



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİDE SİSTEMİK
İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ (SİRİ)'NİN
ENDOMETRİAL PREKANSERÖZ VE KANSERÖZ
LEZYONLARI ÖN GÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Şenay KÜÇÜKPAZARLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİDE SİSTEMİK
İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ (SİRİ)'NİN
ENDOMETRİAL PREKANSERÖZ VE KANSERÖZ
LEZYONLARI ÖN GÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. şenay KÜÇÜKPAZARLI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince her konuda desteğini hissettiğimiz Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi başhekimimiz sayın Doç. Dr. Çağanay SOYSAL’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel konuda desteğini esirgemeyen hocamız Sayın Prof. Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN’a,

Asistanlığım süresince eğitimimizin her aşamasıyla ilgilenen, bilgi ve tecrübelerini aktaran, sabırla cerrahi eğitimimiz için çabalayan, emeklerini unutmayacağım tez danışmanım, hocam ve klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Elif YILMAZ’a,

Akademik yönleriyle bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran, kendilerinden çok kıymetli bilgiler öğrendiğim başta Sayın Doç. Dr. Zehra VURAL YILMAZ olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve cerrahi tecrübelerini hep sabırla bizlerle paylaşan, eğitimimizde büyük rolü olan, beraber çalışma fırsatı bulduğum bütün kıymetli uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlığım süresince hep birlikte çalıştığım, kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bu süreçte yanımda olan ve bana bu sürecin en değerlileri, bana katkıları ve desteklerini unutmayacağım Op. Dr. Hande Kurt Güven ve Op. Dr. Zeynep Güvenç’e

Tıp fakültesine başlama hayalimden, bitirme zamanı kadar her aşamada, asistanlık sürecinde yaşadığım zorlu günlerde beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgi ve desteklerini sonsuz ve karşılıksız veren canım annem Songül Soysal ve babam Mehmet Soysal’a

Sevgisiyle beni saran, her koşulda halledebilrsin diyerek bana güç veren, en yakın arkadaşım, can yoldaşım ve en değerlim canım eşim Yasin Burak Küçükpazarlı’ya

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Şenay KÜÇÜKPAZARLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. UTERUS VE ENDOMETRİUM ANATOMİSİ	3
2.1.1. Endometrium, Seroza ve Myometrium	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ	4
2.4. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ'NİN SINIFLANDIRMASI.....	5
2.5. RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.5.1. Obezite.....	8
2.5.2. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi	9
2.5.3. Tamoksifen (SERM)	9
2.5.4. Kronik Anovulasyon-PCOS	10
2.5.5. Östrojen Salgılayan Tümörler	10
2.5.6. Erken Menarş, Geç Menapoz Başlangıcı ve Nulliparite	10
2.5.7. Lynch Sendromu	11
2.5.8. Cowden Sendromu	11
2.5.9. Aile Öyküsü.....	11
2.5.10. Diabetes Mellitus/Hipertasyon	11
2.5.11. Fitoöstrojenler	12
2.6. KORUYUCU FAKTÖRLER.....	12
2.6.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı	12
2.6.2. Gebelik ve Doğum Sayısının Artması.....	12
2.6.3. İleri Yaşta Doğum	12

2.6.4. Emzirme	12
2.6.5. Sigara İçmek.....	13
2.6.6. Fiziksel Aktivite –Diyet	13
2.7. ENDOMETRİYUM KANSERİ.....	13
2.8. ENDOMETRİYUM KANSERİ SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.8.1. Geleneksel Histomorfolojik Sınıflandırılma Sistemi	13
2.8.1.1. Endometrioid karsinomlar (Tip 1)	14
2.8.1.2. Non-Endometrioid tip endometrial karsinomlar(Tip 2).....	14
2.8.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Histolojik Sınıflandırılması.....	14
2.9. KLİNİK BELİRTİLER	17
2.10. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	17
2.11. TANI	19
2.12. YAYILIM	20
2.13. EVRELEME	21
2.14. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	23
2.15. HİSTOPATOLOJİ	25
2.16. TEDAVİ.....	25
2.16.1. Cerrahi Tedavi.....	25
2.16.2. Adjuvan Tedavi	28
2.17. TEDAVİ SONRASI İZLEM.....	30
2.18. ENDOMETRİYUM KANSERİNDE NÜKS	31
2.19. INFLAMATUAR MARKERLAR.....	32
2.19.1. Hematopoez.....	32
2.19.2. Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi(SIRI) ve İnflamatuar Diğer Belirteçler.....	33
2.20. KANSER VE SIRI İLİŞKİSİ.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	36
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ.....	36
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	36
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	36
3.5. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ.....	37

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ	37
3.7. ARAŞTIRMADA DEĞİŞKENLER	37
3.7.1. Bağımlı Olan Değişkenler	37
3.7.2. Bağımsız Olan Değişkenler	38
3.8. VERİLERİN TOPLANMASI	38
3.8.1. Endometrial Biyopsi	38
3.8.2. Hemogram Parametreleri	38
3.9. VERİ TOPLAMA FORMU	39
3.10. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ	39
3.11. İZİNLER-ETİK KONULAR	40
3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ	40
4. BULGULAR	41
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİK VERİLER	41
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BİYOKİMYASAL BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİK VERİLER	46
4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ INFLAMATUAR MARKER DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİKSEL VERİLER	47
4.4. ÇALIŞMA GRUPLARININ MENAPOZ DURUMUNA GÖRE SIRI DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİKSEL VERİLER	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ	78
9. EKLER	79
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	79

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125/153/199	: Kanser Antijeni 125/153/199
COX	: Siklooksijenaz
D&C	: Dilatasyon Küretaj
DM	: Diabetes Mellitus
EH	: Endometrial Hiperplazi
EIN	: Endometrial İntraepitelyan Neoplazi
ESGO	: European Society of Gynaecological Oncology (Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği)
FIGO	: International Federation of Gynaecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör
IL	: İnterlökin
LMO	: Lenfosit Monosit Oranı
MLO	: Monosit Lenfosit Oranı
MR	: Manyetik Rezonans
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAİ	: Non Steroid Anti İnflamatuar
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PG	: Prostoglandin
PIV	: Pan Immune Inflammation Value
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SII	: Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks
SIRI	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt indeksi
SIS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TVUSG	: Trans Vajinal Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Endometrium kanserinde risk faktörleri	7
Tablo 2.2.	Tip1 Ve Tip2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikleri.....	14
Tablo 2.3.	2020 WHO(DSÖ) Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflandırması.....	15
Tablo 2.4.	Endometrium Kanseri FIGO 2023 Cerrahi Evreleme Sistemi	21
Tablo 2.5.	FIGO 2023 Moleküler Sınıflama	23
Tablo 4.1.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.2.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyo-Demografik Özelliklerin Karşılanması	42
Tablo 4.3.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Menopoz Özelliklerine Göre İncelenmesi	43
Tablo 4.4.	Çalışma Grubunun Patoloji Sonucuna Göre Dağılımı.....	43
Tablo 4.5.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.6.	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Postmenapoz Hastalarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4.7.	Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Premenapoz Hastalarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması	45
Tablo 4.8.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 4.9.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 4.10.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının Patoloji Sonuçlarına Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 4.11.	Çalışma ve Kontrol Gruplarının NLO, LMO, PLO ve MLO Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.12.	Çalışma ve Kontrol Grubundaki Hastaların Patoloji Sonuçlarına Göre NLO ve MLO Oranlarının Karşılaştırılması.....	48

Tablo 4.13. Çalışma Grubundaki Hastaların Menapoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4.14. Kontrol Grubundaki Hastaların Menapoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Hastaların Menapoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 4.16. Menopoz Durumuna Göre Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 4.17. Hastalık Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Veri Toplama Formu	39
Şekil 4.1. Hastalık Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Cut-Off Değerinin Belirlenmesi İçin ROC Eğrisi	51



ÖZET

Endometrial Hiperlazide Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin Endometrial Prekanseröz ve Kanseröz Lezyonları Ön Görmedeki Rolü

Amaç: Bu araştırmanın amacı Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin probe küretaj sonuçlarını öngörmeye ve endometrial kanseröz-prekanseröz lezyon ayrımında etkili bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemesidir.

Gereç ve Yöntem: T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji Poliklinikleri'ne 01 Ocak 2012- 01 Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran probe küretaj yapılan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil olma ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan ve aktif enfeksiyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Probe küretaj sonucu atipili endometrial hiperplazi ve adenokarsinom çıkan toplam 96 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Belirtilen tarihler arasında probe küretaj sonucu atipisiz endometrial hiperplazi olan toplam 280 hasta arasından 3 hastada bir hasta şeklinde 96 hasta seçilmiş ve kontrol grubuna dahil edilmiş, çalışma toplam 192 hasta ile yapılmıştır. Hasta bilgileri hastanenin elektronik veri tabanından hasta dosyaları taranarak, hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri, probe küretaj biyopsi sonuçları ve laboratuvar sonuçları taranarak kaydedilmiş, hemogram tetkikinden nötrofil, monosit, lenfosit, platelet değerleri kullanılarak sistemik yanıt indeksi, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı hesaplanmış ve sonuçlar her iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Gruplar arasında sosyodemografik ve doğum özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubundaki 47 kişinin (%49,0) patoloji sonucunun endometrioid tip adenokanser ve 49 kişinin (%51,0) atipili endometrial hiperplazi olduğu belirlenmiştir. Çalışma grubunun nötrofil, monosit, MLO, NLO değerleri anlamlı yüksek ($p<0,05$), LMO değerleri düşük bulunmuştur. Çalışma grubunun ortalama SIRI değeri anlamlı düzeyde yüksek olup ($Z=-3,386$; $p=0,001$), SIRI cut-off değeri %60,4 sensivite ve %57,3 spesifite ile $\geq 0,8369$ olarak tespit edilmiştir. SIRI'nin endometrium kanseri üzerinde etkili bir

parametre olduğu bulunmuş olup, SİRİ 1 birim arttığında hastalık riskinin %62,8 artacağı saptanmıştır (OR=1,628).

Sonuç: Endometrial probe küretaj patoloji sonucu endometrioid tip adenokarsinom olan hastalarda biyobelirteçlerden SİRİ, MLO, NLO'nun endometrium kanserinin prekanseröz lezyonlarına göre yüksek çıkması endometrial hiperplazide kanser ve prekanseröz lezyon ayrımında uygun bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğinin göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda SİRİ değeri ve endometrial prekanseröz lezyonları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakta olup hasta sayısı fazla, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü ve daha geniş çalışmalarla çalışmamızda bulunan sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Probe küretaj, Endometrial hiperplazi, atipi, atipisiz Endometrium kanseri, sistemik inflamatuvar yanıt indeksi

ABSTRACT

The Role of Systemic Inflammatory Response Index in Predicting Endometrial Precancerous and Cancerous Lesions in Endometrial Hyperlasia

Objective: The aim of this study was to determine whether the Systemic Inflammatory Response Index can be used as an effective marker in predicting the results of probe curettage and differentiating endometrial cancerous and precancerous lesions.

Materials and Methods: The files of all patients who underwent probe curettage at the Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinics of Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology and Obstetrics Training and Research Hospital between January 01, 2012 and January 01, 2022 were retrospectively reviewed and patients who met the inclusion and exclusion criteria and who had no active infection were included in the study. A total of 96 patients with atypical endometrial hyperplasia and adenocarcinoma on probe curettage were included in the study group. Among a total of 280 patients with endometrial hyperplasia without atypia as a result of probe curettage between the specified dates, 96 patients were selected as one patient in 3 patients and included in the control group, and the study was conducted with a total of 192 patients. Patient information was recorded by scanning patient files from the electronic database of the hospital, demographic information, probe curettage biopsy results and laboratory results of the patients at the time of admission, systemic response index, platelet lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio, neutrophil lymphocyte ratio, monocyte lymphocyte ratio, lymphocyte monocyte ratio were calculated by using neutrophil, monocyte, lymphocyte and platelet values from the hemogram test and the results were compared between both groups.

Findings: There was no statistically significant difference between the groups in terms of sociodemographic and birth characteristics ($p>0.05$). It was determined that 47 (49.0%) of the study group had endometrioid type adenocarcinoma and 49 (51.0%) had endometrial hyperplasia with atypia. Neutrophil, monocyte, MLO, NLO values of the study group were significantly higher ($p<0.05$) and LMO values were found to be lower. The mean SIRI value of

the study group was significantly higher ($Z=-3.386$; $p=0.001$) and the SIRS cut-off value was determined as ≥ 0.8369 with 60.4% sensitivity and 57.3% specificity. SIRS was found to be an effective parameter on endometrial cancer and when SIRS increased by 1 unit, the risk of the disease increased by 62.8% ($OR=1.628$).

Conclusion: In patients with endometrioid type adenocarcinoma as a result of endometrial probe curettage pathology, SIRS, MLO, NLO, which are biomarkers of endometrial cancer, were found to be higher than precancerous lesions of endometrial cancer, indicating that it can be used as a suitable biomarker in the differentiation of cancer and precancerous lesions in endometrial hyperplasia. There are not sufficient studies on SIRS value and endometrial precancerous lesions in the literature and the results of our study need to be supported by larger, multicenter, prospective, randomized controlled studies with a larger number of patients.

Key words: Probe curettage, Endometrial hyperplasia, atypia, atypia-free endometrial cancer, systemic inflammatory response index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya çapında sürekli artan ve bireylerde ciddi bir şekilde maddi ve manavi yüke neden olan sağlık sorunudur. Ülkemizde sebebi belli olan ölümler arasında kalp ve damar rahatsızlıklarının ardından ikinci ölüm nedenidir. Bu yüzden toplum sağlığını tehdit eden büyük bir problemdir. Kanser ile mücadele kanser tanısı, tedavisi, palyatif bakımını içeren geniş ve oldukça komplike bir süreçtir.(1)

Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında meme, akciğer ve kolon/rektum kanserinden sonra en sık görülen 4. kanserdir.(2) Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserdir. Bir kadının yaşamı boyu endometrium kanseri olma ihtimali %3.1'dir(3) Yeni yayımlanan In United States Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) istatistiklerine göre 2023 'de tahmini endometrium kanseri yeni vakası 66.200 ve tüm yeni kanser vakalarının %3.4'üdür ve endometrium kanserine bağlı ölümleri % 2.1'ini oluşturmaktadır. SEER'in son verilerine göre 2022 yılında insidansı 100.000 de 27,6; mortalite oranı 100.000 de 5.1'dir.(3)

Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 verilerine göre jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı almıştır. Kadınlarda en sık görülen kanserler arasında ise meme, tiroid, kolorektalden sonra 4.sırada yer almaktadır. Ülkemizde görülme sıklığı fazla olmasına rağmen kanserden ölümler arasında geride kalmaktadır.(4)

Endometriyum kanseri en sık 55-64 yaş aralığındaki kadınlarda teşhis edilir ancak %2-5 'i 40 yaşından önce tanı alabilir, ölümler en sık 65-74 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Erken evrede tanı alan hastaların sağ kalım oranları yüksektir, SEER 22 'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranı %81'dir. Bu yüzden endometrium kanserinde erken tanı ve tedavi hastalığın prognozu için çok önemlidir. Kesin tanı endometrial örnekleme ile konmaktadır. Probe küretaj işlemi sonrası patoloji sonucu çıkana kadar hastalarda acaba bende kanser mi var endişesi had safhadadır, bekleme ile geçen zor bir süreçtir.

Endometrial hiperplazi ve kanser için bir çok risk faktörü vardır anovulasyon, nulliparite, ileri yaş, obezite gibi ve bunların ortak sonucu endometriumu uzun süre karşılanmamış östrojene beraberinde kronik inflamasyona maruz bırakmalarıdır.(5)

Progesteron tarafından yeterince karşılanmayan endojen veya ekzojen östrojene maruz kalan endometrial epitel hücrelerinde aşırı mitotik aktivite olur ve aşırı mitotik aktivite sonucunda DNA replikasyon ve onarım hataları olmaya başlar.

Kanser ve inflamasyon ilişkisi bir çok kanser için araştırılmaya devam etmektedir. Özellikle tümörün ilerlemesinde inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik inflamatuvarın çeşitli belirtreçleri olan sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, sistemik immün inflamasyon indeksi, MLO (monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan oran), NLO(nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan oran), PLO(platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan oran) belirtreçleri son dönemde özellikle tümörün prognozu üzerinde araştırılmaktadır. Endometrium kanserinde de sistemik inflamasyonunun COX-2 enzimini arttırması sonucu PGE2 artışı ve takip eden interlökinler, vasküler epitelyal growth faktör artışı nın; tümör büyümesi, invazyonu, ve metastazı için gerekli olan süreçte yer alarak karsinogenezi desteklediği düşünülmektedir.(6)

Endometrium kanserinde inflamaturar indekslerin SII, SIRI, MLO, PLO, NLO gibi prognoz üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur fakat sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin endometrial prekanseröz ve kanseröz lezyonları ön görmedeki rolü daha literatürde yeterince yer bulmamıştır. Sistemik Inflamatuvar Yanıt İndeksi periferik kandan elde edilen ve hemogram tetkikindeki nötrofil ve monosit sayıları çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan kolay ulaşılabilir bir indekstir.

