

Servikovajinal Pap-Smear Test Sonucu Atrofi Olan Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Features of Patients with Atrophic Cervicovaginal Pap-Smear Results

Anıl TURHAN ÇAKIR 

Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Anıl Turhan Çakır 0000-0001-7976-4123

Bu makaleye yapılacak atf: Çakır Turhan A. Servikovajinal Pap-Smear Test Sonucu Atrofi Olan Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2021;5(2):132-136.

Sorumlu Yazar

Anıl Turhan Çakır

E-posta

dranilturhan@hotmail.com

Geliş Tarihi

10.07.2020

Revizyon Tarihi

08.03.2021

Kabul Tarihi

09.03.2021

ÖZ

Amaç: Servikste prekanseröz değişiklikleri saptamak için kullanılan Pap-smear testi hormonal durum hakkında da bilgi verebilir. Vajinal atrofi kadınlarda birçok şikâyete sebep olarak yaşam kalitesini etkileyebilir. Çalışmada Pap-smear testinde atrofi saptanan hasta grubunda yaş, semptom, menopoz durumu ve ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ilişkisini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Pap-smear testi yapıp sonucunda atrofi saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, semptom, menopoz durumu ve ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlıkları dosyalardan taranarak elde edildi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 408 hastanın 86'sında (%21,1) semptom görüldü. En sık görülen semptomun disüri ve üriner inkontinans olduğu saptandı. Semptomları olanların yaş ortalaması 55,8±10,9 iken, semptomları olmayanların yaş ortalaması 53,2±9,9 idi ve aralarında anlamlı fark vardı (p=0.038). Menopozda olan hastaların 70'inde (%23,7) semptom görülürken, menopozda olmayan hastaların 16'sında (%14,2) semptom görüldü. Menopozda olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde semptomların daha fazla olduğu görüldü (p=0.041). Postmenopozal dönemde olan hastalarda ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması, semptomu olmayanlarda 4,74±3,64 iken semptomu olan hastalarda 3,54±1,17 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p <0.001).

Sonuç: Pap-smearde saptanan atrofi durumunda, özellikle postmenopozal dönemde ve ileri yaşta, hasta şikâyet belirtme dâhi hayat kalitesini etkileyen vulvovajinal atrofi semptomları açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca ultrasonografide endometrial kalınlığı daha ince saptanan postmenopozal hasta grubunda bu semptomlar açısından daha da dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Pap-smear, Atrofi, Endometrial kalınlık

ABSTRACT

Aim: The Pap-smear test used to detect precancerous changes in the cervix, can also provide information about the hormonal status. Vaginal atrophy can affect the quality of life by causing many complaints in women. In the study, it was aimed to investigate the relationship between age, symptom, menopausal status and endometrial thickness measured by ultrasonography in the patient group with atrophy in the Pap-smear test.

Material and Methods: Patients with atrophy as a result of Pap-smear test were selected. Patients' age, symptoms, menopause status and endometrial thicknesses measured by ultrasonography were obtained from the patient files and the relationship between them was analyzed statistically.

Results: Symptoms were seen in 86 (21.1%) of 408 patients. The most common symptom was dysuria, urinary incontinence. The mean age of patients with symptoms was 55.8 ± 10.9, while the mean age



of patients without symptoms was 53.2 ± 9.9 , and there was a significant difference between them ($p = 0.038$). Symptoms were seen in 70 (23.7%) of postmenopausal women, and 16 (14.2%) of premenopausal women. Postmenopausal women had statistically significant more symptoms compared to premenopausal women ($p = 0.041$). In postmenopausal women, the mean endometrial thickness measured by ultrasonography was 4.74 ± 3.64 in patients without symptoms, while it was 3.54 ± 1.17 in patients with symptoms. There was a statistically significant difference between them ($p < 0.001$).

Conclusion: In the case of atrophy detected in Pap-smear test, especially in the postmenopausal period and in advanced age, the patient should be questioned for vulvovaginal atrophy symptoms that affect the quality of life even if they do not complain. Also, more care should be taken in terms of these symptoms in the postmenopausal patient group whose endometrial thickness is found thinner in ultrasonography.

