

ORIJİNAL YAZI

Postmenopozal Kanamalı Vakalarda Transvajinal Sonografi, Tanısal Histeroskopi ve Histeroskopi Sonrası Biopsinin Değerlendirilmesi

A. Ender YUMRU, Murat BOZKURT, Özlem ÇAYLAN (CANITEZ)

Taksim Eğitim ve Araştırma Hast. Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Postmenopozal kanama (PMK), yaygınlığı ve malign patolojilerin belirtisi olabilmesi açısından önemlidir. Etiolojinin tespiti için transvajinal sonografi (TVS), tanısal histeroskopi (TH) ve TH sonrası biopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılır. Bu çalışmada sayılan yöntemlerin tanı değerleri araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre TVS'nin sensitivitesi % 78,9, spesifisitesi % 88,6, pozitif prediktif değeri (PPD) % 76,9, negatif prediktif değeri (NPD) % 89,7; TH'nin sensitivitesi % 90,5, spesifisitesi % 96,4, PPD'i % 93,8, NPD'i % 94,3 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre TH, TVS'ye göre daha etkindir. TVS'nin TH ile tamamlanması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Transvajinal sonografi. Histeroskopi. Biopsi. Endometrium. Postmenopozal kanama.

The Efficacy of Transvaginal Sonography, Diagnostic Hysteroscopy and Posthysteroscopic Biopsy in Patients with Postmenopausal Bleeding

ABSTRACT

Postmenopausal bleeding is an important issue in that it is commonly seen and can be the symptom of malign pathologies. For the determination of the etiology, there are few modalities including the transvaginal sonography (TVS), diagnostic hysteroscopy (DH) or biopsy after DH. In this study, the value of these methods are investigated. Results for TVS were found as the sensitivity 78,9 %, specificity 88,6 %, positive predictive value (PPV) 76,9 %, negative predictive value (NPV) 89,7 %; and for DH, the sensitivity 90,5 %, specificity 96,4 %, PPV 93,8 %, NPV 94,3 %. These results suggested that DH is a more efficient method than TVS. We conclude that each TVS should be completed by DH.

Key Words: Transvaginal Sonography. Hysteroscopy. Biopsy. Endometrium. Postmenopausal bleeding.

Postmenopozal kanama (PMK), tüm postmenopozal kadınlar ele alındığında, her yıl bu kadınların % 0,5-1'ini etkileyen bir patolojik tablodur¹. Poliklinik başvurularının % 5'ini oluşturan PMK, endometrium kanserinin ilk belirtisi olabileceğinden önemlidir^{2,3}. Bu bulguyla başvuran hastaların % 75'inden fazlasında bir patoloji söz konusudur⁴. Hormon replasman tedavisi kullanımının artmasıyla da PMK şikayeti ile başvuranların sayısında artış olmuştur³.

PMK'in etiyolojik tanısı için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler; transvajinal sonografi (TVS), dilatasyon küretaj (DC), pipelle örnekleme,

tanısal histeroskopi (TH), histeroskopik biopsi ve histopatolojik inceleme olarak sayılabilir. Tanı için kullanılması gereken ilk metod ve bundan sonraki algoritmanın belirlenmesi, hem kesin tanıyı en etkin ve kısa yoldan yapabilmek, hem de iş gücünü verimli kullanmak ve maliyeti düşük tutmak için önemlidir. Böyle bir yöntemi belirleyebilmek için de çeşitli tedavi modalitelerinin etkinliğinin iyi saptanması gerekir.

Bu çalışmada postmenopozal kanamalı (PMK) olgularda etiyolojinin tespiti için kullanılan TVS, TH ve TH sonrası alınan biopsi yöntemlerinin tanı değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 25.03.2004
Kabul Tarihi: 31.08.2004

Dr. A. Ender YUMRU
Taksim Eğitim ve Araştırma Hast.
Kadın Hast. ve Doğum Kliniği
Taksim/İstanbul
Tel: 0 212 2524300/1202
e-mail: hypnos@tnn.net