Bu araştırmanın amacı Sistemik Inflamatuvar Yanıt İndeksi'nin probe küretaj sonuçlarını öngörmeye ve endometrial kanseröz-prekanseröz lezyon ayrımında etkili bir belirtreç olarak kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS VE ENDOMETRİUM ANATOMİSİ

Uterusun önünde mesane ve arakasında rektum vardır. Fibröz ve musküler yapıdan oluşan bir organdır. Uterus yapısal ve fonksiyonel olarak iki kısma ayrılır; üst tarafta musküler bir gövde olan korpus ve alt tarafta fibröz kısım servikstir. Korpus ve serviks arasındaki geçiş bölgesine isthmus denir. İsthmus serviksten kaviteye geçiş bölgesidir.

Geçirilmiş doğum sayısı ve çeşidine göre uterusun büyüklüğü, ağırlığı, boyutu değişir. Menarştan önce ve menapozdan sonra, korpus ve serviks yaklaşık eşit büyüklüktedir. Üreme yılları süresi boyunca korpus belirgin olarak daha büyüktür. Uterus 3 tabakadan oluşur. Endometrium, myometrium ve seroza.

2.1.1. Endometrium, Seroza ve Myometrium

Uterus içte endometrial kaviteyi çevreleyen endometrium olarak adlandırılan bir mukoza tabakası ve myometrium olarak adlandırılan kalın ve düz kas tabakası, en dışta ise uterusu sarıp sarmayalan visseral peritondan oluşan seroza tabakasından oluşur. Endometrium kolumnar epitel ve özelleşmiş stromadan oluşan uterus boşluğunun astarını oluşturmaktadır. Endometriumun yüzeyel kısmı menstrüel siklus ile sıklık değişikliklere uğramaktadır.

Endometriumda yerleşen spiral arteriollerde bir menstrüel siklusa bu tabakanın yüzeyel kısmının dökülmesine neden olan hormonların aracılık ettiği kasılma meydana gelir. Bazal tabaka sabit kalan tabakadır ve yüzeyseldeki tabakanın devamlı yenilenmesine katkı sağlar.

Peritoneal seroza iki alan dışında dış duvarları örter. Birincisi mesane tarafından örtülen serviksin ön kısmıdır. İkincisi broad ve kardinal ligamentlerin yapıştığı korpus ve serviksin yan kısımlarıdır.(7)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınların yaklaşık %3'ünde gelişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında meme, akciğer ve kolon/rektum kanserinden sonra en sık görülen 4. kanserdir ve kanser ölümlerinin en sık 8. nedenidir. Hastalığın insidansı özellikle 60-70 yaşlarında pik yapar.(2)

Potansiyel olarak obezite prevalansındaki artış ile beraber endometrium kanseri riski artmaktadır.(8)

Menopoz sonrası kadınlarda daha çok teşhis edilir, endometrium kanseri hastalarının %75'inden fazlası 50 yaş üzerindedir ve hastalığın görülme sıklığı 65 yaş üzeri kadınlarda en yüksek görülme sıklığına ulaşmaktadır. Endometrium kanserinde mortalite oranı yaklaşık % 5' tir. Mortalite siyah ırkta beyaz ırka göre 2 kat daha fazladır fakat beyaz kadınlarda siyahi kadınlara göre daha fazla görülmektedir.(9)

Endometrium kanseri ülkemizdeki Kanser Savaş İstatistik verilerine göre jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı almıştır. Ülkemizde görülme sıklığı fazladır fakat kanserden ölüm nedenleri arasında gerilerde yer almaktadır.(4)

2.3. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrium, üreme dönemindeki kadınlarda menstrüel siklusla beraber değişkenlik gösterir. Östrojenin sebep olduğu uyarılar ile proliferatif endometriumun oluşması ile ilişkiliyken ovulasyon meydana geldikten sonra korpusluteum tarafından üretilen progesteron ise sekretuar endometriumu oluşturur. Bu dönemde gebelik oluşmaz ise humankoryonikgonadotropin (hCG) üretimi olmayacaktır ve bu nedenle korpus luteum devamlılığı sağlayamadığı için progesteron üretilemez ve progesteron azalmasına bağlı olarak endometrium yıkıma uğrar ve klinik olarak menstrüasyon gerçekleşir. Eğer devamlı östrojen maruziyeti olursa menstrüel siklus bozulur. Bu östrojen maruziyeti sırasında vücutta östrojeni karşılayacak yeterli progesteron yoksa endometrial hiperplazi oluşabilir. Karşılanmamış östrojen sonucu endometriumda; Proliferatif endometrium, endometrial hiperplazi ve hatta endometrium kanseri bile görülebilir.(10)

Endometriyal hiperplazi endometriumun stroma ve bezlerinde fizyolojik olmayan fakat karsinoma in situ de olmayan arada bir değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik değişimdir.(5)

Klinikte görülen ciddi endometrial hiperplazilerde progesteron yokluğunda kronik östrojene maruz kalan endometriyumun proliferatif çoğalması üzerinde gelişir. Endometriyal hiperplazi (EH), tipik olarak bezlerin düzensiz çoğalmasıdır.

Endometriyal hiperplazi glandların düzensiz bir şekilde çoğalması, büyümesi ve sonucunda endometriyumda kalınlaşma olmasıdır. Bu düzensiz çoğalmadan ötürü gland / stroma oranıda bozulmaktadır.

Endometrial hiperplazi nedenleri arasında anormal uterin kanama, östrojen üreten tümörler, hormon replasman tedavileri vardır. Endometrium kanseri ile eş zamanlı ya da öncü lezyon olarak oluşabilmeleri nedeni ile klinik açıdan da önemlidir.

Endometrial hiperplazi atipili veya atipisizdir, endometrium kanserine ilerleme riski özellikle sitolojik olarak atipinin eşlik ettiği durumlarda artar.(11)

2.4. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ'NİN SINIFLANDIRMASI

Endometrial hiperplazi (EH) sınıflandırma sistemi zaman içerisinde çok kez değişmiştir.(12)

1-WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2014

2-EIN Sınıflaması(13)

3-WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2020

2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırma sistemi şu şekildedir;(14)

Normal endometrium: Endometrium dokusu menstrüel siklusun foliküler fazında proliferatif, luteal fazında ise salgılayıcıdır. Proliferatif endometriumda stroma içerisinde bez karmaşıklığı görülmez. (bez-stroma oranı <2:1). Luteal fazda ise salgı artacağı için endometriumda bez/stroma oranı>2:1 olabilir. Önemli olan luteal fazda bezler sayı olarak artsa dahi düzenlidir ve hücreler aralıklıdır, mitoz bölünme yoktur.

Atipisiz hiperplazi (non-neoplastik): Atipisiz endometrial hiperplazide bez ve stroma oranında artış olur yani bez sayısı daha fazla artar(bez-stroma oranı>2:1) .artan bezlerde genişlemiş lümen ve çıkıntılar olabilir. Önemli olan ayırım atipik nükleer özelliklerin mevcut olmamasıdır. Bu terim daha önce atipisiz basit veya kompleks hiperplazi olarak adlandırılıyordu(15). Atipisiz endometrial hiperplazilerin endometrial karsinoma ilerleme ihtimali çok düşüktür(%1-%3).Endometrial karsinoma ilerlediğinde bile endometrial karsinom ile aynı genetik mutasyonları taşımaz. Bu yüzden remisyon oranı oldukça yüksektir(%70)(16)

Atipili hiperplazi(endometrial intraepitel neoplazi (EIN)): Hiperplaziler eğer sitolojik atipi (örn nükleer atipi) gösteriyorsa atipik EH olarak tanımlanır.(15) En önemlisi ilerleyen süreçte adenokanser gelişimi ile ilişkilidir. Atipili endometrial hiperplazi(EIN)ler özellikle tip Tip I endometrial karsinomlara dönüşme ihtimali çok yüksektir. Atipili hiperplaziler, karsinomlara benzer genetik farklılıklar ve monoklonal büyüme paternleri taşımaktadır. Atipili hiperplazili hastaların yaklaşık %60'ında endometrial karsinom gelişmiş veya gelişecektir. Remisyon oranı düşüktür (%25-30 dur)(17).Bu terim daha önce atipili basit veya kompleks hiperplazi olarak adlandırılıyordu.

Atipili, atipisiz endometrial hiperplazi sınıflandırması eski sınıflandırmadaki kompleks, basit terimleri ile oluşan karışıklığı azaltmayı planlanmaktadır. Ek olarak atipisiz endometrial hiperplazinin neoplastik olmayan bir değişiklik olduğunu ve de atipili endometrial hiperplazinin de neoplastik olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır. (18)

2000 yılında uluslararası bir jinekolojik patolog grubu (The International Endometrial Collaborative Group) tarafından EIN sınıflandırması yapılmıştır. 2014 WHO sistemindeki belirli kategorilere doğrudan karşılık gelmemektedir, ancak bazı örtüşmeler mevcuttur.

EIN sistemi iki endometrial değişiklik sınıfını tanımlar:(13)

- İyi huylu endometrial hiperplazi (neoplazik olmayan):Tipik olarak anovulasyon ve kronik olarak östrojene maruz kalan grubu temsil eder.
- Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN):Endometriumdaki premalign lezyonları temsil eder.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nın 2020 de endometrial kanser histolojik sınıflaması:

- Atipisiz endometrial hiperplazi
- Atipili endometrial hiperplazi/Endometrial intraepitelyal neoplazi

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrial hiperplazi ve endometrium kanserinin bir sürü risk faktörü vardır.(19) Endometrial hiperplazideki risk faktörleri endometrial karsinomda olan risk faktörleriyle aynıdır. Risk faktörlerinin temeli endometriumun uzun süre progesteron tarafından karşılanmayan östrojen maruziyetine dayanmaktadır.(20)

Tablo 2.1. Endometrium kanserinde risk faktörleri

Özellikler	Rölatif risk
İleri yaş(50-70)	1-2
Nulliparite	2
Geç menapoz(55yaşından sonra)	2
Erken menarş	-
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Diabetes Mellitus	2
Obezite	Tip1 ve tip2 endometrial kanser için farklı oranlar vardır
Tamoksifen tedavisi	2
Östrojen salgılayan tümör	-
Lynch Sendromu	13-71
Cowden Sendromu	13-28
Aile Geçmişi; Endometrial, Over, Meme veya Kolon Kanseri	-
Kronik Anovulasyon-PKOS	3

Nullipar kadınlarda daha fazla menstruasyon görmelerinde dolayı multipar kadınlara göre iki /üç kat daha fazla risk vardır. Anovulatuvar sikluslara bağlı olarak, infertilite ve düzensiz adet hikayesi riski artırır. Menapozu kendiliğinden 53 yaşından sonra giren kadınlarda 49 yaşından önce erken menapozu giren kadınlar

göre 2.4 kat risk daha fazladır çünkü aradaki zaman diliminde yetersiz progesteronlu sıklıa maruz kalan bir endometrium varıdır. (21) Endometrium kanseri riski tip 1 endometrium kanserinde adrenal bezden salgılanan androstenedionun adipoz dokuda aromatzasyonu il aşırı östron oluşumuna bağılı olarak artmaktadır. Batı ölkelerinde epidemik obezite; artan insöli direnci ve metabolik sendrom oranları ile birlikte gelecek yıllar içerisinde endometrium kanseri sıklığında da artış beklenmektedir.

Polikistik over sendromu ile fonksiyonel over tümörleri kronik bir şekilde endometriumda östrojen maruziyetine neden olarak riski arttırmaktadır. post menopozal dönemde hormon replasman tedavisi için progesteronsuz östrojen kullanımı da riski arttırmaktadır.(22) Hormon replasman tevaisinde uzun süre vede yüksek doz riski daha da yükseltmektedir.(23) Meme kanseri tedavisinde selektif östrojen reseptör blokörü olan tamoksifenin kullanımının endometrium kanseri gelişim riskini iki üç kat arttırdığı tespit edilmiştir.(24) Diabetes mellitus endometrial kanser riskini arttırmaktadır. MLH1, MSH2, MSH6 gibi tamir genlerinde germline mutasyon olan lynch 2 sendromlu (önceden HNPCC olarak adlandırılırdı) kadınlarda kolon kanseri riskindeki artışla benzer olarak yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %40-60 artmıştır.(23)

2.5.1. Obezite

Obeziteli hastalarda, periferik yağ dokusunda androstenedionun östrona dönüşmesi ile androjenlerin aromatzasyonunun östradiole dönüşmesi sebebiyle yüksek düzeyde endojen östrojen bulunur.(25) Endometrium kanseri riski 21-50pound(10-23kg)fazla kilosu bulunan kadınlarda üç kat atmaktadır. 50pound (23kg)üzerinde fazla kilosu olanlarda ise 10kat artmaktadır.(19) Yağ dokusunun dağılımı endometrium kanserinde riski etkilememiştir(26). Sınıf 3 obeziteli endometrium kanseri hastalarında evre ve derecede düşük olmasına ramen ölüm riski yüksektir. (27)(28) Obezitede ayrıca seks hormon bağılayıcı globölin düzeyleri düşük olduğu için östrojen aktivitesinin artmasına neden olur ek olarak insölin direnci eşlik edebilir ve bunların hepsi prognozu etkileyebilir.

2.5.2. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi

Prosgeteron uygulaması ile beraber olmadan herhangi bir yoldan (oral, transdermal yama, vajinal halka)sistemik östrojen tedavisi

Endometrial karsinom öncüllerinin gelişme riskini artırır.

Menapoz sonrası karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda bir yıllık kullanım sonrasında endmetrial hiperplazi riskinde artış görülmüştür.(22) Menapoz sonrası hastalarda mutlak endometrial karsinom riski hali hazırda 1000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir; ek olarak karşılanmamış östrojen tedavisi alan hastalarda mutlak risk 100'de 1'e kadar yükselmektedir.(29)

Risk özellikle konjuge östrojen kullanımında artmaktadır fakat düşük doz östrojen preparatlarında da artmaktadır, bu preparatların sistemik Emilimi azdır fakat bazıları yüksek sistemik östrojen Emilimi nedeniyle beraberinde progestin kullanımı gektirebilir.(30) Östrojen mitotik aktiviteyi hızlandırdığı için karsinojenik etkisi vardır.

Çeşitli karsinojenik uyarıcılar endometrium hücrelerini bozar, östrojen ile hücre bölünmesi ile DNA replikasyonu hızlanır. Replikasyon hızı DNA'nın tamir olma hızından daha fazla olursa, DNA daki mutasyonlarda replikasyonla beraber kopyalanır. Ek olarak DNA da östojen uyarısı ile replikasyon sırasında da kopyalama hatası olma ihtimali vardır(30).

Progesteron, endometrium hücrelerindeki östrojen reseptörlerini azaltır. Östrojenin östradiole dönüşmesini sağlayan enzim aktivitesini artırarak östrojenin endometrium üzerindeki etkini azaltır (31). Ekzojen östrojen sonucu gelişen endometrium kanserleri düşük gradeli ve erken evrede yaklanan kanserlerdir.

2.5.3. Tamoksifen (SERM)

Tamoksifen, meme kanseri tedavi yöntemleri arasında kullanılan bir ilaçtır. Tamoksifen, östrojen antagonisti olmasına rağmen östrojenik özellikleri vardır(SERM). Tamoksifen kullanımının endotmetrial kanser riskini 2-3 kat arttırdığı tespit edilmiştir fakat meme kanserleri hastalarında zaten artmış olan endometrial kanser riski ile tamoksifen tedavisinin arttırdığı risk karışmaktadır. (32)

Tamoksifen selektif östrojen reseptör blokörüdür yani etki edeceği organa ve serumdaki östrojen seviyesine göre agonist veya antagonist etki yaratır. Menapoz sonrası hastaların endometrial dokusunda östrojen agonisti olarak görev yaparken, menopoz öncesi hastaların endometriumunda östrojen antagonist olarak görev yapar. Bu nedenle menopoz sonrası hastalarda tamoksifen kullanımı doz ve süreye bağlı olarak endometrium kanseri riskini artırır. Menapoz öncesi tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri riski belirtilmemiştir. ACOG’a göre tamoksifentedavisi altında iken rutin olarak endometrium kanser taraması yapılmalıdır ve de hastaları endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri semptomları hakkında bilgilendirmeyi ve yakın takip etmeyi önermektedir.

