah AT, Korany MS. The Prognostic Value of BMI, Serum Glucose, Endometrial Echo Pattern and Uterine Artery Doppler Velocimetry as a Predictor for Endometrial Pathology in Women with Postmenopausal Bleeding (Prospective Observational Study). Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;10(1):13-24.
9.Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(1):160-7.
10.Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17β-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. Menopause. 2018;25(11):1208-13.
11.Markee JE. Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. Contrib Embryol Carnegie Inst Wash. 1940;28:219-308.
12.ROSENFELD CR, JACKSON GM. Induction and inhibition of uterine vasodilation by catechol estrogen in oophorectomized, nonpregnant ewes. Endocrinology. 1982;110(4):1333-9.
13.Hurtado R, Celani M, Geber S. Effect of short-term estrogen therapy on endothelial function: a double-blinded, randomized, controlled trial. Climacteric. 2016;19(5):448-51.
14.Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler D, Matteo M, Morgese S, Galantino P, et al. Placement of the vaginal 17β-estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17β-estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):55-8.

KAYNAKLAR

1. Buy JN, Ghossain MA, Sciot C ve ark. Epithelialtumors of theovary: CT findingsandcorrelationwith US. Radiology. 1991 Mar;178(3):811-8.
2. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovariantumorswithemphasis on differentialdiagnosis. Radiographics. 2002 Nov-Dec;22(6):1305-25.
3. Nougaret S, Lakhman Y, Molinari N ve ark. CT Features of OvarianTumors: DefiningKeyDifferencesBetweenSerousBorderlineTumorsandLow-Grade SerousCarcinomas. AJR Am J Roentgenol. 2018 Apr;210(4):918-926.
4. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P, Cancer O. OvarianCancer, theRevised FIGO StagingSystem, andthe Role of Imaging. AJR Am J Roentgenol 2016; 206: 1351–60.
5. Rieber A, Nussle K, Stohr I ve ark. Preoperativediagnosis of ovariantumorswith MR imaging: comparisonwithtransvaginalsonography, positronemissiontomography, andhistologicfindings. AJR Am J Roentgenol 2001; 177: 123–9.
6. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelialovariantumors. RadioGraphics 1999; 19: S85–S102.
7. Pretorius ES, Outwater EK, Hunt JL, Siegelman ES. Magneticresonanceimaging of theovary. Top MagnResonImaging 2001; 12:131–146.
8. Alobaid A, Memon A, Alobaid S, Aldakhil L. Laparoscopicmanagement of hugeovariancysts. ObstetGynecolInt. 2013;2013:380854.
9. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imagingevaluation of ovarianmasses.Radiographics. 2000 Sep-Oct;20(5):1445-70.
10. Virgilio BA, De Blasis I, Sladkevicius P ve ark. Imaging in gynecologicaldisease (16): clinicalandultrasoundcharacteristics of serouscystadenofibromas in adnexa. UltrasoundObstetGynecol. 2019 Dec;54(6):823-830.
11. Bent CL, Sahdev A, Rockall AG, Singh N, Sohaib SA, Reznek RH. MRI appearances of borderlineovariantumours. Clin Radiol. 2009 Apr;64(4):430-8.
12. Morgan RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD ve ark. OvarianCancer, Version 1.2016, NCCN ClinicalPracticeGuidelines in Oncology. J NatlComprCancNetw. 2016 Sep;14(9):1134-63.
13. Nakai G, Yamada T, Yamamoto K, Hirose Y, Ohmichi M, Narumi Y. MRI appearance of ovarianserousborderlinetumors of themicropapillarytypecomparedtothat of typicalovarianserousborderlinetumors: radiologic-pathologiccorrelation. J OvarianRes. 2018 Jan 10;11(1):7.
14. Naqvi J, Nagaraju E, Ahmad S. MRI appearances of pureepithelialpapillaryserousborderlineovariantumours. Clin Radiol. 2015 Apr;70(4):424-32.
15. Outwater EK, Huang AB, Dunton CJ ve ark. Papillaryprojections in ovarianneoplasms: appearance on MRI. J MagnResonImaging 1997;7:689e95.
16. GezaAcs. SerousandMucinousBorderline (LowMalignantPotential) Tumors of theOvary, *PathologyPatternsReviews*, Volume 123, Issue suppl_1, 1 June 2005, Pages S13–S57.
17. Burkholz KJ, Wood BP, Zuppan C. Best casesfromthe AFIP: borderlinepapillaryseroustumor of therightovary. RadioGraphics 2005;25:1689e92.
18. Dobson M, Carrington BM, Radford JA ve ark. The role of computedtomography in themanagement of ovariantumours of borderlinemalignancy. Clin Radiol 1997;52:280e3.
19. deSouza NM, O'Neill R, McIndoe GA, Dina R, Soutter WP. Borderlinetumors of theovary: CT and MRI featuresandtumormarkers in differentiationfromstage I disease. AJR Am J Roentgenol. 2005 Mar;184(3):999-1003.
20. Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF ve ark. MRI appearances of ovarianserousborderlinetumor: pathologicalcorrelation. J MagnResonImaging. 2014 Jul;40(1):151-6.
21. Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I ve ark. MR imagingcomparedwithintraoperativefrozen-sectionexaminationforthediagnosis of adnexaltumours; correlationwith final histology. Eur Radiol 2006;16:2687e99.
22. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Differentiation of epithelialovariancancersubtypesbyuse of imagingandclinicaldata: a detailedanalysis. CancerImaging. 2016 Feb 12;16:3.
23. Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, Kamaya A, Maturen KE. MR Imaging-PathologicCorrelation in OvarianCancer. MagnResonImagingClin N Am. 2017 Aug;25(3):545-562.
24. Kurman RJ, Shih IM. Molecularpathogenesisandextraovarianorigin of epithelialovariancancer–shiftingtheparadigm. Hum Pathol. 2011;42:918–31.
25. Tanaka YO, Okada S, Satoh T ve ark. Ovarianseroussurfacepapillaryborderlinetumors form seaanemone-likemasses. J MagnResonImaging. 2011;33:633–40.