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 20 Ocak 1996 - 20 Aralık 2003 tarihleri arasında İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran kadınlar arasından, PMK teşhisi konanlar alınmıştır. Hastalar

detaylı olarak muayene edilip vajinal, servikal ve diğer endometrium dışı sebepler ekarte edilmiştir. Bu kadınlardan 1 yıldan fazladır adet görmeyen veya FSH >30mIU/ml olan veya overleri cerrahi olarak alınmış (24 hasta), toplam 298 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Overleri cerrahi olarak alınmış (sadece bilateral salpingoofektomi yapılmış) 24 hastanın 11 tanesi bilateral tuba ovaryan abse, 13 tanesi endometrioma nedenleriyle opere edilmişlerdi. Çalışmaya alınan 298 hastanın hepsi hormon replasman tedavisi uygulanmayan olgulardı. Çalışmaya alınan 298 hastanın yaş aralığı 41-69, yaş ortalamaları 58.39 ± 9.6 yıldır.

Hastalara TVS'yi takiben TH uygulanmış ve sonrasında endometrial biopsi (dilatasyon küretaj - D&C) yapılmıştır. TH bulgularının sınıflaması yapılırken Loffler F.D.⁵, histopatolojik tanımlama yapılırken Kurman R.J.'nin tanımlamaları esas alınmıştır^{6,7,8}. TH bulguları; normal endometrium (proliferatif / sekretuar faz), atrofik endometrium, fokal anormal endometrium (polip, myom, mukoid kitle, Asherman, endometrial kanser), diffüz endometrium hiperplazisi (kalınlaşma) (benign / şüpheli) olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik inceleme sonuçları atrofik, benign patoloji, atipik hiperplazi, endometrial kanser olarak bildirilmiştir. Histeroskopi eşliğinde yapılan biopsi sonuçları "altın standart" olarak ele alınıp, TVS ve TH sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

TVS, Schimadzu (Japan) SDU-350A 7.5 Mhz endovajinal transducer kullanılarak realtime tarama ile yapıp, intramural ya da submukozal lezyon olup olmadığı belirlenmiş ve çift duvar endometrium kalınlığı ölçülmüştür. Sıvı ekosü mevcutsa, toplam kalınlıktan çıkarılmıştır.

TH öncesi her hastaya 30 dakika önce 600 mg ibuprofen tablet verilmiştir. Paraservikal blok 5-10 ml % 1 lidokain ile yapılmıştır. Eğer dilatasyon gerekiyorsa Hegar bujileri kullanılmıştır. İşlem Karl Storz 5mm rijit histeroskopi, düşük akımlı, yüksek basınçlı karbondioksit insuflasyonu ile yapılmıştır. Eğer endoservikal kanal, tüm kavite ve her iki tubal ostium izlendiyse işlem yeterli sayılmıştır.

Çalışmaya alınan ve yukarıda sayılan kriterlere uyan 298 hastadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi bu hastalara uygulanan yöntemler için histopatoloji sonuçlarına göre sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve kappa skorları hesaplanmıştır. Değerlendirme % 95 Confidence İnterval (CI) (güven aralığı) ile yapılmıştır. Yaş ortalaması aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular ve Sonuçlar

Postmenopozal kanama (PMK) teşhisi konan ve TVS, TH ve biopsi uygulanan 298 hastanın yaş aralığı 41-69, yaş ortalaması 58.39 ± 9.6 idi.

Çalışmaya alınan 298 vakadan TVS ile 166 vakada (% 55.7) endometrium fokal / difüz kalınlaşmış olarak saptanırken, 132 vakada (% 44.3) çift duvar kalınlığı 5 mm'nin altında bulundu (Tablo I).

Tablo I- Çalışmaya Alınan 298 Vakanın Transvaginal Sonografi (TVS) Sonuçları

Transvaginal sonografi (TVS) Sonuçları	n	%
Fokal / difüz kalınlaşma	166	% 55.7
Atrofik (çift duvar kalınlığı < 5 mm)	132	% 44.3
Toplam	298	

Çalışmaya alınan 298 vakadan TH ile vakaların 113 (% 37.91)'ünde atrofik endometrium, 118 (% 39.64)'inde fokal anormal endometrium (polip, myom, mukoid kitle, Asherman, endometrial kanser), 41 (% 13.75)'inde difüz endometrial kalınlaşma, 26 (% 7.43)'sında normal endometrium saptandı (Tablo II). TH de normal olarak değerlendirilen 26 olgunun 23'ü histopatolojik olarak da normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer 2 olgu atrofik endometrium, 1 olgu ise difüz endometrial hiperplazi olarak saptanmıştır.