2.5.4. Kronik Anovulasyon-PCOS

Kronik anovulasyonda seks steroid hormonları devamlı üretilir ve menstruel siklusun tamamlanmasını bozar. Endometrial siklus tamamlanamaz ve karşılanmayan kronik östrojen üretimi sonucu endometrial hiperplazi ve premalign değişimler meydana gelir.

PCOS’ta androstenodion ve östron 3-4 kat daha fazla yüksektir.(33)

Kronik anovulasyon sonucu gelişen PCOS hastalarında endometrial kanser riski artışına ek olarak hiperandrojenemi, yüksek IGF-1 seviyesi, artmış kronik hiperglisemi ve obezite de eşlik eder(34).

2.5.5. Östrojen Salgılayan Tümörler

Germ hücreli tümörler ile seks kord stromal tümörler östrojen salgılayabilirler. Granüloza hücreli tümörler, endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseriyle ilişkili olma olasılığı en yüksek olan tümördür. Granüloza hücreli tümörlü hastaların %25-50 oranında endometrial hiperplaziye, % 5-10 oranında endometrial karsinoma neden olur.(35)

2.5.6. Erken Menarş, Geç Menapoz Başlangıcı ve Nulliparite

Erken yaşta menarşi başlayan ile ileri yaşta menapoza giren kadınlarda menstrüel siklus sayısı artar ve bununla bağlantılı olarak da östrojen maruziyeti

artması ile ilişkili bulunmuştur. Nulliparite de ise sürekli düzenli siklus yine östrojen maruziyetini arttırır çünkü multipar kadınlarda siklus atlaması ve daha az östrojen maruziyeti görülmüştür.(36)

2.5.7. Lynch Sendromu

Lynch sendromu (kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser (HNPCC)) otozomal dominant kalıtılır. Bu hastalarda yaşam boyu endometrial kanser gelişme riski yüzde 71'e yükselmiştir.(37)

Lynch sendromu hastalarında spontan endometrial kansere göre ortalama tanı koyma yaşı daha erkendir, riskten dolayı histerektomi ile risk azaltılabilir.(38)

Endometrium kanseri'nin %3-5'ini Lynch sendromlu hastalar oluşturur.

2.5.8. Cowden Sendromu

PTEN tümör baskılayıcı bir gendir. PTEN mutasyonu olur, otozomal dominant kalıtılır. Cowden sendromunda tanı kriterleri bir dizi klinik özelliğin varlığına dayanmaktadır bunlardan bazıları karakteristik mukokutanöz lezyonlar, uterusdaki myomlar ve endometrial, memekanseri, tiroid, kolorektal ve böbrek kanserinde risk artışıyla seyreder.(39) PTEN mutasyonlu hastalara endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riski nedeniyle yıllık kontrol önerilmektedir.

2.5.9. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabasında endometrium kanseri olan kadınlarda, aile öyküsü olmayan kadınlara göre artmış endometrium kanseri riski vardır.(40)

2.5.10. Diabetes Mellitus/Hipertansiyon

Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalar yüksek risk altındadır(41). Diyabetli hastalarda insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek steroid hormonu düzeyleri endometrium kanserini tetiklemektedir.(42)

2.5.11. Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler meyvelerde, sebzelerde, bitkilerde bulunan östrojen ile antiöstrojen etkisi olan maddelerdir. Bunlar steroid değildir. Fitoöstrojenlerin endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri üzerindeki etkileri belirsizdir.(43)

2.6. KORUYUCU FAKTÖRLER

2.6.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı

Kombine oral kontraseptif kullanımı endometrium kanserini % 30-40 oranında azaltmıştır ve koruyucu etki ilaç kullanımını bıraktıktan sonrada senelerce devam etmiştir.(44) Bu koruyucu etki östrojen etkisi ile oluşan endometrial proliferasyonu baskılayan progesteron sayesinde. Epidemiyolojik çalışmalarda yalnızca progesteron içeren prepatların endometrium kanseri gelişimine karşı daha fazla koruyucu etkisi olduğu görülmüştür.(45)

2.6.2. Gebelik ve Doğum Sayısının Artması

Artan gebelik ve doğum sayısı ile progesteron etkisinin hamilelik boyunca devam etmesi nedeni ile riskte azalmaya neden olmuştur.(46)

2.6.3. İleri Yaşta Doğum

İleri yaşta doğumun koruyucu olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat ileri yaşta kadınlarda endometrium kanser riskinde artış varken, doğumun araya girmesi ve gebelik boyunca progesteron düzeylerindeki artıştan ötürü koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.(47)

2.6.4. Emzirme

Doğum yapmış ve hiç emzirmeyen kadınlarla kıyaslandığında emziren kadınlarda endometrium kanseri riski azaldığı görülmüştür.

Emzirmenin koruyucu olmasının nedeni bilinmemektedir; Emzirme boyunca düşük östrojen düzeylerinin koruyucu olabileceği düşünülmektedir.(48)

2.6.5. Sigara İçmek

Postmenopozal sigara içen hastalarda endometrium kanseri riskinin azaldığı görülmüştür. Sigara içmenin, dolaşımdaki androjenleri artırabileceği ve bu durumun endometrial bezlerde östrojenin neden olduğu hücrel çoğalmayı azaltabileceği, dolayısıyla endometrial kansere karşı koruyabileceği gösterilmiştir.(49) Fakat premenopozal kadınlarda sigara içmenin koruyucu etkisi görülmemiştir. yumurtalıklar üzerinde doğrudan toksik bir etkisi olabilir. Tütün dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonların oosit yıkımına ve yumurtalık yetmezliğine neden olabileceği görülmüştür ve folikül sayısının azalması ile erken menopoza neden olacağı bulunmuştur.(49)

2.6.6. Fiziksel Aktivite –Diyet

Fiziksel olarak daha aktif kadınlarda endometrium kanseri riskinde azalma görülmüştür bu azalan obezite ve azalan hormon düzeyleri ile açıklanmıştır.(50)

2.7. ENDOMETRİYUM KANSERİ

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser endometrium kanseridir. Düşük yada orta gelirli ülkelerde ise 2. en sık(serviks kanserinden sonra) görülen jinekolojik malignitedir. Endometrium adenokarsinomu en sık görülen histolojik türüdür. Endometrium kanserinin tanısında tarama testi olmamasına rağmen çoğu vakaya erken evrede teşhis konulmaktadır.(51)

Anormal uterin kanama endometrial kanserin temel semptomudur. Semptom sayesinde erken evrede teşhis edilen endometrial kanserlerde sağ kalım oldukça yüksektir.

2.8. ENDOMETRİYUM KANSERİ SINIFLANDIRILMASI

2.8.1. Geleneksel Histomorfolojik Sınıflandırılma Sistemi

1983 yılında Bokhman tarafından tümörün histolojisi, hormon reseptörü, endokrin ve patolojik niteliklerine göre endometrioid (Tip 1) ile non endometrioid (Tip 2) şeklinde iki alt tip sınıflandırmıştır.(52)

Tablo 2.2. Tip1 Ve Tip2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikleri

ÖZELLİK	TİP1	TİP2
Karşılanmamış östrojen	var	yok
Yaş	genç	daha yaşlı
Hiperplazi	var	yok
Grade	düşük	yüksek
Prognoz	iyi	kötü
Myometrial invazyon	çok az	derin
Histolojik alt tip	endometrioid	endometrioid dışı

2.8.1.1. Endometrioid karsinomlar (Tip 1)

Endometrial kanserlerin büyük bir bölümü bu tiptedir. Düşük gradeli, iyi-orta derecede diferansiye hücreler içerir. Endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti nedeniyle endometrial hiperplazi zemininden gelişir. Hormona tedaviye cevap verebilir.(53)

2.8.1.2. Non-Endometrioid tip endometrial karsinomlar(Tip 2)

Genellikle histolojik olarak endometrioid olmayan seröz, berrak hücreli müsinöz karsinomlar gibi türleri ve sarkomları içerir. Hiperplazi zemininden gelişmezler. Östrojenden bağımsızdırlar. Agresif ve kötü prognozlu seyderler.(54)

2.8.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Histolojik Sınıflandırılması

2020 yılında WHO(DSÖ) tarafından histopatolojik tiplerine göre kategorizasyonu güncellenmiştir.

Tablo 2.3. 2020 WHO(DSÖ) Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflandırması(55)

Tümör Öncüleri
-Atipisiz endometrial hiperplazi
-Atipili endometrial hiperplazi (EIN)
Endometrial Karsinomlar
-Endometrioid tip adenokarsinom
-Müsinöz tip karsinom
-Seröz tip karsinom
-Berrak hücreli tipkarsinom
-Skumöz tip karsinom
-Andiferensiye tip karsinom
-Mikst tip karsinom
-Diğer endometrial karsinomlar
-Karsinosarkomlar

Endometrioid adenokarsinomlar FIGO tarafından tümörlerin diferensiasyonları açısından gruplandırılmıştır:

1.derece(G1): Tümör %5 yada daha az solid ilerleme gösterir.

2.derece(G2): Tümör %6-50 arasında solid ilerleme gösterir.

3.derece(G3): Tümör %50 den fazla solid ilerleme gösterir.

*nükleer(çekirdekdeki) atipi dereceyi 1 derece artırır.

-Endometrioid Adenokarsinom: En yaygın endometrium kanseri tipidir ve %75-80 'ni oluşturur. Normal endometrium dokusunun bezlerini anımsatan bez yapısı içerir. Bezlerin düzgün, luminal bir konturu vardır. Endometrioid adenokarsinomlar genellikle 1 veya 2 derecededir, erken evrede farkedilir, prognozu iyidir. İyi diferensiasyon gösterirler. Hücrel atipi artışı, bez yapısında azalma, solid alan artışı ise tümör diferansiasyonunu azaltmış, derecesini arttırmış olur. Squamoz diferensiasyon, müsinöz diferensiasyon, villoglandüler diferensiasyon gibi çeşitli varyant tipler içerebilirler.(56)

-Seröz endometrial karsinom: Endometrial kanserin 2. sırada görülen histopatolojik tipidir ancak vakaların %10'unu oluşturur.(57) Atrofik zeminden ve ileri yaşta görülür. Agresif ve kötü prognozlu tümörlerdir.Seröz endometrial

karsinomlar sıklıklar miyometrium invazyonu ,geniş lenfovasküler alan invazyonu ve peritoneal invazyon gösterirler. Endometrial kanser ölümlerinin yaklaşık yarısının nedenidir. Hücrelerde belirgin nükleolus ve çok sayıda mitotik figür içeren belirgin nükleer atipi görülür. Over ve tubaların seröz karsinomuna benzer niteliktedir, onlar gibi CA125 salgırlar. Bu tümör tipine sahip hastaların büyük çoğunda p53 geni mutasyonuna rastlanırken, HER2 (Human epitelyal büyüme faktörü reseptörü) overekspresyonu da az bir oranda tespit edilmektedir.(58)

-Müsinöz endometrial karsinom: Endometrial kanserlerin yaklaşık %1-2 oranını oluşturur. İyi prognozludur. Hücrelerde belirgin müsinöz yapı vardır. Servikal adenokanserden ayrımı için hastalara MRG (Magnetik rezonans görüntüleme) ile beraber klinik değerlendirme önemlidir.(59)

-Berrak hücreli adenokarsinom: Endometrium kanserinin %5'inden azını oluşturan nadir görülen kanserlerdir. Genellikle postmenopozal dönemde görülür. Hücreler papiller, glandüler, tübülokistik ve yaygın ve sitoplazması berraktır. Semptomlar geç görülür bu yüzden yüksek gradeli, derin myometrial invazyon ile seyreder. Kötü prognoza sahiptir.(60)

-Skuamöz karsinom: Endometrial kanserin çok nadir görülen alt tipidir. Hastalar tanı aldıklarında servikal darlık sonucu gelişen piyometra eşlik eder.

-Andiferensiye (farklılaşmamış)karsinom: Yine çok nadir görülen endometrium kanseri tipidir. Hücrelerde glandüler veya skuamöz farklılaşma görülmez.(61)

-Mikst karsinom: En az iki farklı histolojik tipin birleşimi mevcuttur.

Tipik olarak endometrioid veya seröz bazen şeffaf hücreli endometrial kanser birleşimini içerir. Mikst karsinom içeriğinde mevcut olan histopatolojik tiplerin, tümörün en az %10'nunu oluşturması gerekmektedir.

-Karsinosarkomlar: Karsinosarkom nadir görülen, bifazik, agresif tipidir ve endometrial kanserlerin %5'inden azını oluşturur. Karsinosarkom olmasının nedeni yüksek dereceli bir karsinom ile yüksek dereceli bir sarkomun birleşimidir. Sarkom bileşen leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkomlardan birini oluşturabilir. Karsinom bileşeni ise endometrioid

karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom veya farklılaşmamış karsinom tiplerinden birini içerebilir.

2.9. KLİNİK BELİRTİLER

Endometrium kanseri hastalarının %75-90'ında anormal uterus kanaması sonucu oluşan klinikle başvurur. Bu hastalaryaşı beraberindeki risk faktörleri ile beraber değerlendirilir. Endometrium kanseri hastalarının %91'i post menapozal kanama ile başvurur ve hastalar ağırlıklı olarak 55 yaş ve üzerindedir(62). Post menapoz hastalarında çoğunlukla servikal stenoz olması nedeni ile anormal uterin kanama olmadan hematometra veya piyometranın sonucu oluşan pürülan vajinal akıntı şikayeti ile başvurabilirler(63). Premenapozal hastalarda endometrium kanseri riski çok daha azdır. 45 yaş ve menapoz arası hastalarda sık, uzun süreli ve ara kanama şikayeti ile başvurabilirler.

Evresi ilerlememiş ve tanı almamış hastalarda pelvik bası, distansiyon, ağrı gibi semptomlar ile başvuru olabilir.(63) Endometrial kanserin erken evresinde fizik muayene çoğunlukla normaldir fakat daha ileri evrelerde uterus büyüyebilir ve bimanuel muayene ve rektovajinal muayene ile uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyal kitle varlığı, parametrium tutulumu ve cul-de-sac değerlendirilebilir. Hastada anormal uterin kanama nedeni ile anemi gerçekleşmediği sürece laboratuvar sonuçları normaldir. Fakat kliniğimizde ve bir çok klinikte kullanışlı tek tümör markerı CA-125 'dir. Özellikle ileri evre hastalarda tedaviye yanıt izleminde önemli bir markerdir.(64)

Postmenopozal veya perimenapozal dönemde anormal uterus kanaması ya da pürülan vasıfta vajinal akıntı şikayeti ile başvuran hastalar veya serviks kanseri tarama testi olan rutin pap smear testinde endometriyal hücre saptanan hastalar için tüm gerekli tanı yöntemleri kullanılarak endometrial kanserin dışlanması gerekmektedir.(65)

2.10. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Kesin tanıdan önce kullanılan en önemli araç görüntülemedir. Basit, ağrısız, invaziv olmayan bir yöntemdir. Adnekslerin ve endometriumun yapısal lezyonlarının

(örneğin polip, leiomyom) değerlendirilmesine olanak tanır. Asemptomatik premenapozal hastalarda ise endometriumdaki kalınlaşma yanında başka şikayet yokse probe küretaj için bir endikasyon değildir. Endometriyal kavitenin ayırıcı tanı açısından daha detaylı incelenmesi gerektiği durumlarda kavite içine sıvı verilip eş zamanlı transvaginal ultrason ile değerlendirme işlemi yapılabilir (SİS). Bu yöntem endometriumun birincil değerlendirilme yöntemi değildir. Küçük lezyonların polip gibi değerlendirilmesine yardımcı olur. BT(Bilgisayarlı Tomografi), MR(Manyetik Rezonans) ya da PET/BT(Pozitif Emisyon Tomografisi) de endometriumun görüntülenmesinde birincil yöntem olarak kullanılmaz. Eğer biyopsi sonucu ile yüksek riskli tümör saptandıysa BT ile tarama, MR ile invazyon, PET/BT ile de lenf nodları incelenmesi yapılabilir.(66)

-Ultrason: Ucuz, her zaman ve herkesin rahatlıkla ulaşabildiği bir yöntem olduğu için sık kullanılmaktadır. Sıklıkla transvaginal ultason kullanılır(TVUSG). Endometrium ve myometrium görüntülenmesinde kullanılır. Endometrial kalınlığın ölçümü, uterusun sagittal görünümde taranmasıyla gerçekleştirilir. Myometriyal invazyon evre 2,3 tümörlerde değerlendirilebilir. Postmenopozal hastalarda, kalınlaşmış endometrium, fokal endometrial kitle veya endometrial kavite içinde sıvı bulunması kesin tanı için aspirasyon biyopsisine yönlendirir. Post menopozal ve anormal uterin kanaması olmayan hastalarda endometrium kalınlığı>4mm, endometiumda sıvı görünüyorsa aspirasyon biyopsisi alınır.(54)Premenapozal hastalarda endometrium kalınlığı için standart bir eşik yoktur fakat proliferatif fazda en fazla 8mm olması beklenir.