Keywords: Pap-smear, Atrophy, Endometrial thickness

GİRİŞ

Postmenopozal dönemde overlerden salgılanan hormonların kaybına bağlı olarak hedef organlar dışında cilt, mukoz ve ürogenital sistemde de atrofik değişiklikler meydana gelir (1). Vajinal atrofi, peri ve post menopozal dönemde sık görülen fakat genellikle tanı konulmayan bir durumdur. Vajinal atrofi menopozda östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişir (2). Ayrıca laktasyon sırasında ve meme kanseri nedeni ile östrojen seviyesini düşüren aromataz inhibitörü kullanan hastalarda da görülür (3). Östrojen eksikliği epitel kalınlığında incelmeye, süperfizyel epitelyum hücre kaybına ve vajinal pH'da yükselmeye sebep olur (4,5). Epitel ince, kuru ve inaktif olduğu için aşınma ve enfeksiyon gibi yaralanmalara daha duyarlı olabilir. Bu fizyolojik değişiklikler disparoni, vajinal kuruluk, yanma ve kaşıntı, mukozal kanama, disüri ve üriner inkontinans gibi klinik semptomlara neden olabilir (4,6). Pap-smear testi servikste prekanseröz değişiklikleri saptamak için kullanılan basit, güvenilir ve non-invaziv bir testtir (7). Hormonal durum için Pap-smear testleri, serum hormon seviyeleri gibi daha güvenilir testlerin ortaya çıkmasıyla 20 yıldan fazla bir süre önce klinik olarak gözden düştü. Jinekolojik literatürler gözden geçirildiğinde, klinisyenlerin Pap-smear testlerindeki atrofik vajinit ile atrofik değişiklikleri ayırt ettiğine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Pap-smear testleri, vajinal atrofiden şüphelenilen bir kadının değerlendirilmesinde nadir olarak kullanılır; bu durum, esas olarak fiziksel muayene ve klinik semptomlara dayanan bir değerlendirmedir (5).

Biz çalışmamızda Pap-smear testinde atrofi saptanan hasta grubunda yaş, semptom, menopoz durumu ve ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ilişkisini incelemeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.01.2020 tarih ve 2020-02 sayılı toplantı ile izin alındı. Çalışmamıza Temmuz 2017-Mart 2019 tarihleri arasında Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne çeşitli jinekolojik yakınma veya genel kontrol için gelen, Pap-smear testi yapıp, sonucunda atrofi saptanan

hastalar dâhil edildi. Verilere hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak ulaşıldı. Dosyalardan hastaların yaşları, menopoz durumu, vajinal atrofinin sebep olduğu semptomlar, emzirme durumu, hiperprolaktinemi, aromataz inhibitörü kullanımı ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile ölçülen endometrial kalınlık bilgileri elde edildi.

Smear alma işlemi tek bir kadın-hastalıkları ve doğum uzmanı (ATÇ) tarafından gerçekleştirilmişti. Hastaların işlem öncesi son 72 saat içinde koitus ve vajinal duş yapmamış, herhangi bir vajinal ilaç kullanmamış olmasına ve işlem sırasında adet döneminde olmamasına dikkat edilerek smear alınmıştı. Smear alınırken hastalar jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırılmıştı. Kayganlaştırıcı jel kullanmadan tek kullanımlık plastik spekulumlar vajine yerleştirilmişti. Özel bir plastik smear fırçası ile servikal ostan 360° döndürülerek sürüntü örnekleri alınmıştı. Fırçanın uzun eksenini lamın uzun eksenine paralel tutularak fırçanın her iki yüzü lam üzerine yayılmıştı. Özel bir spreylama 25 cm uzaklıkta olacak şekilde uygulanmıştı. Smearler hastanemiz patoloji uzmanı tarafından Bethesda 2014 derecelendirme sistemiyle değerlendirilmişti.