Tablo II- Çalışmaya Alınan 298 Vakanın Tanısal Histeroskopi (TH) Sonuçları

Tanısal histeroskopi (TH) sonuçları	n	%
Atrofik endometrium	113	% 37.9
Difüz endometrial hiperplazi	41	% 13.75
Fokal anormal endometrium (endometrial kanser, polip, myom, vb.)	118	% 39.64
Normal	26	% 7.43
Toplam	298	

Çalışmaya alınan 298 vakaya yapılan biopsi sonrası histopatolojik inceleme sonuçları; atrofik 113 (% 37.9), difüz EH 38 (% 12.8), fokal anormal endometrium 124 (%41.6) [(kanser 33 (% 11), polip 48 (% 16.1), myom 43 (% 14.4)], normal 23 (% 7.7) olarak bulundu (Tablo III).

TVS'de kalınlaşmış olarak değerlendirilen 166 vakanın 35 (% 21)'i, histopatolojik değerlendirmede atrofik endometrium olarak saptanırken, atrofik olduğu düşünülen 132 vakanın 15 (% 11.36)'inde histopatolojik değerlendirme farklı sonuçlandı. Bunların 4 (% 3.03)'ünde endometrial (adeno ca), 5 (% 3.78)'inde endometrial hiperplazi ve 6 (% 4.35)'sında fokal patoloji (polip, myom) tespit edildi. Atrofik (5 mm'den ince) endometriumlu kadınlarda kanserlerin % 12.12'si gözlemlendi.

Postmenopozal Kanamada Sonografi, Histeroskopi ve Biopsi

Tablo III- Çalışmaya Alınan 298 Vakanın Endometrial Biopsi Histopatoloji Sonuçları

Histopatolojik sonuç	n	%
Atrofik endometrium	113	% 37.9
Diffüz endometrial hiperplazi	38	% 12.8
Fokal anormal endometrium (endometrial kanser, polip, myom)	124	% 41.6
Normal	23	% 7.7
Toplam	298	

Bu bilgiler ışığında biopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi esas alınarak TVS'nin sensitivitesi % 78.9, spesifitesi % 88.6, pozitif prediktif değeri (PPD) % 76.9, negatif prediktif değeri (NPD) % 89.7 bulunmuştur (Tablo IV). TVS sonuçları, histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldığında doğruluk değeri 0.66 (% 95 CI: 0.63-0.92) olarak elde edilmektedir. Kappa skoru doğruluk oranı 0.474 ile orta seviyede görülmektedir ($p < 0.05$).

Tablo IV- Histopatolojik Sonuçlara Göre, Transvajinal Sonografi (TVS) ve Tanısal Histeroskopi (TH)'nin Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif Değer (PPV), Negatif Prediktif Değer (NPV) Sonuçları

	TVS	TH
Sensitivite (Duyarlılık)	% 78.9	% 90.5
Spesifite (Özgüllük)	% 88.6	% 96.4
PPD (Pozitif öngörü)	% 76.9	% 93.8
NPD (Negatif öngörü)	% 89.7	% 94.3

Kappa katsayısı: TVS : 0.474 ($p < 0.05$)
TH : 0.786 ($p < 0.01$)

TH ile histopatolojik sonuçların dökümü ve karşılaştırılması Tablo V'de verilmiştir. TH ile atrofik endometrium bulunan 113 vakanın histopatolojik inceleme ile 106'sında (% 93.8) atrofik endometrium saptanırken, 4 vakada diffüz endometrial hiperplazi (diffüz EH), 3 vakada ise fokal EH saptanmıştı (Tablo V). TH ile diffüz endometrial hiperplazi (kalınlaşma) saptanan 41 vakanın histopatolojik inceleme ile 33'ünde diffüz EH saptanırken, 5 vakada atrofik endometrium, 3 vakada fokal EH saptanmıştı (Tablo V).