-Salin infüzyon sonografi(SIS): Bazı durumlarda tvusg kullanımı yeterli olmayabilir, ikinci olarak tercih edilebilen ulaşılabilir bir diğer yöntemdir. Salin infüzyon ile beraber endometrial kavite değerlendirilir. Özellikle endometrial kalınlığı değerlendirirken polip ile karışma şüphesi olan durumlarda kullanılır. Salin infüzyon sonografisinin negatif yönü işlem sırasında doku örneği alınmasıdır. Eğer sis sonucunda lokal lezyon belirlenirse hedefe yönelik operatif histereskopi ile biyopsi örneği alınır.

-Manyetik Rezonans(MR): Geniş görüntüleme alanı, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve yumuşak dokudaki üstün başarısı ile anatomik olarak normal olan

rahim ve yumurtalıkları görüntülemeye oldukça başarılıdır. MR görüntüleme ile lenf nodu değerlendirmesinin bir avantajı ise reaktif lenf nodu ile tümöral invazyon altındaki lenf nodu değerlendirmesi ayrımı yapılabilir.(67) Fakat kontrast madde, her yerde MR cihazının bulunmaması aleyhine olan yönlerdir. Ultrason ile yeterli değerlendirme sağlanamamışsa MR ikinci tercihte başarılı bir görüntüleme yöntemidir.(68) Özellikle miyometrial invazyon derinliği değerlendirilmesinde kullanılan en değerli görüntüleme yöntemidir.(69)

-Bilgisayarlı Tomografi(BT): Ulaşım zorlu, iyonize radyasyon içermesi, yumuşak dokuyu görüntülemeye yetersizliği nedeni ile ilk aşamalarda tercih edilmez. Eğer yer değiştiren tümör şüphesi varsa ve rekürrens şüphesi varsa kullanılabilir.(67)

-Pozitron Emisyon Tomografisi(PET): Endometrium kanserinde tümörün ana lokalizasyonu, metastaz varsa uzak yayılım noktaları, lenf nodu yayılım yerlerinin taranmasında tercih edilen bir yöntemdir. Maliyet olarak pahalı, her yerde bulunmayan, radyoaktif madde içermesinden dolayı çok tercih edilmemektedir. Fakat MR veya BT'nin gözünden kaçan lenf nodu tespitinde üstünlüğü görülmüştür.(70)

2.11. TANI

Hastanın başvuru yaşı, şikayeti, fizik muayenesi, ultrasonografik bulguları değerlendirilir. Endometrium kanseri için uygun bir tarama yöntemi yoktur. Yapılan hasta değerlendirilmesi sonucunda şüphe duyulan hastalardan kesin tanı için poliklinik şartlarında bile yapılan endometrial aspirasyon biyopsisidir. Endometrial aspirasyon biyopsisi önceski hastaya ayrıntılı bilgi verilir ve hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır. Öncelikle bimanuel muayene yapılarak uterusun boyutu değerlendirilir. Spekulum ile serviks değerlendirilir ve povidin iyot ile temizlenir. Pek çok hastada serviks tenekulum ile tutulmadan İnce, esnek, bükülebilir plastik kanül(pipelle)aspirasyon örneği alınabilir. Uterus exenel pozisyonu yakın olduğu durumlarda tenekulum kullanılabilir. Eğer kanül servikal ostian geçmiyorsa yine tenekulum ile beraber servikal dilatörler kullanılarak aspirasyon örneği alınır. Aspirasyon biyopsi örneği yeterli alındığı düşünüldüğünde işlem sonlandırılır. Alınan örnek formalinli kaplara konarak patolojiye gönderilir. Yeterli materyalin

sağlanamadığı durumlarda histereskopi ya da dilatasyon küretaj(karman kanülü ile) işlemi yapılabilir.(71)

Endometrial aspirasyon biyopsisi endikasyonları:

- Post menapozal kanama
- 45yaş ve menapoz arası dönemde olan kadınlarda sık, ağır ve uzamış kanama
- 45yaşından küçük fakat BMI>30kg/m2 olan hastalar
- Anormal uterin kanama şikayeti ile beraber ek risk faktörleri olan hastalar (lynch, cowden sendromu)
- Servikal sitoloji sonucunda atipik glandüler hücre varlığı
- Anormal uterin kanaması olan 40yaş üstü ve servikal sitoloji sonucunda endometrial hücre varlığı
- Endometrial hiperplazisi olan takip edilen hastalarda

Endometrial hiperplazinin tek kontrendikasyonu gebelik durumudur.

2.12. YAYILIM

Endometriyum kanseri direk, lenfatik, hematojen, transtubal yayılım gösterebilir. En sık yayılım direkt yayılımdır. Direkt yolönce miyometriuma sonra serozaya yayılım ile gerçekleşir. Serviks, parametrium ve adnekslere yayıldığı vajinaya ise lenfatik yolla yayıldığı düşünülmektedir. Direkt yayılım gösteren tümörün lokalizasyonu da önemlidir. Alt segment tümörlerinin servikse, üst segmentteki tümörlerin ise serozaya, fallop tüplerine adnekslere yayıldığı görülmüştür. Transtubal yayılım ile tümör hücrelerinin peritoneal boşluğa dökülüp retrograd yayıldığı düşünülmektedir. Lenfatik yayılım pelvik ve paraoartik lenf nodları ile olmaktadır. Çoğunlukla eş zamanlı hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu yayılımı görülür. Hematojen yayılım ileri evrede ve genellikle akciğere olmaktadır fakata beyin, karaciğer ve kemik metastazları da görülmektedir.(72)

2.13. EVRELEME

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrenir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun 2023 'de düzenlediği evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Evrelemede totalhisterektomi, bilateralsalpingo-ooferektomi ile gereği durumunda lenfadenektomi, omentektomi ile yapılır. Cerrahi evrelemede pelvik yıkama gerekli değildir periton boşluğunda tümör hücreleri görülmesi halinde yapılır.

Tablo 2.4. Endometrium Kanseri FIGO 2023 Cerrahi Evreleme Sistemi(73)

Evre 1	Uterus ile sınırlı						
-Evre1a	Endometrium ile sınırlı, endometrial polip ve myometriumun yarısından azında invazyonu olan lenfovasküler alan invazyonu olmayan yayılım <table><tr><td>1A1</td><td>Endometriumda polip veya endometriumda sınırlı tümör</td></tr><tr><td>1A2</td><td>Agresif olmayan tip, lenfovasküler alan invazyonu olmayan yada lokal olarak iç miyometrial invazyon</td></tr><tr><td>1A3</td><td>Uterus ile ovaryumlarla sınırlı, düşük derecede endometrioid karsinomlar</td></tr></table>	1A1	Endometriumda polip veya endometriumda sınırlı tümör	1A2	Agresif olmayan tip, lenfovasküler alan invazyonu olmayan yada lokal olarak iç miyometrial invazyon	1A3	Uterus ile ovaryumlarla sınırlı, düşük derecede endometrioid karsinomlar
1A1	Endometriumda polip veya endometriumda sınırlı tümör						
1A2	Agresif olmayan tip, lenfovasküler alan invazyonu olmayan yada lokal olarak iç miyometrial invazyon						
1A3	Uterus ile ovaryumlarla sınırlı, düşük derecede endometrioid karsinomlar						
-Evre1b	Myometriumun yarısından fazlasında invazyonu olan fakat lenfovasküler alan invazyonu olmayan						
Evre2	Servikal stroma invazyonu veya myometrium invazyonu veya lenfovasküler alan invazyonu olan fakat uterus ile sınırlı yayılımı olan agresif histotipler						
-Evre2a	Servikal stroma invazyonu						
-Evre2b	Lenfovasküler alan invazyonu						
-Evre2c	Myometriyuma invazyonu bulunan agresif(ör: yüksek dereceli histolojiler)						

Tablo 2.4. (devam) Endometrium Kanseri FIGO 2023 Cerrahi Evreleme Sistemi(73)

Evre3	Lokal ve/veya rejjyonel yayılmış tümör	
-Evre3a	Uterus serozası veya adneksiyel yayılım	
	3A1	Ovaryumlar ya da tuba uterina yayılımı • Evre IA3 dışında kalan olgular
	3A2	Uterusun subseroza tutulumu veya uterus seroza aşımı
-Evre3b	Vajina, parametra yada pelvik peritona yayılım	
	3B1	Vajen ve/veya parametriuma direk invazyon ya da metastaz
	3B2	Pelvik periton tutulumu
-Evre3c	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu yayılımı	
	3C1	Pelvik lenf nodu metastazı 3C1i Mikrometastaz 3C1ii Makrometastaz
	3C2	Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı 3C2i Mikrometastaz 3C2ii Makrometastaz
Evre4	Mesane ve/veya bağırsak mukozasına invazyon ve/veya uzak metastaz	
-Evre4a	Mesane ve/veya bağırsak mukozasına invazyon	
-Evre4b	Pelvis dışında abdominal periton metastazı	
-Evre4c	Uzak metastaz eksta veya intra abdominal lenf nodları metastazı dahil; renal arterler, akciğer, karaciğer, beyin veya kemik vb	

- 2023 FIGO ENDOMETRİUM KANSERİ MOLEKÜLER SINIFLANDIRMA

Yeni sınıflandırmada evreleme aşamalarına moleküler alt tipleri de ekleyerek prognoz takibine yardımcı olacağı düşünülmüş. Prognoz takibi, sonrasında adjuvan tedavi yönetimi için tam moleküler sınıflandırmayı her olguda önermektedir. (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn). Moleküler sınıflandırma için biyopsi yöntemi kullanılır.

- **İyi Prognoz:** patojenik POLE mutasyonu (POLEmut)
- **Orta prognoz:** mismatch repair deficiency (MMRd)/microsatellit instabilite ve no specific molecular profile (NSMP)
- **Kötü prognoz:** p53 anormalliği (p53abn)(73)

Bu sınıflamada, yapılan cerrahi sınıflama sonucuna evre 1 ve 2 de evrenin yanında “m” eklenerek gösterilir. Evre 3 ve 4 te moleküler sınıflama modifikasyonu yapılmamaktadır.

Tablo 2.5. FIGO 2023 Moleküler Sınıflama(74)

MOLEKÜLER SINIFLAMA	EVRE
Polemut endometriod karsinomu,uterusa sınırlı olan veya servikal tutulumu olan(lenfovaskülre alan invazyonu , histolojik tipinden bağımsız)	Evre 1Am-POLEmut
P53abn,uterusta sınırlı fakat myometrial invazyonu olan $\pm$ servikal invazyon(lenfovaskülre alan invazyonu ve histolojik tipten bağımsız)	Evre 2Cm-p53abn

2.14. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tanı ve tedavi için yapılan histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu sonrası rekürrens ve tedavi planını düzenlemek için prognostik faktörler kullanılır. Evre, tümör derecesi ve invazyon derinliği prognozu etkilene en önemli faktörlerdir.

-YAŞ: İleri yaştaki hastalarda genç yaştaki hastalara göre sağ kalım ve prognoz kötüdür. Genç hastalarda yüksek oranda endometrioid tip, düşük grade, myometrial invazyon düşük olması nedeni ile sağ kalım oranları daha yüksektir.(75)

-GRADE: Hastalarda grade arttıkça prognoz kötü yönde etkilenir, grade 3 olduğunda tümör %50 den fazla solid büyüme paterni göstermiştir ve mortlite artar.(76) Tümörün gradei sağ kalımla ters ilişkilidir. Grade arttıkça rekürrens oranı da artar. Grade üçe geldiğinde tümörün myometrial invazyonu, lenfatik tutulumu, serviks tutulumu ve uzak metastazı artmıştır.(77)

-HİSTOLOJİK TİP: Non endometrioid kanserlerde, endometrioid kanserlere göre nüks ve metastaz riskü yüksektir. Endometrioid kanserler erken tanı alır ve prognozu iyidir.(78)

-EVRE: Evre sağ kalım üzerinde en önemli prognostik faktördür. Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama olarak %80-90, Evre 2 için %70-80'dir ve Evre 3 ve 4 için yaklaşık % 20'tir.(79)Endometrial karsinomlu hastalarda prognoz

olumludur, çünkü hastaların büyük çoğunluğu endometrioid histolojiye sahiptir ve erken evrede tanı ve tedavi almaktadır.

-LENFOVASKÜLER İNVAZYON: Lenfovasküler alan yayılımı, lenf nodu metastazı hem evre hem de adjuvan tedavi üzerinde önemli bir prognostik faktördür.(80)

-MOLEKÜLER FAKTÖRLER: Moleküler sınıflandırma ile birlikte birçok moleküler faktör prognoz üzerinde etkili olmaya başladı. Bunlar Dna polimeraz epsilon (POLE) mutasyonu, MMR, anormal p53 mutasyonu, HER2 mutasyonu gibi molekülleri içerir. Bu testlere erişim zordur fakat eğer kullanılabilirse endometrial kanser evrsi ve prognozunda etkili olabilir.(74) Yapılan çalışmalara göre POLE mutasyonu olan hastaların sağ kalım oranları yüksek iken, p53mut olan hastalarda kötü prognoz izlenmiştir.(81)

-SERVİKS, ISTHMUS TUTULUMU: Servikal ve isthmus tutulumu tümörün uterus dışına yayılımını gösterdiği için rekürrens ve lenf nodu tutulumu ile bağlantılı bulunmuştur. Uterusla sınırlı olan tümörde sağ kalım oranı yaklaşık %13 fakat alt uterin segmente inmiş olan tümörlerde sağ kalım oranı yaklaşık %44 şeklinde bulunmuştur.(82)

-PERİTONEAL SİTOLOJİ: Endometrial evreleme sisteminde periton sitolojisi yer almamaktadır fakat cerrahi evreleme yapılan hataların %11'inde pozitif periton sitolojisi gelmektedir.(83) Periton sitolojisi pozitifliğinin prognoz üzerindeki etkisi hakkında net bir bilgi henüz belirlenmemiştir. Yapılan sistematik incelemelerde pozitif peritoneal sitolojiyle ilişkili prognozun diğer faktörlerin varlığına göre değiştiğini bulundu.(84)

-IRK: Irk prognoz üzerinde etkili bir faktördür. Siyah hastalarda, beyaz hastalara göre prognozun kötü seyrettiği görülmüştür fakat bu etki ırka dayalı önyargıdaki dengesizlikler, sosyoekonomik faktörler, bakıma erişim kolaylığı eşitsizliği nedenlerinden dolayı tam olarak açıklanamamıştır.(85)

-MYOMETRİAL İNVAZYON: Myometrial invazyon, invazyonun derinliği prognoz üzerinde önemli bir faktördür çünkü evre üzerinde etkilidir. Myometrial invazyon derinliği artışı ile beraber hematojen ve lenfatik yayılım riski ve nüks riski artar. Myometrial invazyon, myometriumun yarısından fazlasında olduğu durumlarda

yani evre1b hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz ve ekstrauterin yayılımı beraber nüks riski artmıştır.(86)

2.15. HİSTOPATOLOJİ

FIGO2023 sınıflamasına göre endometrium kanserini insidansı, hormonal tedaviye yanıtı, klinik davranışlarına göre ikiye ayırır.(73)

-AGRESİF HİSTOLOJİK TİPLER: Endometrioid tip olmayan histolojiler ve 3.derece endometrioid tip histolojileri içerir. Endometrioid tip olmayan histolojiler arasında: seröz, berrak hücreli, karsinosarkom, mikst karsinom, andiferensiye karsinom, mezonefrik benzeri, gastrointestinal tip müsinöz karsinomlar dahildir. Bu tümör grubu obezite ile ilişkili olmayan, östrojenden bağımsız daha çok atrofik zeminde gelişen kötü prognozlu, yüksek nüks oranlı tümör tipleridir.

-AGRESİF OLMAYAN HİSTOLOJİK TİPLER: Evre 1 veya 2 endometrioid histolojik tipler ve gastrointestinal tip olmayan müsinöz karsinomları içerir. Endometrium kanserinin yaklaşık %80'nini oluşturur. Bu tümörler iyi prognozlu, ötrojen maruziyeti ile endometrial hiperplazi zemininden gelişen, obezite ile ilişkili, progesterone yanıt veren tiplerdir.(74)

2.16. TEDAVİ

2.16.1. Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri tedavisi histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Cerrahi sırasında inspeksiyon ile pelvik, abdominal organlar incelenir, batın sıvı sitolojisi 2023 FIGO evrelemesinde gerekli görülmemiştir fakat şüpheli durumlarda yapılır, evreleme yapılacaksa lenfadenektomi de eklenir.