İstatistiksel analizler Windows SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student t-testi kullanılarak karşılaştırılmış, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması ki-kare testi ve Fisher kesin testlerinden uygun olanı seçilerek kullanıldı. P değerinin < 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

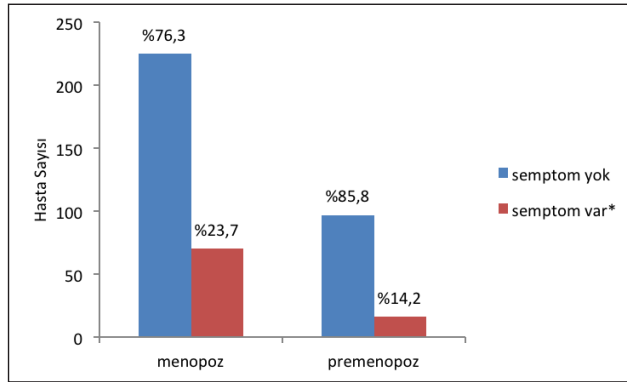
BULGULAR

Çalışmaya kriterleri sağlayan toplam 408 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 10,2$ idi. Hastaların 322'sinin (%78,9) atrofiye bağlı herhangi bir semptomu yokken; 86'sinin (%21,1) vardı. Semptomların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Emzirme durumu, hiperprolaktinemi, aromataz inhibitörü kullanımı gibi vajinal atrofiye sebep olabilen durumlar toplam 16 (%3,9) hastada görüldü. Bunların 14'ünde semptom izlenmezken, ikisinde semptom görüldü.

Hastaların semptom ve yaş ilişkisine bakıldığında semptomları olanların yaş ortalaması $55,8 \pm 10,9$ iken, semptomları olmayanların yaş ortalaması $53,2 \pm 9,9$ idi ve aralarında anlamlı fark vardı ($p=0.038$) (Tablo 2). Menopozda olan hastaların 70'inde (%23,7) semptom görülürken, menopozda olmayan hastaların 16'sında (%14,2) semptom görüldü (Şekil 1). Menopozda olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde semptomlarının daha fazla olduğu görüldü ($p=0.041$).

Postmenopozal dönemde olan hastalarda ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık ortalaması semptomu olmayanlarda $4,74 \pm 3,64$ iken semptomu olan hastalarda $3,54 \pm 1,17$ idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 2).



Şekil 1: Menopoz ve premenopozal dönemde semptom görülme ve görülmeyen hasta sayıları

* $p=0.041$, Ki-kare testi

Tablo 1: Semptomların dağılımı

Semptom	n (%)
Disüri, üriner inkontinans	39 (45,3)
Vajinal kuruluk, yanma	14 (16,3)
Disparoni	2 (2,3)
Kaşıntı	20 (23,3)
Çoklu semptom	11 (12,8)

Tablo 2: Semptomların; yaş ve postmenopozal dönemde EK ile ilişkisi.

	Semptom		p
	Var	Yok	
Yaş			
Ortalama±standart sapma	$55,8 \pm 10,9$	$53,2 \pm 9,9$	0.038 ^a
Medyan (min-maks)	56 (26-81)	53 (24-86)	
Postmenopozal dönemde EK			
Ortalama±standart sapma	$3,54 \pm 1,17$	$4,74 \pm 3,64$	<0.001 ^b
Medyan (min-maks)	3,4 (2-7,2)	4 (2-32)	

EK: Endometrial kalınlık ***min:** Minimum, **maks:** Maksimum

a: Student t-testi **b:** Mann-Whitney U testi

TARTIŞMA

Menopoz sonrası östrojen seviyesindeki azalma, vajinal epitelde yetersiz olgunlaşmaya sebep olarak Pap-smear testinde atrofik patern görülmesine neden olur (8). Postmenopozal dönemde ortaya çıkan östrojen eksikliği ürogenital sistemde atrofiye sebep olarak disparoni, kaşıntı, yanma, kuruluk ve irritabl mesane semptomlarına yol açabilir (4,6). Vajinal atrofi menopoz dönemi dışında doğum sonrası emzirme döneminde de gelişebilir. Ayrıca meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen erken menopoz, selektif östrojen reseptör modülatörleri kullanımı, östrojen seviyesini düşüren aromataz inhibitörü kullanımı ürogenital semptomlara sebep olabilir (3). Artan atrofi ile birlikte glikojen içeriği yüksek olan orta ve yüzeysel epitelyum hücrelerinde azalma olurken parabazal hücre yüzdesinde artış olur. Üreme çağıında 3,5-4,5 olan vajinal pH östrojen eksikliğinde 4,5'un üzerine yükselir (9,10).