TH'de atrofik bulunan 113 vakanın 7 (% 6.19)'sinde, diffüz endometrial hiperplazi (kalınlaşma) saptanan 41 vakanın 8 (% 19.51)'inde ve normal olduğu düşünülen 26 vakanın 3 (% 11.53)'ünde TH'den farklı histopatolojik sonuçlar elde edilmiştir (Tablo V).

TH'de atrofik bulunanlardan 2'si, diffüz EH bulunanlardan da 2'si kanser olarak bulundu. Fokal EH bulunanlardan 29'u kanser olarak bulundu.

Tablo V- Tanısal Histeroskopi (TH) İle Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırması (koyu renkli kutular TH ve histopatoloji ile aynı sonuçların elde edildiği vaka sayısını göstermektedir).

Tanısal histeroskopi sonuçları	Histopatoloji sonuçları			
	Atrofik (113)	Diffüz EH* (38)	Fokal anormal endometrium** (124)	Normal (23)
Atrofik (113)	106	4	3	0
Diffüz EH (41)	5	33	3	0
Fokal anormal endometrium *** (118)	0	0	118	0
Normal (26)	2	1	0	23

* : EH: Endometrial hiperplazi

** : (endometrial kanser, polip, myom)

TH'de atrofik bulunanlardan 2'si, diffüz EH bulunanlardan da 2'si, fokal EH bulunanlardan 29'u kanser olarak bulundu.

*** Fokal anormal endometrium (endometrial kanser, polip, myom)

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde TH'nin sensitivitesi % 90.5, spesifitesi % 96.4, PPD'i % 93.8 ve NPD'i % 94.3 bulunmuştur (Tablo IV). TH'nin intrakaviter lezyonları tespitinde TVS' den üstün olduğu saptandı. TH sonuçları, histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldığında doğruluk değeri 0.78 (% 95 CI: 0.63-0.92) olarak elde edildi ve kappa skoru doğruluk oranı 0.786 ile iyi seviyede bulundu ($p < 0.01$). TVS ve TH kombine edildiğinde NPD'i % 100 ve PPD'i % 68.4 olarak saptandı.

Tartışma

PMK endometrium kanserinin ilk belirtilerindedir. Kanser erken evrede yakalanması, yaşam süresini belirgin olarak etkilemektedir. PMK'lı hastalarda kanser görülme sıklığı % 10 (% 5-15)'dur^{9,10,11,12}. Bunun dışında PMK'da % 56-80 arasında değişen oranlarda benign patolojilere rastlanmaktadır^{9,13}. Holst ve ark.'nın çalışmasında histopatolojik sonuçlara göre % 45 endometrial atrofi, % 10 proliferatif değişiklikler, % 10 submükoz myom, % 10 polip, % 15 hiperplazi, % 10 kanser bulunmuştur⁹. Bizim çalışmamızda da yaklaşık olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Burada önemli olan, patolojilerin dağılımından çok, teşhiste kesin sonuca hızlı olarak ulaşabilmek, bunu yaparken de maliyet ve zaman açısından tasarruf sağlamaktır. TVS'nin, endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilen, noninvazif bir yöntem olması yanında, myometrium, tuba ve