Hastaya uygulanacak cerrahi ameliyatı hastanın genel durumu, ek hastalıkları, obezite durumu, uterusun büyüklüğü, geçirilmiş cerrahileri ile beraber değerlendirilerek karar verilir. Laparatomik yapılan ameliyata göre laparoskopik vajinal histerektomi ve minimal invaziv cerrahiler(MIS) daha az oranda ameliyat esnasında ve sonrasında komplikasyon oranına sahiptir.(87)

Cerrahi tedavide primer amaç tümörü almak ve adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığına karar vermektir. Geleneksel olarak, bu prosedür genellikle orta hat laparotomi ile gerçekleştirilirdi ve bu ameliyatlara sonucunda önemli oranda perioperatif morbidite ve mortalite görüldü bu yüzden amaç her zaman mümkün olan en az cerrahi yaklaşımı kullanmaktır yani minimal invaziv cerrahi yöntemlerini(MIS, laparoskopi veya robotik cerrahi).(88)

Cerrahi hazırlık için preoperatif değerlendirme hastanın öncelikle geniş anamnezi, kan tetkiklerinin alınması, özgeçmişindeki tüm özelliklerinin kaydedilmesi ve anestezi ve reaminasyon uzmanları ile beraber değerlendirilmesi ile başlar. Transvajinal ultrasonografi ve posteroanterior akciğer grafisi hastalardan rutin olarak istenir. Hastanın multipl değerlendirilmesi ile eğer metestaz şüphesi varsa gerekli görüntüleme yöntemleri istenir.(89)

-Laparoskopi veya robotik cerrahi: Yapılan araştırmalara göre total laparoskopik histerektomi veya laparoskopi yardımlı vajinal histerektominin laparotomiye göre ameliyat esnasında ve sonrasında daha az oranda komplikasyona neden olduğunu gösterilmiştir. Ve yine yapılan çalışmalarda laparoskopiyle yapılan ameliyat hastalarında ameliyat sonrasında yan etkilerin daha az görüldüğü kanıtlandı. Laparoskopi geçiren hastalarda, postoperatif 6 haftalık dönemde genel yaşam kalitesinin daha üstün olduğu, daha az fiziksel semptom, daha az ağrı ve ağrıyla ilişkili işlev bozukluğu, daha iyi fiziksel fonksiyon ve duygusal durum, normal aktivitelere daha erken dönüş, işe daha erken geri dönüş ve daha iyi biyopsikososyal işlevsellik elde edildi. Laparoskopi yapılanlarda, laparotomiyapılanlara göre daha kısa hastanede kalma süresi ve belirgin olarak daha az postoperatif komplikasyon gözlemlendi. İntraoperatif komplikasyon oranları ve metastatik hastalığı tespit etme oranları hem laparoskopik hem de laparotomik grupta benzer görülmüştür. (90)

Laparoskopik cerrahi yapılan hastaların %25.8'i laparotomiye dönüştü ve bu dönüşüm oranları BMI yüksekliği ile korole bulundu. BMI ≥ 40 kg/m² olan hastaların %57 si laparoskopik başlayıp laparotomiye dönüştü. Obez hastaların değerlendirilmesinde cerrahi seçeneği azalmaktadır.

-Robotik histerektomi: Robotik cerrahinin, klasik laparoskopiye oranla benzer sonuçlar verdiği görülmüştür, avantajı ise operasyon esnasında daha az

laparotomiye dönüşüm olmuştur. Robotik cerrahi günümüzde henüz çok yaygınlaşmamıştır ve daha yüksek maliyet içermektedir fakat özellikle obezitesi olan hastalarda laparotomiye dönüşüm oranlarını azaltabilir.(91) Özellikle son 10 yılda robotik cerrahi bir çok kanser türü için alternatif tedavi yöntemi olarak gündeme gelmiştir. Robotik cerrahinin birçok avantajı vardır, bunlar arasında üç boyutlu görselleştirme, yüksek enstrüman hareket özgürlüğü, gelişmiş ergonomi, daha kısa operasyon süreleri, daha fazla lenf nodu diseksiyonu ve cerrah konforu bulunmaktadır. Robotik histerektominin potansiyel faydalarına rağmen, bunu laparoskopik histerektomi ile karşılaştıran çalışmalar genellikle küçük ölçekli ancak deneyimli cerrahlar ve merkezlerle sınırlıdır. Bugüne kadar yapılan en büyük çalışmaların birinde robotik cerrahide kan kaybı ve operasyon süreleri laparoskopik histerektomiye göre düşük bulundu.(92) Robotik cerrahide yüksek maliyet, ulaşım zorluğu ve hangi hastalarda tercih edileceği henüz netleşmediği için kesin veriler elde edilememiştir.

-Laparotomik Histerektomi: Minimal invaziv cerrahinin mümkün olmadığı büyük uteruslu, geçirilmiş operasyonları nedeniyle yapışıklığı olan hastalar, obezitesi olan hastalarda orta hat insizyonu ile laparatomik histerektomi hala değerini korumaktadır.(93) Erken evre ve uygun olan hastalarda (Pfannenstiel, Maylard veya Cherney) insizyonları yoluyla histerektomi yapılabilir. Laparotomi ile abdomene girildikten sonra explore edilir periton metestazı değerlendirmesi yapılır ve metestaz şüphesi durumunda 100cc salin yıkama ile batından mai alınır ve şüpheli metestaz varsa biyopsi alınır. Periton yıkama sıvısında bulunan tümör hücreleri, ana tümörün transtubal, lenfovasküler invazyon sonucu olabilir. Periton sitolojisi adjuvan tedaviyi ve evreyi etkilemediği için uzun senelerdir rutin prosedürlerden çıkarılmıştır.(94) Hataya lenf nodu diseksiyonu yapılsa histerektomiden önce yapılır. Devamında histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılır. Sonuç olarak cerrahide insizyon seçimi yapılırken birçok faktör dikkate alınır ve asıl amaç operasyon sırasında batını yeterli görecektir şekilde olmasıdır.(95)

-Vajinal Histerektomi: Periton explorasyonunun gerekli olmadığı, metestaz şüphesi olmayan hastalarda yapılabilir.(96) Yapılan araştırmalar sonucu özellikle 70 yaş ve üstü hastalarda endometrium kanseri tedavisinde vajinal histerektomi tercihinin

daha iyi iyileşme oranları ile sonuçlandığını göstermiştir. Uzun süreli sağ kalım oranları laparotomi ile benzer çıkmıştır.

-Radikal Histerektomi: Eğer tümörün servikal tutulum şüphesi varsa vajenin yukarısı ve parametriumun da çıkarılmasını içeren radikal histerektomi tercih edilir.(97)Radikal histerektomi komplikasyon ihtimalinin yüksek olması nedeni ile erken evrede tercih edilmemektedir.

-Doğurganlığın Korunması: Üreme çağındaki düşük riskli endometrium kanseri hastalarında progestin tedavisi ve cerrahi evrelemenin çocuk doğduktan sonra yapılmasıdır. Bu karar verilmeden önce hastanın tıbbi öyküsü, fizik muayenesi, endometrial aspirasyon biyopsi sonucu, MR ve/veya BT sonuçları ile kapsamlı değerlendirilmesi gerekir. Hastanın detaylı incelemesinde en önemli husus bu hastalarda endometrium kanseri ile eş zamanlı overlerde primer tümör olabileceğidir. Doğurganlığın korunması ancak iyi diferensiye, endometriumda sınırlı olan ve myometrium invazyonu yarıdan az olan hastalarda düşünülebilir. Bu hastalarda progesteron tedavisi verileceği zaman ek risk faktörleri tekrar tekrar değerlendirilmelidir ve cerrahi için beklene sürede yakın takip edilmelidir.(98)

-Primer Radyasyon tedavisi: Eğer cerrahiye tolere edmeyecekse hasta ancak bu durumda ve çok nadir olarak tercih edilebilir.(99)

2.16.2. Adjuvan Tedavi

Yüksek riskli endometrium kanseri durumunda tek başına histerektomi yeterli olmamaktadır ve takiben prognoz kötü seyretmektedir. Özellikle bu hasta grubunda adjuvan tedavi uygulanmaktadır. Endometrium kanserinde adjuvan tedavide tercih çoğunluk olarak radyoterapidir. Fakat bazen yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin beraber verildiğinde nüks oranlarında azalma olduğu görülmüştür.(100) Hastalar cerrahi evreleme sonrası gelen patoloji sonuçlarına göre histolojik tipine, gradeine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır.

- Yüksek Riskli Hastalık Tedavisi:

- Berrak hücreli adenokarsinom (her hangi bir evrede)
- Seröz adenokarsinom (her hangi bir evrede)
- Evre 3 endometrioid karsinom

- **Herhangi bir histolojideki evre 3-4 hastalık** yüksek riskli hastalık grubunu içermektedir.

Yüksek riskli endometrial kanserli hastaların adjuvan tedavisinde belirli bir protokol yoktur.(101)

- Yüksek riskli ve evre 1,2 olan hastalara yaklaşım:

- Evre 1A(myometrial invazyon olmaksızın) Berrak hücreli veya seröz histoloji olan hastalarda adjuvan vajinal brakiterapi (VBT) önerilir.
- Evre 1A(myometrial invazyonu olan), evre1B, evre2 berrak hücreli veya seröz hücreli histolojik tip olan pelvik radyasyon tedavisi veya kemoterapi önerilir. Bu hastaların değerlendirilmesine göre vajinal brakiterapi eşlik edebilir veya etmeyebilir

- Yüksek riskli ve evre 3,4 olan hastalara yaklaşım:

Cerrahi sonrası bu hastalara lokal nüks riski için VBT ve beraberinde adjuvan kemoterapi önerilebilir.

Cerrahiye alınmayan hastalarda ise direkt kemoterapi önerilir. Bu hastalarda pelvik RT'nin rolü hastalığa ve hastaya göre değerlendirilmektedir.

- **Orta Riskli Hastalık Tedavisi:**

- **Evre 1-2, myometriumun yarısından az invazyon+ lenfovasküler invazyon yapmış olan tümörler**
- **Evre 1-2, myometriumun yarısından çok invazyon veya gizli servikal stromal invazyon**
- **Evre 3, myometriumun yarısından azına invazyon gösteren**

Orta risk grubundaki hastalarda, hastalık düşük –orta vye ayüksek-orta olarak değerlendirilir ve ona göre radyasyon tedavisi seçilir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) kriterlerine göre;

- Yüksek-orta risk grubu: 70 yaş ve üzerinde olan; derin myometrium invazyonu olan, evre 2 veya 3, lenfovasküler alan invazyonu risk faktörlerinden herhangi biri varsa yüksek orta risk grubudur. 18yaş ve üzerinde ise her üç faktörü de içeriyorsa yine yüksek-orta risk grubundadır.(102)

Yüksek-orta risk kriterleri yokluğunda kalanların düşük-orta risk grubunda olduğu kabul edilir. Düşük-orta risk grubundaki hatalarda post operatif prognoz iyidir bu yüzden gözlem önerilir. Yüksek-orta risk kriterleri hastalara ise cerrahi sonrası adjuvan RT ve gerekirse VBT(vajinal brakiterapi)önerilir.

- Düşük Riskli Hastalık Tedavisi:

- **Evre 1-2 tümörler**
- **Endometriumla sınırlı olan, myometriumun yarısından azını invaze eden**
- **Lenfovasküler alan invazyonu olmayan**
- **Gastrointestinal olmayan müsinöz tip**

Bu grup hastalarda adjuvan tedaviye gerek kalmaz çünkü cerrahi tedavi yeterli olur.(74)

2.17. TEDAVİ SONRASI İZLEM

Endometrium kanseri tedavi sonrasında yakın takibin en önemli sebebi nüks olursa erken teşhis edebilmektir. Bazı klinikler tedavi sonrasında CA125 ve görüntüleme yöntemlerini kullanmaktadır.(103) Hastalara bu süreçte danışmanlık yaparken psikolojik destek vermek ve gereksiz testlerden kaçınmak önemlidir. Araştırmalar sonucu nüks oranlarının tedavi sonrası ilk üç yıl içerisinde çok yüksek olduğunu göstermektedir. Bu yüzden takip ilk birkaç yıl yoğun olmalıdır. Bu takipler esnasında en önemlisi spekulum muayenesi, pelvik ve rektovajinal muayenenin de içinde bulunduğu fiziksel muayenenin detaylı yapılmasıdır. Fizik muayene ve semptom takibi ile nüks tespitinin %80 'e ulaştığı görülmüştür.(103) Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Jinekolojik Onkoloji Derneği'nin (ESGO) kılavuzlarına göre:

-Tedaviyi takip eden ilk 2 sene her 3 le 6 ayda bir, sonrasında her 6 ayda bir ve sonrasında senede bir spekulum muayenesi, pelvis ile rektovajen muayenesi dahil fizik muayene yapılması uygun görülmüştür. Yapılan bir araştırmaya göre tedavi sonrası hastalarda takibe vajinal sitoloji, laboratuvar veya görüntüleme incelemelerinin eklenmesine gerek bulunmamıştır.(104)

Eğer hasta takipleri sırasında semptom varsa ve fizik muayenede şüphe varsa akciğer grafisi, BT, manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir. Asemptomatik hastalarda rutin takipler esnasında akciğer grafisi kullanılmamaktadır.(103)

2.18. ENDOMETRİUM KANSERİNDE NÜKS

Endometrium kanseri tedavi sonrası nükslerin %68-100 'ü ilk üç yıl içerisinde çıkar.(105) Bu nükslerin yaklaşık yarısı lokaldir. Nüks semptomatik olmadan görülebilir fakat endometrium kanseri nükslerinin %70'i semptomatik seyretmektedir. Asemptomatik ve semptomatik nüksler kıyaslandığında hayatta kalma oranları hakkında belirli bir fark görülmemiştir. Nüks oranı primer tümörün prognostik faktörleri ile korelasyon gösterir.(106) Nüksün en yaygın olduğu bölgeler vajinal cuff, pelvis, uzak metastazlar içerisinde akciğerdir. Vajinal cuff nükslerinde vajinal kanama şikayeti, pelvise nüks var ise ağrı şikayeti ile başvururlar. Uzak metastazlarda ise metastaz olan organla ilgili şikayetler ile başvururlar.

Asemptomatik nükslerde tespit etmek için:

- fizik muayene,
- akciğer grafisi
- abdominal ve/veya pelvik ultrason
- bilgisayarlı tomografi (BT) taraması
- pozitron emisyon tomografisi gibi rutin klinik ve/veya görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.(107)

Yapılan bir çalışmada vajinal nüksü olan hastalar, ekstrasvajinal nüksü olanlara göre belirgin bir şekilde daha yüksek sağ kalım oranlarına sahip bulunmuştur. Daha önce vajinal brakiterapi almış olan hastalarda nüks sonrası sağ kalım oranları düşüktür.(108) Nüksün yerinden başka nüksün tespit edilmesine kadar geçen süre de sağ kalım üzerinde etkili bulundu.(109)

Nüks şüphesinde akciğer, abdomen, pelvis için MR, PET, veya kombine PET-CT kullanılabilir. CA-125 ölçümü eğer ilk tanı esnasında elde edilmiş değer varsa ve bu değer üzerinde yükselme gözlenmiş ise ancak bu durumda anlamlı olabilir. Fakat yapılan araştırmalarda CA-125 ölçümleri kullanılarak yapılan nüks

takiplerinde nüksün erken tespiti ve sağ kalımı etkilemediği bulunmuştur.(110) Nüks şüphesi olan hastalarda tanı doğrulamak için tekrar patoloji örneği alınması gerekir. Tanı doğrulamanın yanında tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi ve östrojen/progesteron reseptörü varlığını teyit etmek için de gereklidir. Daha önce radyoterapi almamış, vajinal veya pelvis nüksü olan hastalarda cerrahi yerine radyoterapi önerilir.(111) Daha önce radyoterapi tedavisi almış ve lokorejyonel nüksü olan(vajinal veya pelvik)hastalarda tercih edilen yöntem cerrahidir. Tekrar ameliyatı tolere edebilecek olan ve görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz dışlanmış olan hastalarda cerrahi tercih edilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanabilir. Nüks sonrası tedavi alan hastaların takibinde ilk üç yıl boyunca 6 ayda bir, takip eden iki yılda ise 6-12 ayda bir takibe devam edilmesi gerekir. Bu hastaların takibinde rutinin dışında akciğer, abdomen ve pelvik BT çekilir.