Menopoz kliniğine başvuran 285 kadının dâhil edildiği bir çalışmada hastaların %34'ünde ürogenital atrofi saptanmıştır (4). Menopoz döneminde olan 92 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %55,4'ünde Pap-smear testinde atrofik patern saptanmıştır. Yazarlar yüksek oranda atrofi paterninin saptanmasını klinik semptomların çıkmasında seneler önce sitolojik olarak atrofik değişikliklerin çıkmasına bağlamışlardır (8). WHI (Women's Health Initiative) çalışmasına (11) katılan kadınların üçte ikisinde vulvovajinal atrofisinin fiziksel kanıtı varken sadece %10'u semptomatiktir. Bizim de çalışmamızda Pap-smear sonucu atrofi olsa da, atrofisinin sebep olduğu şikâyetlerin görülme oranı %21,1'dir. Bu oranın düşük olması yine klinik semptomlardan önce sitolojik değişikliklerin görülmesi olabilir.

Menopoz ile ilişkili sıcak basması ve terleme gibi semptomların aksine vulvovajinal atrofi zamanla artar ve kötüleşir. Vajinal atrofi hem hekimler hem de hastalar tarafından sıklıkla tanınmamaktadır (12). Yapılan çalışmalarda vulvovajinal atrofisi olan hastalarda %55-83 oranında en sık kuruluk, %42 oranında ilişki sırasında ağrı, üçüncü sıklıkta istemsiz idrar kaçırma, %25-30 oranında ağrı ve kaşınma, %14 oranında yanma semptomları görülmüştür (13,14). İngiltere'den vulvovajinal atrofisi olan 3046 katılımcılı ile yapılan REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) çalışmasında (14) vulvovajinal atrofisi olan hastaların %55'inde kuruluk, %44'ünde disparoni ve %37'sinde irritasyon semptomları saptanmıştır. Katılımcıların %59'u semptomların cinsel ilişkiden zevk almayı, %23'ü genel yaşam keyfini etkilediğini belirtmiştir. Bizim de çalışmamızda en sık %45,3 ile mesane irritasyon bulguları olan disüri ve üriner inkontinans, ikinci en sık %16,3 ile vajinal kuruluk, yanma, bunları takiben sırası ile %2,3 ile disparoni ve %23,3 ile kaşıntı görüldü.

Vulvovajinal atrofiye bağlı semptomlar perimenopoz veya postmenopozal dönemde ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda %67 oranla postmenopozal dönemde, %13 premenopozal dönemde ve %20 son adet siklusundan sonraki ilk bir yıllık dönemde semptomların açığa çıktığı görülmüştür (14). Bizim çalışmamızda da Pap-smearde atrofi saptanan hastalarda, postmenopozal dönemde atrofiye bağlı şikâyetler %23,7 oranında görüldüğü, premenopozal dönemde %14,2 oranında görüldü ve aralarında anlamlı fark saptandı. Ayrıca şikâyetleri olanların yaş ortalamasının, şikâyetleri olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

Postmenopozal dönemde kadınların %10-40'ında vajinal atrofi semptomları görülmesine rağmen ancak dörtte biri tıbbi yardım istemektedir (15). Semptomatik vulvovajinal atrofi prevalansı %50'nin üzerinde olmasına rağmen %63 oranında tedavi edilmeme oranları mevcuttur (16). Online anket ile 55-65 yaş arası 3520 postmenopozal dönemdeki kadın ile yapılan VIVA(Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) çalışmasında (13) katılımcıların %45'i vajinal semptom bildirmiş fakat kadınların sadece %4'ü bu semptomlarını vajinal atrofiye bağlamıştır.

Yapılan çalışmalar bize gösteriyor ki hem hastalar hem de sağlık çalışanları vulvovajinal atrofi hakkında bilgi eksikliğine sahiptir. Hastalar bu belirtilerin menopoza bağlı olabileceğini düşünmemekte ya da diğer menopoz semptomları gibi azalacağını varsaymaktadır. Bu tip şikâyetleri de hekimi veya yardımcı sağlık çalışanları ile paylaşmamaktadır. Şikâyetlerini söylemeye utanmakta veya hekimin sorgulamasını beklemektedir. Hastalar, şikâyetlerini belirtirse dâhi tedavi alamamakta veya tedaviyi yarım bırakmaktadır. Sağlık çalışanları menopoz üzerinden uzun dönem geçtiği için bu tip semptomları sorgulamamaktadır. Vulvovajinal atrofi semptomları da tedavi edilmedikçe daha kötüleşmekte ve tedavisi daha da zorlaşmaktadır. Sağlık çalışanları hastaların sosyal ve cinsel hayatını etkileyen bu durum için daha dikkatli olmalı ve hastaları semptomlar açısından sorgulayıp gerekli tedavi planlarını yapmalıdır.