overler hakkında da değerlendirme imkanı sağlaması açısından ilk başvurulacak yöntem olabileceği düşünülmektedir. Bunun asıl amacı, TH ve örneklemeye gidecek hasta sayısını azaltmaktır. Yapılan çalışmalarda, postmenopozal kadınlardaki endometrium kalınlığı ile histopatolojik teşhis oranı arasında bağlantı bulunmuştur^{14,15}. 5-10 mm'de kanser oranı % 6,6; 11-15 mm'de % 31; 16-20 mm'de % 48'dir¹⁶. Endometrium değerlendirmesinde çift duvar kalınlığının 4, 5 veya 6 mm alınması konusunda farklı görüşler vardır^{17,18,19,20,21}. 5 mm'den ince endometriumda büyük olasılıkla önemli patoloji saptanmayacağı, çoğunun atrofik olacağı belirtilmektedir²¹. Taber ve ark. ise semptomatik postmenopozal kadınlarda endometriumun ince olmasının, diagnostik test ihtiyacını ortadan kaldırmadığını, tüm endometrium kanseri vakalarının % 4'ünün bu hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir²². Bizim çalışmamızda 5 mm'den ince endometriumlu kadınlarda kanserlerin % 12.12'ü gözlemlendi. Semptomatik 4 mm endometrium kalınlığında kanser oranı % 0,5-0,8^{13,16,23} arasında, 5 mm'de ise % 18,7¹³ olarak verilmiştir. Karlson ve ark.'nın 4 mm cut-off değerli çalışmasında 1168 PMK'lı kadında hiç kansere rastlanılmamış, eğer bu değer cut-off olarak kullanılırsa biopsilerin % 46'sının gereksiz olacağı bildirilmiştir¹¹. Çift duvar kalınlığının ≤ 4 mm olduğunda TVS ve TH'nin sensitivite ve spesifitesinin eşit olduğunu bildiren sonuçlar da mevcuttur^{12,13}. Endometrium kalınlığı göz önünde tutulmadan TH yaptığımız çalışmamızda, TVS'nin sensitivitesi (% 78,9) ve PPD'i (% 76,9), TH ile karşılaştırıldığında (sırasıyla % 90,5 ve % 94,3) düşük bulunmuştur.

Sousa R ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada endometrial patolojilerin tespitinde tek başına TVS'nin sensitivitesi % 77,8, spesifitesi % 93,3, PPD'i % 63,6, NPĐ'i % 96,6; tek başına TH ile sensitivite % 88,9, spesifite % 98,3, PPD % 88,9, NPĐ % 98,3; her iki yöntem birleştirilince sensitivite % 100, spesifite % 91,7, PPD % 64,3, NPĐ % 100 bulunmuştur²⁴. Bizim çalışmamızda TVS sensitivitesi % 78,9, spesifitesi % 88,6, PPD % 76,9, NPĐ % 89,7 olarak bulunmuştur. TVS ve TH kombine edildiğinde NPĐ'i % 100 ve PPD'i % 68,4 olarak gözledik.

Towbin NA ve ark.'nın çalışmasında ve bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere, TH özellikle intrakaviter lezyonları tespitinde TVS'den üstündür⁴. Geçmişte yapılan çalışmalarda TVS'nin tarama amaçlı kullanılması fakat TH ve ardından örneklemenin teşhisi kesinleştirmek için yapılması gerektiği şeklindedir²⁵. TVS'de % 52 kalın ölçüm ve % 3 de ölçülemeyen endometrium eklenince, zaten % 55 hastaya ileri tetkik gereklidir^{11,21,26,27,28,29}. TVS'nin etkinliği sonohisterografi ile artırılabilir, TH'nin intrakaviter lezyonları teşhiste gerekli olduğuna inanılmaktadır⁴.

Hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda atrofik endometrium normal bir bulgudur^{9,30}. Literatürde verilere benzer şekilde, çalışmamızda da TH ile HRT almayan vakaların

% 37,91'inde atrofik endometrium saptandı²⁴. Fakat bu tanıyı alan 113 vakanın 2'sinde (% 1,76) histopatolojik sonuç endometrium kanseri olarak saptandı. Agostini ve ark. da bu oranı % 1,23 olarak vermişler ve TH'nin endometrium kanseri teşhisinde tek başına yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır³¹. Bizde çalışmamızda Agostini ve ark. çalışmasına benzer sonuçlar elde ettik.