2.19. INFLAMATUAR MARKERLAR

2.19.1. Hematopoez

Kan hücreleri, kemik iliğinde hematopoez ile oluşturulur. Pluripotent kök hücreler tüm kan hücrelerini oluşturur.(112) Hematopoetik kök hücre, kendini yenilemeye sahiptir. Hematopoezde bulunan öncü hücreler multipotenttir. Bu hücreler tüm kan hücrelerine dönüşebilirler: eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ile dendritik hücreler.(113) Enfeksiyon veya inflamasyon durumunda üretim hızla arttırılabilir. Lökositler; granülosit(polimorfonükleer nötrofilleri (PMN'ler), eozinofilleri ve bazofilleri), monosit ve lenfositten oluşur. Kan hücreleri üretimindeki myelopoez en küçük multipotent hematopoetik kök hücrenin miyeloid hücrelere farklılaşması ile başlar. Miyeloid öncül hücrelerden bir çok büyüme faktörü etkisi ile farklılaşma sonucu nötrofil, eozinofil, bazofil ve monositer oluşur.

Lenfosit için 800 ila 5000 (0.8-5.0) lenfosit/ml, nötrofil için 3.000–7.000/mm³ v, platelet sayımı için 150,000 – 450,000/dL aralığında normal değerlerdedir.

2.19.2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi(SIRI) ve İnflamatuvar Diğer Belirteçler

Periferik venöz kan parametreleri kullanılarak sistemik inflamatuvar yanıt indeksi hesaplanabilir. SIRI indeksi nötrofil x monosit / lenfosit şeklinde hesaplanır. Nötrofil lenfosit oranı(NLO), lenfosit monosit oranı(LMO), trombosit lenfosit oranı (PLO),monosit lenfosit oranı (MLO)diğer inflamatuvar parametrelerdir. Bu parametreler kolay elde edilen ve kolay hesaplanabilen inlmatuvar parametrelerdir.

2.20. KANSER VE SIRI İLİŞKİSİ

Kanserin başlaması, ilerlemesi, metestazi, klinik sürecinde inflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. Acmaz ve arkadaşlarının 2014’de yaptığı çalışmada da kronik inflamasyon ve kanser arasındaki ilişki araştırılıp aradaki bağlantı kurulmuştur.(114) Endometrium kanseri risk faktörleri arasındaki karşılanmamış östrojen, anovulasyon, erken menarş ve geç menapoz gibi nedenlerin aslında endometriumu kronik bir şekilde inflamasyona maruz bıraktığı düşünülmektedir. Progesteron tarafından yeterince karşılanmayan endojen veya ekzojen östrojen endometrial epitel hücrelerinde aşırı mitotik aktiviteye neden olur. Artan aşırı mitotik aktivite sonucunda DNA replikasyon ve onarım hataları olmaya başlar. Artan DNA mutasyonları sonucunda endometriumda hiperplazi gelişir ve ardından bu durumu endometrial karsinom gelişim mutasyonları takip eder. Harris ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise 5-9 yıl boyunca düzenli olarak non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde azalma görülmüştür.(115) Aspirin veya diğer NSAİ ilaçlar COX(siklookisijenaz enzimini)inhibisyonu sonucu prostoglandin sentezini inhibe ederek tümör büyümesini engeller.(6) NSAİ ilaçların özellikle COX-2 enzim inhibisyonu ve prostoglandin kaskatını blokajı sonucu mutajenez, mitojenez, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere karsinogenezin çeşitli basamaklarını bloke ettiği görülmüştür.(115) İnflamasyon sonucu artan sitokinler COX-2 enzimi gibi çeşitli enzimleri indükler. COX-2 enzimi arasıdonik asitten prostoglandin E2 üretir. Böylece prostoglandin seviyeleri yükselir. PGE2; IL-6,IL-8,VEGF(Vasküler endotelyal growth faktör) gibi tümör büyümesi, invazyonu, ve metestazi için gerekli olan sitokinleri ve büyüme faktörlerinin üretimini arttırarak karsinogenezi destekler.(6) COX-2 ve PGE2

endometrium kanseri için risk faktörlerinden olan aşırı kanaması olan kadınlarda yüksek bulunmuştur. Yüksek prostoglandin E2 seviyelerinin endometriumda neoplaziyi tetiklediği düşünülmektedir.(116) Yapılan daha güncel kanser – inflamasyon ilişkisini araştıran çalışmalar nükleer faktör (NF-KB) aktivitesini araştırmaktadır. NF-KB apoptoz, hücre büyümesi, bölünmesi, angiogenezi arttıran transkripsiyon faktörüdür. Hamilelik süresince nükleer faktör aktivitesindeki azalma ile vücuttaki inflamasyonun azaldığı görülmüştür.(117) TNF-alfa, IL-1 gibi sitokinlerin NF-KB’yi aktive ettiği görülmüştür. Bu sitokinler sonucu serbest kalan NF-KB hem kanser hücrelerini hem de tümör büyümesine yardımcı sitokinleri aktive eder. Böylece kronik inflamasyon sonucu inflamatuvar sitokinlere maruz kalan doku kanserojenik sürece daha duyarlı hale gelir. Bunların dışında yaşam stilinde inflamasyonda etkili olduğu görülmüştür. Endometrial kanserle ilişkilendirilen faktörlerin obezite gibi sistemik IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin vücutta arttığı görülmüştür. Progesteronun endometrium dokusunda anti-inflamatuvar etkileri vardır. Prostoglandinlerin parçalanmasını kolaylaştırır, COX-2 inhibisyonu yapar, proliferatif fazda NF-KB’nin yaptığı proliferatif etkileri inhibe eder. Dolayısıyla progesteron yokluğunda sadece östrojene maruz kalan endometrium inflamasyona maruz kalır. Ayrıca pro-inflamatuvar ortamda östrojen progesteron dengesizliği sonucu dolayısı ile endometriumu neoplastik sürece yatkın hale getirir. Yapılan biyopsi sonuçlarında NF-KB’nin endometrial hiperplazide ve endometrial karsinomda görülmesi inflamasyon ve endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan kanıtlardandır. (118)

Literatürde endometrial hiperplazi ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi açıklayacak yeterli çalışma yoktur. Anormal uterin kanama, endometrium kalınlığındaki artış şikayetleri ile başvuran kadınlar da periferik kandan bakılan inflamatuvar belirteçler ile hiperplazide atipiyi tahmin etmek mümkündür.(119) Proctor ve arkadaşlarının 2011 de yaptığı çalışma sonucu PLO(platelet lenfosit oranı) meme, over ve kolon kanserinde prognostik faktör olarak kullanılmaktadır.(120) Endometrium kanserinde ve öncü lezyonlarında da SIRI(sistemik inflamatuvar yanıt indeksi),NLO, PLO, LMO, MLO’nun kullanılabileceği düşünülmektedir. Hemogram tetkikinde bulunan nötrofil değerinin lenfosit değerine bölünmesi ile NLO ve platelet değerinin lenfosit değerine bölünmesi ile PLO değeri hesaplanır. MLO

değeri ise monositin lenfosit değerinin bölünmesi ile hesaplanır. Endometrium kanseri tanısı almış hastalarda ameliyat öncesi bakılan periferik kandaki hemogloblin düşüklüğü ve trombositozun hastalığın seyirinde ve evresini belirlemede bağlantısı olduğu görülmüştür.(120) Yapılan bir çalışmada anemisi olan endometrium kanseri hastalarında sağ kalımının, olmayanlara göre düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada yüksek nötrofil ve trombosit sayılarının da endometrium kanseri hastalığın seyrini ve evresini kötü etkilediği görülmüştür. Serviks kanserinin ileri evresinde olan hastalarda yapılan başka bir araştırmada yüksek nötrofil seviyelerinin metastaz ve nüks ile ilişkisi bulunmuştur böylece yüksek nötrofil seviyelerinin hastalığın prognozunu tahmin etmede ulaşılabilir ve en iyi belirteç olduğu bulunmuştur.(121) İnflamatuvar sürecin endometrium kanseri ile güçlü bir ilişkisi olması nedeni ile endometrial hiperplazi ile de bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Poliklinik şartlarında periferik kan değerlendirmesi yapılarak atipili endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri 'nin tahmin edilmesi ve patolojik olarak normal hastalardan ayırt edilmesi mümkün olabilir.(120)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin (nötrofil x monosit/ lenfosit) probeküretaj sonuçlarını öngörmede ve endometrial kanseröz-prekanseröz lezyon ayırımında, etkili bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlenmesidir.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Ankara ilinde, üçüncü basamak hastane olan T.C. S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji Poliklinikleri'ne 01 Ocak 2012- 01 Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran probe küretaj yapılan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil olma ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan ve aktif enfeksiyonu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Probe küretaj sonucu atipili endometrial hiperplazi ve adenokarsinom çıkan toplam 96 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Belirtilen tarihler arasında probe küretaj sonucu atipisiz endometrial hiperplazi olan toplam 280 hasta arasından 3 hastada bir hasta şeklinde 96 hasta seçilmiş ve kontrol grubuna dahil edilmiş, çalışma toplam 192 hasta ile yapılmıştır.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 20 yaş ve üzeri hastalar
- Dr. Sami Ulus EAH sisteminde probeküretaj patoloji sonucu endometrial hiperplazi ve adenokarsinom gelen hastalar

- Dr. Sami Ulus EAH sisteminde probeküretaj işlemi öncesinde (24 saat içinde) hemogram tetkiki alınmış olan hastalar
- Dr. Sami Ulus EAH sisteminde probe küretaj sonucu endometrial hiperplazi ve adenokarsinom gelen ve aktif enfeksiyonu olmayan hastalar (ÜSYE, ASYE, İYE, AGE, VAJİNİT, PID)

3.5. ÇALIŞMADA HARİÇ TUTULMA KRİTERLERİ

- 20 yaş altı hastalar
- Gebe kadınlar
- Dr. Sami Ulus EAH sisteminde patoloji sonucu olmayanlar
- Dr.Sami Ulus EAH sisteminde patoloji sonucu endometrial hiperplazi ve adenokarsinom harici gelenler
- Endometrial kanser haricindeki kanser hastaları
- Eksojen hormon maruziyeti (OKS/HRT) olanlar
- Tamoksifen (SERM) tedavisi alanlar
- Son üç ay içerisinde herhangi bir nedenle kan transfüzyonu alan hastalar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- Dr. Sami Ulus EAH sisteminde probe küretaj sonucu endometrial hiperplazi ve adenokarsinom gelen ve aktif enfeksiyonu olan hastalar (ASYE, ÜSYE, İYE, AGE, VAJİNİT, PID)

3.6. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZİ

H0: Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin endometrial prekanseröz ve kanseröz patolojileri öngörmede rolü yoktur.

H1: Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi'nin endometrial prekanseröz ve kanseröz patolojileri öngörmede rolü vardır.

3.7. ARAŞTIRMADA DEĞİŞKENLER

3.7.1. Bağımlı Olan Değişkenler

- Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi sonuçları

3.7.2. Bağımsız Olan Değişkenler

- Demografik bilgiler (yaş, gravida, parite, sosyo-ekonomik durum)
- Patoloji sonuçları

3.8. VERİLERİN TOPLANMASI

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları polikliniğine 01/01/2012 -01/01/2022 tarihleri arasında başvuran anormal uterin kanama ve/veya endometrial kanser riski nedeniyle probe küretaj yapılan eş zamanlı hemogram tetkiki alınmış olan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine hastanemizin elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların başvuru esnasındaki demografik bilgileri, probe küretaj biyopsi sonuçları oluşturulan hasta takip formuna kaydedilmiştir. Alınmış olan hemogram tetkikinden nötrofil, monosit, lenfosit, platelet değerleri kullanılarak sistemik yanıt indeksi, platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı hesaplanmış ve Excel dosyasına işlenmiştir.

3.8.1. Endometrial Biyopsi

Hastanemizde endometrial biyopsi örneği alınacak hastalar dorsal litotomi pozisyonunda hazırlanır. Bimanuel muayene ile uterusun boyutu, şekli ve yönü değerlendirilir. Hastaya uygun spekulum seçilerek yerleştirilir ve servikal değerlendirme yapılır. Serviks antiseptik solüsyonla silinir. Değerlendirme sonrası pipelle servikal ostan yerleştirilerek sabit ve orta basınçla uterus fundusuna doğru ileri geri ve rotasyon ile endometrial yüzey kazınır. Endometrium örneğinin tam olarak alındığından emin olunduktan sonra formalin kabına aktarılır, yeterli doku varlığı kontrol edilir ve patolojiye gönderilir. Gönderilen endometrial biyopsi örnekleri patoloji bölümü tarafından uzman doktorlarca değerlendirilir ve yaklaşık 2-3 hafta (acil hastalar dışında) içerisinde sonuç hastanemiz sisteminden elde edilir.

3.8.2. Hemogram Parametreleri

Hastanemizde probe küretaj planlanan hastalardan rutin olarak hemogram alınmaktadır. Hastalardan alınan periferik kan örnekleri etilen diamin tetraasetik asit

(EDTA) içeren tüplere alınıp, biyokimya laboratuvarında Sysmex XN 1000 serisi hematoloji analizörü adlı cihazda çalışılmaktadır.

3.9. VERİ TOPLAMA FORMU

HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma adı:

Endometrial Hiperplazide Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksinin Endometrial Prekanseroz ve Kanseroz Patolojileri Ön Görmedeki Rolü

Yaş:	
Gravida:	
Parite:	
Özgeçmişte özellik:	
Vücut Kitle İndeksi:	
Sigara:	
Endometrial probe küretaj sonucu:	
Notrofil değeri:	
Monosit değeri:	
Platelet değeri:	
Lenfosit değeri:	
SIRI sonucu:	

Şekil 3.1. Veri Toplama Formu

3.10. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

İstatistik selanalizler SPSS(IBMSPSSStatistics27)adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için

parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test(χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin celenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Hastalık durumunu etkileyen faktörlerin incelenmesinde “Binary(ikili) lojistik regresyon: Backward LR modeli” kullanılmıştır.

3.11. İZİNLER-ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 15/01/2024 tarihinde E-53610172-799-234195 sayılı TUEK kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın Etik kurul onayı 14/02/2024 tarihinde 2024-BÇEK/3 sayı numarası ile hastanemizden alınmıştır.

3.12. ARAŞTIRMA TAKVİMİ

Araştırmaya Ocak 2012-Ocak 2022 tarihleri arasındaki hastalar retrospektif olarak taranarak dahil edilmiş, araştırma 15-Şubat-15 Nisan 2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda endometrial patoloji sonucu endometrioid tip adenokanser ve atipili endometrial hiperplazi olan 96 hasta çalışma grubunu, 280 hasta arasından üç hastadan bir şeklinde atipisiz endometrial hiperplazisi olan 96 hasta seçilerek kontrol grubunu oluşturmuş, çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan 192 hasta dahil edilmiştir.

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT GENEL İSTATİSTİK VERİLER

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Doğum Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz* olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	53,05±10,41	53,5 [27,0-79,0]	43,61±7,76	45,0 [20,0-63,0]	Z=-6,241 p<0,001
Gravida	3,19±2,09	3,0 [0,0-12,0]	2,69±1,52	2,0 [0,0-8,0]	Z=-1,594 p=0,111
Parite	2,63±1,79	2,0 [0,0-12,0]	2,35±1,48	2,0 [0,0-8,0]	Z=-1,014 p=0,311
Normal doğum	2,04±1,94	2,0 [0,0-12,0]	1,80±1,62	2,0 [0,0-8,0]	Z=-0,662 p=0,508
Sezaryen	0,61±0,79	0,0 [0,0-4,0]	0,54±0,68	0,0 [0,0-3,0]	Z=-0,369 p=0,712

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve doğum özellikleri açısından karşılaştırmaları Tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışma grubundakilerin yaş ortalamalarının kontrol grubundakilere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Z=-6,241; p<0,001). Gruplar arasında gravida, parite, normal doğum ve sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş olup (p>0,05), grupların belirtilen özellikler açısından benzer olduğu izlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sosyo-Demografik Özelliklerin Karşılanması

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Medeni durum					
Evli	78	81,3	86	89,6	$\chi^2=2,676$ p=0,102
Bekar	18	18,7	10	10,4	
Çalışma durumu					
Evet	44	45,8	47	49,0	$\chi^2=0,188$ p=0,665
Hayır	52	54,2	49	51,0	
Eğitim düzeyi					
İlköğretim	18	18,8	12	12,5	$\chi^2=3,207$ p=0,361
Ortaokul	29	30,2	23	24,0	
Lise	31	32,2	39	40,6	
Üniversite	18	18,8	22	22,9	
VKİ kategorisi					
Normal (18,5-24,9 kg/m ²)	18	18,8	16	16,7	$\chi^2=1,280$ p=0,527
Fazla kilolu (25,0-29,9 kg/m ²)	55	57,2	50	52,1	
Obez (≥30,0 kg/m ²)	23	24,0	30	31,2	
Gelir düzeyi					
Asgari ücret altında	18	18,7	16	16,6	$\chi^2=1,280$ p=0,527
Asgari ücret	55	57,3	50	52,1	
Asgari ücret üzerinde	23	24,0	30	31,3	
Sigara					
Yok	68	70,8	70	72,9	$\chi^2=0,103$ p=0,748
Var	28	29,2	26	27,1	
Kronik hastalık					
Yok	61	63,5	81	84,4	$\chi^2=10,817$ p=0,001
Var	35	36,5	15	15,6	

Çalışma ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri Tablo 4.2’de izlenmekte olup, medeni durum, çalışma durumu, eğitim düzeyi, VKİ, gelir düzeyi ve sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup ($p>0,05$), grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu tespit edilmiştir.