Postmenopozal dönemde, östrojenin kadın yaşam kalitesi üzerine pek çok etkisi vardır. Ürogenital sistemde de atrofik değişikliklere bağlı semptomlar da bunlardan biridir. Postmenopozal dönemde östrojenin temel kaynağı periferik yağ dokusundaki androjenlerin aromatisasyonudur (17). Dolaşımdaki östrojen seviyesi ile ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık, yapılan birçok çalışmada ilişkili bulunmuştur (18). Östrojen seviyeleri hem vulvovajinal atrofi semptomlarına yol açabilmekte hem de ultrasonografide ölçülen endometrial kalınlığa etki edebilmektedir. Çalışmamızda postmenopozal dönemde atrofiye bağlı semptomu olan hastalarda, semptomu olmayanlara göre endometrial kalınlık anlamlı olarak az bulunmuştur. Bunun sebebi ikisinin de etiyopatogenezinde rol alan östrojen seviyelerindeki azalma olabilir.

Pap-smearde saptanan atrofi; bize özellikle postmenopozal ve ileri yaşta olan hasta grubunda, hasta belirtmese bile, hayatı önemli derecede etkileyen vulvovajinal atrofi semptomlarını sorgulamak açısından uyarıcı olmalıdır. Bunun yanı sıra Pap-smearde atrofi bulgularının semptomlar açığa çıkmadan da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca ultrasonografide endometrial kalınlığı daha ince saptanan postmenopozal hasta grubunda bu semptomlar açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Teşekkür

Servikovajinal Pap-Smear testlerinin sitopatolojik incelemesini yapan Dr. Mustafa Özkan GÜN'e emekleri için teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım, veri ve literatür taraması, kaynak araştırması, makale yazımı, analiz, yorum: **Anil Turhan Çakır**

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal bir destek yoktur.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.01.2020 tarih ve 2020-02 sayılı toplantı ile izin alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonucunda yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Lauritzen C. Basic facts and definitions. In: Lauritzen C, Studd J, editors. Current management of the menopause, London: Taylor & Francis; 2005. 3–8
2. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA. Genitourinary syndrome of menopause: An overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol 2016;215:704–711.
3. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. Menopause 2013;20:162–168.
4. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and urogenital atrophy. In: Lauritzen C, Studd J, editors. Current management of the menopause, London: Taylor & Francis; 2005. 205–218.
5. Crothers BA, Booth CN, Darragh TM, Means MM, Souers RJ, Thomas N, Moriarty AT. Atrophic vaginitis: Concordance and interpretation of slides in the College of American Pathologists Cervicovaginal Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology. Arch Pathol Lab Med 2012;136(11):1332-1338.

6. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, Meriggiola MC. Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(10):615.
7. Şahin B , Güner E , Kara O . The evaluation of colposcopic examinations and cervical histopathology results of women with abnormal pap-smear and/or hpv positivity: A sample from amasya. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2020;4(3):142-149.
8. Repse-Fokter A, Takac I, Fokter SK. Postmenopausal vaginal atrophy correlates with decreased estradiol and body mass index and does not depend on the time since menopause. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(7):399-404.
9. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: Hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):127–136.
10. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2018;10:387-395.
11. Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, Lane DS, LaValleur J, Ockene JK, Mouton CP, Barad DH. Patterns and predictors of sexual activity among women in the hormone therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18(11):1160–1171.
12. Domoney C. Treatment of vaginal atrophy. *Womens Health (Lond)* 2014;10(2):191-200.
13. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: Insights, views and attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15(1):36–44.
14. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (Real Womens Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013;10(7):1790–1799.
15. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:168–182.
16. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6(8):2133–2142.
17. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-1543.
18. Jamal H, Saygılı H, Akhan SE, Kartal A, et al. Asemptomatik postmenopozal kadınlarda periferik androjenlerin, seks hormonu bağlayıcı globülinin ve vücut kitle indeksinin ultrasonografide endometrium kalınlığına etkileri. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;4:13-9.