Histeroskopi yapılmadan körleme endometrial örneklemeye işlemlerinin % 60'ında, endometriumun yarısından azı kürete edilmektedir^{13,32}. Yanlış negatiflik oranı da bu sebepten dolayı yüksektir. İster probe küretaj, isterse Vabra, Pipelle gibi yöntemler olsun % 6'ya varan yanlış negatiflik varken, TH'de ise bu oran % 3'tür^{1,32,33}. Bizde TH işlemini takiben aynı anda dilatasyon küretaj yöntemi ile endometrial örneklemeye yaptık. Referans gösterilen çalışmalarda "altın standart" alınan histeroskopi eşliğinde biopsinin operasyon materyali ile yapılan diğer çalışmalardaki sensitivitesi % 97-98, spesifitesi % 93-100'dür^{34,35}. Buna rağmen eldeki en iyi teşhis yöntemi olarak görülmektedir¹⁰.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler literatürde elde edilenlerle uyum göstermesine rağmen, bir takım eksik yönleri bulunmaktadır; verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu sebeple ayırıcı tanıda spesifik değil, global bir teşhis istatistik değerlendirmesine gidilmesi sonucu doğmuştur. Ayrıca çeşitli diagnostik modalitelerin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi daha ayrıntılı yapılabilir. Algoritmanın daha sağlıklı yapılabilmesi için prospektif planlanan, teşhisi koymayı her basamakta amaçlayan ve "altın standart" olarak operasyon materyalini kullanan bir çalışma yürütülmesinin uygun olduğu sonucuna varılarak çalışmanın devamı bu şekilde sürdürülmektedir.

Kaynaklar

1. MacKenzie IZ, Bibby JG. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet* 1978;2:566.
2. Nasri M, Coast G. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:1333-38.
3. Kazadi-Buanga J, Jurado-Chacon M. Etiologic study of 275 cases of endo-uterine hemorrhage by uterine curettage. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994;89:129-33.
4. Towbin NA, Guiazda IM, March IM. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6):1678-82.
5. Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D & C for abnormal uterine bleeding. The value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989; 73:16-20.
6. Mutter LG, Frerency A. Anatomy and Histology of the Uterine Corpus. In: Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th edition. New York :Springer: 2002. Chapter 9, p: 383- 419.
7. Sherman M. E.; Mazur M.T.; Kurman RJ. Benign Diseases of the Endometrium. In: Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology*

Postmenopozal Kanamada Sonografi, Histeroskopi ve Biopsi

- of the Female Genital Tract. 5th edition. New York :Spinger: 2002. Chapter 10, p: 421-466.
8. Ronnet BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th edition. New York :Spinger: 2002. Chapter 11, p:467-500.
 9. Holst J, Koskela O, von Schoultz B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynaecol* 1983;72:274-7.
 10. Cooper JM, Erikson MC. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(2):235-44.
 11. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Kiserud T, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding, a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.
 12. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding: an Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:315-21.
 13. Gull B, Carlsson S, Ylostalo P. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3): 509-15.
 14. Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entmann SS, James AE Jr. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathological correlation. *J Ultrasound Med* 1986; 5:445-52.
 15. Granberg S, Friberg LG, Norstrom A, Wikland M. Endovaginal ultrasound scanning of women with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1988;7:283.
 16. Weber AM, Beemson JI, Bradley LD. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):924-9.
 17. Osmers R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990;335:1569-71.
 18. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:195-9.
 19. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:119-23.
 20. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. The role of vaginal scan measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:470-5.
 21. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
 22. Taber F. Transvaginal ultrasonography in PMW. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 122:44-50.
 23. Gebauer. Reply: Role of hysteroscopy in the detection and extraction of endometrial polyps: Results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186; 1104.
 24. Sousa R, Silvestre M, Sousa LME, Falcao F, Dias I, et al. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 856-62.
 25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hysteroscopy. Washington (DC): The College; 1994. Technical Bulletin No: 191.
 26. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, et al: Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413-416.
 27. Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, et al: Transvaginal hysterosonography: Comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1995;14:887-893.
 28. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN: Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;81:968-975.
 29. Taipale P, Tarjanne H, Heinonen UM: The diagnostic value of transvaginal sonography in the diagnosis of endometrial malignancy in women with peri and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:819-823.
 30. Fay TN, Khanem H, Hosking H. Out-patient hysteroscopy in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric* 1999; 2(4): 263-7.
 31. Agostini A, Robin FJ. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 766-8.
 32. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:537-41.
 33. Gimplerson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
 34. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38-42.
 35. Van den Bosch T, Vandendal A, Wranz PA, et al. Endopap vs Pipelle sampling in the diagnosis of postmenopausal endometrial disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:91-94.