Gruplar arasında kronik hastalık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş olup ($\chi^2=10,817$; $p=0,001$), kronik hastalığı olmayanların ağırlıklı

olarak kontrol grubunda, kronik hastalığı olanların ise ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Menopoz Özelliklerine Göre İncelenmesi

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz*
	n	%	n	%	
Menopoz					
Premenapoz	35	36,5	76	79,2	$\chi^2=35,897$
Postmenapoz	61	63,5	20	20,8	p<0,001

Çalışma grubundaki 61 kişinin (%63,5) postmenopoz, kontrol grubundaki 76 kişinin (%79,2) premenopoz olduğu belirlenmiştir. Premenopoz olanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda, post-menopoz olanların ise ağırlıklı olarak çalışma grubunda olduğu saptanmış, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2=35,897$; p<0,001) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Çalışma Grubunun Patoloji Sonucuna Göre Dağılımı

Değişken	Çalışma (n=96)	
	n	%
Endometrioid tip adenokanser	47	49,0
Atipili endometrial hiperplazi	49	51,0

Çalışma grubundaki 47 kişinin (%49,0) patoloji sonucunun endometrioid tip adenokansinom ve 49 kişinin (%51,0) atipili endometrial hiperplazi olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Endometrium kalınlığı					
<4 mm	4	4,2	10	10,4	$\chi^2=18,560^*$ p<0,001
4-8 mm	38	39,6	61	63,6	
>8 mm	54	56,2	25	26,0	
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
Ortalama Endometrium Kalınlığı	10,28±6,66	8,9 [1,2-42,0]	7,39±3,36	7,0 [3,0-22,0]	Z=-3,520** p<0,001

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

**Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarının endometrium kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p<0,05$), çalışma grubunun endometrium kalınlığının ağırlıklı olarak 8mm üzerinde, kontrol grubunun ise 4-8 mm aralığında olduğu saptanmıştır. Ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda 10,28±6,66, kontrol grubunda 7,39±3,36 olarak bulunmuş olup, çalışma grubundakilerin ortalama endometrium kalınlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($Z=-3,520$; $p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Postmenapoz Hastalarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Endometrium kalınlığı					
<4 mm	2	3,3	3	15,0	$\chi^2=3,573$ $p=0,059$
≥4 mm	59	96,7	17	85,0	
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
Ortalama Endometrium Kalınlığı	11,85±7,33	9,9 [1,2-42,0]	6,94±3,42	5,9 [3,2-16,0]	Z=-3,414** p<0,001

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

**Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki gruptaki postmenopozal hastaların endometrium kalınlıkları karşılaştırmaları Tablo 4.6’da verilmiştir. Ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda $11,85 \pm 7,33$, kontrol grubunda $6,94 \pm 3,42$ olarak bulunmuş olup, çalışma grubundaki postmenopozal hastaların ortalama endometrium kalınlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptamıştır ($Z=-3,414$; $p<0,001$). Bununla birlikte gruplar endometrium kalınlıklarına göre <4 mm ve ≥ 4 mm olarak sınıflandırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Premenapoz Hastalarının Endometrium Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Endometrium kalınlığı					
<8 mm	22	62,9	47	61,8	$\chi^2=0,010$
≥ 8 mm	13	37,1	29	38,2	$p=0,918$
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Ortalama Endometrium Kalınlığı	$7,52 \pm 4,12$	6,2 [3,4-22,0]	$7,50 \pm 3,36$	7,0 [3,0-22,0]	$Z=-0,524^{**}$ $p=0,600$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

**Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Her iki gruptaki premenopozal hastaların endometrium kalınlıkları karşılaştırmaları Tablo 4.7’de sunulmuştur. Ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda $7,52 \pm 4,12$, kontrol grubunda $7,50 \pm 3,36$ olarak bulunmuş olup anlamlı fark saptanmamıştır ($Z=-0,524$; $p=0,600$). Gruplar endometrium kalınlıklarına göre <8 mm ve ≥ 8 mm olarak sınıflandırıldığında da anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ BİYOKİMYASAL BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİSTİK VERİLER

Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.8’de sunulmuştur. Gruplar arasında Hb, WBC, lenfosit ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda ortalama nötrofil ve monosit değerleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($Z=-2,604$, $p=0,009$; $Z=-3,368$, $p=0,001$).

Tablo 4.8. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Hb	12,60±1,74	12,9 [8,0-16,1]	12,04±2,12	12,6 [6,8-15,8]	$Z=-1,485$ $p=0,138$
WBC	8,29±2,64	8,1 [4,4-20,4]	7,48±2,36	6,8 [3,9-19,0]	$Z=-1,536$ $p=0,125$
Nötrofil	5,26±2,54	4,8 [1,9-19,4]	4,40±1,65	4,0 [1,9-9,7]	$Z=-2,604$ $p=0,009$
Lenfosit	2,26±0,78	2,2 [0,4-4,7]	2,25±0,60	2,2 [0,5-4,3]	$Z=-0,151$ $p=0,880$
Monosit	0,49±0,18	0,5 [0,2-1,2]	0,41±0,15	0,4 [0,2-0,9]	$Z=-3,368$ $p=0,001$
PLT	296,13±78,96	289,0 [125,0-536,3]	312,39±81,48	301,1 [166,0-626,0]	$Z=-1,284$ $p=0,199$

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ INFLAMATUAR MARKER DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİKSEL VERİLER

Tablo 4.9. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SIRI	1,63±3,18	0,95 [0,2-30,1]	0,88±0,59	0,75 [0,2-4,6]	Z=-3,386 p=0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar arasında ortalama SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, çalışma grubundakilerin SIRI değerlerinin, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Z=-3,386; p=0,001). (Tablo 4.9)

Tablo 4.10. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Patoloji Sonuçlarına Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Endometrioid Tip Adenokanser (n=47) ⁽¹⁾		Atipili Endometrial Hiperplazi (n=49) ⁽²⁾		Atipisiz Endometrial Hiperplazi (n=96) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SIRI	1,93±4,35	1,04 [0,3-30,1]	1,36±1,34	0,84 [0,2-7,3]	0,88±0,59	0,75 [0,2-4,6]	$\chi^2=12,892$ p=0,002 [1,2-3]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma +kontrol grubu) patoloji sonuçları ile SIRI değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.10’da sunulmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=12,892$; p=0,002). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynakladığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Endometrioid tip adenokanser ve atipili endometrial

hiperplazi gruplarında ortalama SIRI değerlerinin atipisiz endometrial hiperplazi grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.11. Çalışma ve Kontrol Gruplarının NLO, LMO, PLO ve MLO Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=96)		Kontrol (n=96)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
NLO	3,14±5,34	2,98 [0,8-51,1]	2,08±0,97	1,92 [0,8-6,8]	Z=-2,556 p=0,011
LMO	4,95±2,06	4,67 [0,6-11,5]	5,92±2,24	5,42 [2,1-14,7]	Z=-3,094 p=0,002
PLO	148,88±92,62	128,4 [61,9-852,6]	148,24±63,66	134,4 [73,9-586,3]	Z=-1,003 p=0,316
MLO	0,25±0,17	0,21 [0,1-1,6]	0,19±0,07	0,18 [0,1-0,5]	Z=-3,094 p=0,002

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır

Gruplar arasında LMO, MLO, NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Çalışma grubundakilerin NLO ve MLO değerlerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek (Z=-2,556, p=0,011; Z=-3,094, p=0,002), LMO değerlerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (Z=-3,094, p=0,002).

Tablo 4.12. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Hastaların Patoloji Sonuçlarına Göre NLO ve MLO Oranlarının Karşılaştırılması

Değişken	Endometrioid Tip Adenokanser (n=47) ⁽¹⁾		Atipili Endometrial Hiperplazi (n=49) ⁽²⁾		Atipisiz Endometrial Hiperplazi (n=96) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [Min-Max]	
MLO	0,28±0,22	0,24 [0,1-1,6]	0,23±0,12	0,20 [0,1-0,7]	0,19±0,07	0,18 [0,1-0,5]	$\chi^2=13,205$ p=0,001 [1,2-3]
NLO	3,70±7,40	2,10 [0,8-51,1]	2,59±1,86	2,05 [0,9-11,2]	2,08±0,97	1,92 [0,8-6,8]	$\chi^2=18,397$ p<0,001 [1,2-3]

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma +kontrol grubu) patoloji sonuçları alınması ile NLO ve MLO oranlarının karşılaştırması Tablo 4.12’de verilmiştir. Endometrioid tip adenokanser ve atipili endometrial hiperplazi gruplarında, NLO ve MLO değerlerinin atipisiz endometrial hiperplazi grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($\chi^2=18,397$; $p<0,001$, $\chi^2=13,205$; $p=0,001$).

4.4. ÇALIŞMA GRUPLARININ MENAPOZ DURUMUNA GÖRE SIRI DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINA AİT İSTATİKSEL VERİLER

Tablo 4.13. Çalışma Grubundaki Hastaların Menapoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Pre-menopoz (n=35)		Post-menopoz (n=61)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SIRI	1,09±4,97	0,83 [0,3-30,1]	1,46±1,39	1,02 [0,2-7,3]	Z=-2,790 p=0,005

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubundaki hastalar menopoz durumlarına göre SIRI değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş (Z=-2,790; $p=0,005$), post-menopoz olanların SIRI değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kontrol Grubundaki Hastaların Menapoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Pre-menopoz (n=76)		Post-menopoz (n=20)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SIRI	0,81±0,42	0,72 [0,2-2,4]	1,16±0,96	0,83 [0,4-4,6]	Z=-2,473 p=0,013

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Kontrol grubundaki hastalar menopoz durumlarına göre SİRİ değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ($Z=-2,473$; $p=0,013$). post-menopoz olanların SİRİ değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Hastaların Menopoz Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Pre-menopoz (n=111)		Post-menopoz (n=81)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
SİRİ	1,16 $\pm$ 2,83	0,79 [0,2-30,1]	1,39 $\pm$ 1,31	1,01 [0,2-7,3]	$Z=-3,060$ p=0,002

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

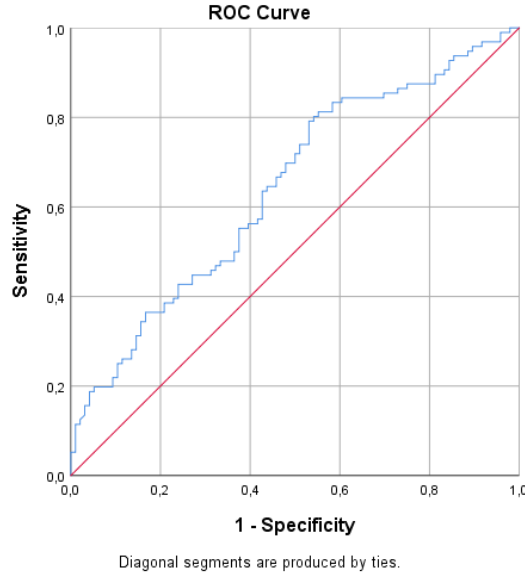
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar (çalışma +kontrol grubu) menopoz durumlarına göre SİRİ değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş ($p<0,05$) olup, post-menopoz hastalarda SİRİ değerlerinin, pre-menopoz olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Menopoz Durumuna Göre Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma		Kontrol		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Pre-menopoz					
SİRİ	1,09±4,97	0,83 [0,3-30,1]	0,81±0,42	0,72 [0,2-2,4]	Z=-2,158 p=0,031
Post-menopoz					
SİRİ	1,46±1,39	1,02 [0,2-7,3]	1,16±0,97	0,83 [0,4-4,6]	Z=-2,894 p=0,005

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma grubunda hem pre-menopoz, hem post-menopoz hastalarda, SIRI değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($Z=-2,158$; $p=0,031$; $Z=-2,894$; $p=0,005$). (Tablo 4.16)



Değişken	Alan	Standart Hata	Olasılık	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
SIRI	0,641	0,040	<0,001	0,564	0,719	$\geq 0,8369$

Şekil 4.1. Hastalık Durumuna Göre Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi Cut-Off Değerinin Belirlenmesi İçin ROC Eğrisi

Optimal SIRI cut-off değeri %60,4 sensivite ve %57,3 spesifite ile $\geq 0,8369$ olarak tespit edilmiştir (AUC=0,641; $p<0,05$).

Tablo 4.17. Hastalık Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,113	0,021	28,550	1	<0,001	1,120	1,074	1,167
SIRI	0,487	0,245	3,946	1	0,047	1,628	1,007	2,633
Sabit	-5,980	1,052	32,306	1	<0,001	0,003		
CCR=72,4%	$\chi^2_{(8)}=10,282$; $p=0,246$							

Hastalık durumunu etkileyecek bazı parametrelerle yapılan Backward: LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Mevcut modelde; yaş parametresinin, hastalık durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiş olup ($p<0,05$), yaş 1 birim arttığında, hastalık riskinin %12,0 artacağı saptanmıştır (OR=1,120). SİRİ parametresinin, hastalık durumunu etkileyen bir diğer önemli parametre olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$), SİRİ değeri 1 birim arttığında, hastalık riskinin %62,8 artacağı izlenmiştir (OR=1,628).



5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserdir ve bir kadının yaşamı boyu endometrium kanseri olma ihtimali %3.1'dir (3). Kanser gibi ölümcül bir hastalığın tanısını almak bir çok insan için yaşam krizi olabilmektedir bu hastalarda kesin tanı sürecine kadar psikolojik bir stres eşlik etmektedir. Endometrium kanseri, SEER'in son verilerine göre 2022 yılında insidansı 100.000 de 27,6 mortalite oranı 100.000 de 5.1'dir. Endometrium kanseri çoğunlukla 55/64 yaş aralığındaki kadınlarda teşhis edilir ve ölümler en sık 65-74 yaş arası kadınlarda görülmektedir.(3) Erken evrede tanı alan hastaların sağ kalım oranları yüksektir, SEER 22 'ye göre 5 yıllık sağ kalım oranı %81'dir.Bu yüzden endometrium kanserinde erken tanı ve tedavi hastalığın prognozu için çok önemlidir. Kesin tanı endometrial örnekleme ile konmaktadır. Probe küretaj işlemi sonrası patoloji sonucu çıkana kadar hastalarda acaba bende kanser mi var endişesi had safhadadır, bekleme ile geçen zor bir süreçtir. Çalışmamızda sistemik inflamatuvar yanıt indeksinin endometrial prekanseröz ve kanseröz lezyonlar ile ilişkisini inceleyerek kesin tanıya giden bu süreçte hem hastalara yardımcı olmak hem de literatüre katkıda bulunmak istiyoruz.

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Sistemik Inflamatuvar Yanıt İndeksi'nin probe küretaj sonuçlarını öngörmeye ve endometrial kanseröz-prekanseröz lezyon ayrımında etkili bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlenmesi amacıyla yaptığımız bu çalışmada, çalışma grubunda inflamatuvar belirteçlerden SIRI, NLO ve MLO değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır

Retrospektif kesitsel türdeki çalışmamızda toplamda 192 hasta vardır. Hastanemiz jinekoloji polikliniğine başvuran ve anormal uterin kanama ve/veya postmenapozal kanama, fizik muayene sonucu endometrial kalınlık şüphesi ve endometrial kanser riski olan hastalarımıza probe küretaj uygulanmıştır. Probe küretaj işlemi ile eş zamanlı olarak alınan hemogram tetkikinden elde edilen SIRI değerleri bulunan hastalar retrospektif olarak toplanmıştır. Probe küretaj patoloji

sonucu endometrioid tip adenokanser ve atipili endometrial hiperplazi olan 96 hasta çalışma grubuna, probe küretaj sonucu atipisiz endometrial hiperplazi olan 280 hasta arasından 96 hasta seçilmiş ve kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan gruplar doğum özellikleri açısından benzer bulunmuştur. Bunun yanı sıra çalışma grubundakilerin yaş ortalmalarının 53.5, kontrol grubundakilerin yaş ortalamalarının 45 olduğu ve ileri yaş hastaların kanser ve atipili endometrial hiperplazi hastaları olduğu tespit edilmiştir. Endometrium kanseri post menopozal kadınlarda daha sık teşhis edilmektedir ve kanser hastalarının %75 'inden fazlası 50 yaş ve üstündedir(3).Özellikle hastalığın insidansı 65 yaş ve üzeri kadınlarda en yüksektir. Bizim çalışmamızda da literatürle uygun bir şekilde çalışma grubumuzdaki hastalarda yaş ortalaması $53,05 \pm 10,41$ yıldır.

Kliniğimizin menapoz tanı kriterlerine göre son 12 ay içinde hiç adet görmediğini bildiren veya çift taraflı ovariectomy bildiren kadınlar postmenopozal olarak kabul edildi eş zamanlı bu hastalar FSH yüksekliği ve hipoöstrojenemi açısından da değerlendirildi. Çalışma grubundaki 61 kişiyi (%63,5) postmenopozal dönemdeki hastaların oluşturduğunu, kontrol grubundaki 76 kişiyi (%79,2) de premenopozal dönemdeki hastaların oluşturduğu belirlenmiştir. Premenopoz dönemdeki hastaların ağırlıklı olarak kontrol grubunu oluşturduğu ve postmenopoz dönemdeki hastaların da ağırlıklı olarak çalışma grubunu oluşturduğu belirlenmiştir. Belirttiğimiz gibi endometrium kanseri en sık 65-74 yaş arası kadınlarda görüldüğü için bizim çalışmamız da literatürle uyumlu bir şekilde sonuç vermiştir.

Gruplar arasında medeni durum, çalışma durumu, eğitim düzeyi, VKİ, gelir düzeyi ve sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Literatürde geniş yer bulan, Dossus ve ark 2010'da yaptıkları çalışmada da belirttikleri gibi VKİ yüksekliği endometriumda hiperplazi ile kanser için önemli bir risk faktörüdür, benzer şekilde Reeves ve ark 2007'de(122) yaptığı prospektif VKİ ve kanser insidansı araştırması sonucunda da VKİ endometrium kanseri için değiştirilebilir ve önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark izlenmemiştir, gruplar homojendir.

Atipili hiperplazi ve endometrium kanseri olan gruptaki hastalarda kronik hastalık, atipisiz endometrial hiperplazi olan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Komorbid hastalıklar açısından özellikle diabetes mellitus ve hipertansiyon dikkate alınmıştır. Çalışma grubundaki 35 kişinin (%36,5) kronik hastalığı olduğu, kontrol grubundaki 81 kişinin (%84,4) kronik hastalığının olmadığı belirlenmiştir. Bilinen odur ki; Tip 2 diabet yüksek hızda artan bir küresel yaygınlığa sahip olan kronik bir hastalıktır. Diabetes mellitus endometrium kanserinin risk faktörleri arasında bulunmaktadır. DM olan kadınlarda beraberinde eşlik eden insülin direnci ve çoğunlukla obezite, yüksek tansiyon, koroner arter hastalığı yani metabolik sendrom görülmektedir. Çalışma grubumuzda literatürle uyumlu bir şekilde endometriumprekanseröz lezyon ve kanseri tanısı alan hastalarından oluştuğu için kronik hastalık oranı yüksek bulunmuştur. Emanuela Anastasi ve ark 2018 tip 2 diabet ile jinekolojik kanser arasındaki ilişkiyi araştırmış ve tip2 diabet hastalarında endometrium kanseri riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. (42) Diabet ile olduğu gibi yüksek tansiyon ile endometium kanseri arasındaki ilişkiyi belirten çalışmalar henüz yeterli değildir fakat Dyer ve ark 1975 'te hipertansiyon ve artan kanser insidansı arasındaki ilişkiyi araştırma adımlarını atmıştır. Senelerdir çalışmalar devam etmektedir. Fakat endometrium kanseri ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştıran yeni çalışmalar literatüre faydalı olacaktır.

Endometrial hiperplazi tanısında TVUSG en çok kullanılan ve kolay ulaşılabilir görüntüleme yöntemidir. Yaklaşık 3000 hastayı içeren 13 çalışmadan elde edilen bireysel hasta verilerinin kullanıldığı bir meta-analizde, TVUS'un 5 mm, 4 mm ve 3 mm'deki endometrial karsinomun saptanmasındaki duyarlılığı sırasıyla yüzde 90, 95 ve 98 idi, 5mm ve altı endometrial karsinomu dışlasada tek başına endometrial kalınlık ölçümünü dışlamak için yeterli değildir, hasta değerlendirmesinde yardımcıdır. Timmermans ve ark 2010 da post menapozal kadınlarla yaptığı araştırmada 3mm seviyesinin karsinomu dışlamada kullanılabileceğini bildirirken(123), Gupta ve ark 2002 yine benzer şekilde postmenapozal kanaması olan 9031 hasta ve 57 çalışmayı kapsayan araştırmada 5mm ve altındaki endometrium kalınlığı ölçümünün endometrial kanseri kesin dışlamamakla birlikte endometrial patoloji örneği alınmaması için yeterli olduğunu belirtmişlerdir (124) bu gibi farklı görüşler olsa da post menapozal bir hastada

şikayeti olmasa da endometrium kalınlığı $<4\text{mm}$ ise endometrial örnekleme alınmasına gerek yoktur ve endometrial karsinom dışlanabilir(125). Premenapozal hastalarda ise postmenapozal hastalarda olduğu gibi standart bir eşik yoktur fakat hastalarımızı en doğru değerlendireceğimiz aralık olan adet döngüsünün 4,5 veya 6.günlerinde yani proliferatif fazda ultrason değerlendirilmesinde premenapozal dönemdeki hastaları 4-8mm aralığında görmeyi bekleriz.(125) Endometrium kanserinin büyük bir bölümü endometrial hiperplazi zemininde gerçekleştiği için çalışmamızda hastalarımızı endometrium kalınlığına göre sınıflandırarak değerlendirdik. Çalışma grubundaki hastalarda endometrium kalınlığı anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür.Çalışma grubunun endometrium kalınlığının ağırlıklı olarak 8mm üzerinde, kontrol grubunun ise 4-8 mm aralığında olduğu saptanmıştır. Ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda $10,28\pm6,66$, kontrol grubunda $7,39\pm3,36$ olarak bulunmuş olup, çalışma grubundakilerin ortalama endometrium kalınlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.Çalışma ve kontrol grubundaki postmenapozal hastalar kendi içerisinde ortalama endometrium kalınlığı alınarak değerlendirildiğinde ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda $11,85\pm7,33$, kontrol grubunda $6,94\pm3,42$ olarak bulunmuş olup çalışma grubundaki postmenapozal hastaların ortalama endometrium kalınlığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır bununla birlikte gruplardaki post menapozal hastalar endometrium kalınlıklarına göre $<4\text{ mm}$ ve $\geq 4\text{ mm}$ olarak sınıflandırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde her iki gruptaki ortalama endometrium kalınlığı çalışma grubunda $7,52\pm4,12$, kontrol grubunda $7,50\pm3,36$ olarak bulunmuş olup anlamlı fark saptanmamıştır.Gruplardaki premenapoz dönemdeki hastalar endometrium kalınlıklarına göre $<8\text{ mm}$ ve $\geq 8\text{ mm}$ olarak sınıflandırıldığında da anlamlı fark gözlenmemiştir.

Araştırmamızda gruplar arasında hemoglobin, lenfosit, platelet, WBC ve PLO değerleri benzer gelmiştir. Fakat atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid tip adenokarsinom grubunda nötrofil, monosit, MLO, NLO değerleri istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza benzer bir şekilde Çakmak ark 2015’ de yaptığı 110 hastadan oluşan çalışmada atipili endometrial hiperplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları karşılaştırılmış ve atipili endometrial hiperplazisi olan hastalarda NLO ve PLO değerlerinin yüksek görüldüğünü ve

inflatuar belirteçlerin hiperplazi tipini ön görmede kullanılabileceği gösterilmiştir.(119) Başka bir araştırmada Acmaz ve ark 2014 de yaptığı bir başka araştırmada anormal uterin kanama ve/veya kalınlaşmış endometrium tanısı alan ve endometrial biyopsi ile eş zamanlı hemogram tetkiki alınan 161 bir hastadan oluşan çalışmada endometrial karsinom tanısı almış 38 hasta, atipili endometrial hiperplazi tanılı 63 hasta ve normal patoloji sonucu olan 60 hasta dahil edilmiş. Araştırma sonucu WBC, PLO, NLO endometrium kanseri olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş, PLO kontrol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve bu inflamatuvar belirteçler kullanılarak atipili endometrial hiperplazisi olan ve kanserli hastalar normal hastalarla kıyaslanarak kesin tanı öncesi kolay ve ulaşılır bir yöntemle değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. (114) Yine çok benzer hasta gruplarını alan Ural ve ark 2014 (126) de yaptığı 472 kişilik çalışmada endometrium kanseri ve hiperplazi olan hastalar normal patolojisi olan grup ile karşılaştırıldığında NLO değerinin normal olan gruba göre yüksek bulup, PLO değerinde anlamlı fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızla NLO değeri anlamlı fakat PLO değerinin anlamsız çıkması endometrium kanseri üzerinde PLO için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Ek olarak, çalışma grubumuzdaki hastalarda LMO değeri kontrol grubundaki atipisiz endometrial hiperplazi grubuna göre anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir. Endometrium kanserinde LMO henüz incelenememiş olup diğer cerrahi branşlarda prognoz üzerinde araştırılmıştır. Tan ve ark 2018 'de LMO'nı kolorektal kanser hastalarının prognozu üzerinde çalışmışlardır. Yükselen monosit sayısının T hücre proliferasyon ve aktivasyonunu baskıladığı ve yüksek MLO olan kanser hastalarında prognozun kötü seyrettiğini belirterek, sistemik inflamatuvar belirteçlerin kolay, ucuz ve ulaşılabilir olduğu ve hastaların prognozunu tahmin etmede önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir.(127) Çalışmamızda adenokarsinom ve atipili endometrial hiperplazi olan grupta LMO değerlerinin düşük bulunması, tümör hücrelerinin lenfositleri baskılamasıyla ilişkilendirilebilir. Aynı şekilde çalışma grubumuzu oluşturan endometrioid tip adenokarsinom ve atipili endometrial hiperplazisi olan hasta grubunda beklendiği gibi MLO değeri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. **Rong cong ve ark 2020'** de yayınladığı araştırmada 2013 ve 2017 yılları arasında endometrioid tip endometrium kanseri tanısı almış ve

hsiterektomi geçirmiş 1111 hastanın operasyondan 2 hafta önceki NLO, PLO, MLO değerleri ölçülmüş bu hastalar ortalama olarak 40 ay takip edilmiş, takip süresince 82 hasta vefat etmiş ve yüksek NLO, PLO ve MLO çıkan hastaların prognozlarının kötü seyir ettiğini, endometrium kanserinde prognostik faktör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışma endometrium kanserinde bu üç infamatuvar belirteci birarada araştıran ilk çalışmadır(128) Benzer şekilde Cummings ve ark 2015 yılında cerrahi olarak tedavi edilmiş 605 tane endometrium kanseri hastasının post operatif 5 yıllık takibinde NLO, PLO VE MLO değerlerini incelemiş, endometrium kanserinde NLO ve PLO nun bağımsız prognostik değişken olduğunu tespit etmişlerdir.(129) Yine endometrium kanseri üzerinde preoperatif inflamatuvar belirteç araştıran Temur ve ark 2018 yılında hastalardan ameliyat öncesi NLO, monosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, PLO değerleri araştırmış, özellikle yüksek çıkan nötrofil lenfosit oranı ile platelet lenfosit oranınınnevrede, myometrial invazyonun derinliğinde, servikal tutulumda, lenfovasküler alan tutulumuyla bağlantılı olduğunu bulmuşlardır.(130)

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların (çalışma ve kontrol grubu) endometrial biyopsi örneği alınması ile elde edilen patoloji sonuçları ile SIRI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Endometrioid tip adenokarsinom ile atipili endometrial hiperplazi olan hastalar, atipisiz endometrial hiperplazi olanlar ile kıyaslandığında SIRI değeri anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir. Patoloji sonucu endometrioid tip adenokarsinom olan grup ile atipili endometrial hiperplazi olanların SIRI değeride adenokarsinom grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki adenokarsinom hastalarında SIRI ile korele şekilde MLO ve NLO değerleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Özellikle son dönemlerde artan SIRI, SII gibi infamatuvar belirteçler ve kanser arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. **Dosus ve ark** 2010 ‘da endometrium kanseri ve inflamasyon arasındaki ilişki üzerine yaptığı çalışmada inflamatuvar belirteç olarak CRP ve IL-6 ‘yı araştırıp, inflamatuvar belirteçlerdeki yüksekliğin kanser hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu sonucunu elde etmişlerdir.(131) Benzer şekilde **Modugno** ve ark 2005’ de endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi ile inflamasyon ilişkisini araştıran çalışmada hem hiperplazi

hem de kanser hastaları için risk faktörleri olan obezite, pkos, menoraji, diabet vb nedenler sonucunda bu hasta gruplarında stokinlerde yükselme, NF-kb aktivasyonu, COX-2 ve PGE2 de yükselme hipotezini öne sürmüşlerdir.(132)

Lewis ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada uzun süre non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı sonucunda kolon, meme gibi bazı kanserlerin gelişim riskinin azaldığı görülmüştür, bu durumda kanser ve inflamasyon arasındaki ilişkinin temellerini atmıştır. (133) Kronik inflamasyon karsinogenezin bir çok adımında yer almaktadır ve bir çok kanser inflamasyonla ilişkilidir. Sistemik inflamatuvar yanıtın kanserin prognozu ile ilişkisi üzerine bir çok çalışma mevcuttur. **Matsubara** ve ark 2021 ‘de retrospektif 442 endometrium kanseri tanısı alan fakat evresi 1,2,3,4 olan ve endometrioid tip olmayan endometrium kanserini de içeren hastalardan oluşan bir grup hasta üzerinde çalışmışlardır, her hastaya evresine göre tedavi uygulanmış ve hastaların prognoz takibinde SII(sistemik immün inflamasyon indeksi), NLO ve PLO hesaplamış ve SII değeri için 931 ve 910 cut off değeri belirlenmiş, ileri FIGO evresi, lenfovasküler invazyon, endometrioid olmayan histolojik tipi olanlarda 910 ve üzerinde görülmüş ve endometrium kanserinde sağkalım üzerinde etkisinin olduğunu belirtmişlerdir(134) **Haruma** ve ark 2015’de retrospektif 2002 ve 2012 seneleri arasında 320 endometrium kanseri tanılı hastayı içeren çalışmasında; 297 hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi; opere edilemeyen 23 hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmış ve tedaviden bir ay önce bakılan NLO, PLO ve CA-125 değerleri araştırılmış ve yüksek NLO’nun endometrium kanserinde bağımsız prognostik belirteç olduğunu ancak yüksek PLO ve CA125 in prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir(135).

Dünya çapında en güncel keşfedilen marker olan SIRI; kolorektal, mide, özofagus gibi kanserlerde ve her alanda özellikle prognoz açısından bir çok çalışmada kullanılmaktadır. Artan SIRI değeri bir çok kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Xu ve ark 2017 de hepatoselüler karsinom hastalarında SIRI nin prgonozu tahmin etmede ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir tümör belirteci olarsak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır.(136) Bir çok kanser üzerinde SIRI ‘nin kanser ve ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir bir başka çalışma Yazıcı ve arkadaşları 2024 yılında retrospektif olarak 5 senelik yaptığı araştırmada rektum

kanseri nedeniyle operasyon olan hastalarda yüksek SİRİ nin genel hayatta kalma oranı ve artan komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır.(137)

Feng ve ark 2023’de 2016 ve 2018 yılları arasında malign over kanseri tedavisi alan 118 tane hastada SİRİ indeksini 5 yıllık sağ kalımını etkileyen prognostik analizini yapmış.Ölen hasta grubu ve sağkalan hasta grubu arasında SİRİ ,NLO,LMO değerlerini incelemiş; Ölen hasta grubunda yüksek SİRİ ve NLO ,düşük LMO değerlerini elde etmişlerdir.Yaptıkları araştırmada SİRİ; CA125, HE-4 VE CA153 ile pozitif korelasyon gösterirken, CA199, CEA ve AFP ile korelasyon göstermemiştir. Yaş, FIGO evresi, SİRİ ve tedavi rejiminin over kanseri hastalarının 5 yıllık sağkalımı için bağımsız prognostik faktör olduğunu, yüksek SİRİ seviyesi olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı düşük izlenmiştir.(138) Çalışmamızda endometrium adenokanseri hastalarında yüksek SİRİ, NLO ve düşük LMO değerleri bulmamız bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yine prognoz ve SİRİ üzerinde benzer bir çalışma olan Yamanuchi ve ark 2023 ‘de retrospektif olarak 2008 ve 2020 yılları arasında 46 tane evre 4 meme kanseri olan hastada tedavi sırasında SİRİ, NLO, MLO, PIV indekslerinin sağkalım üzerine etkisini araştırmışlar ve yüksek NLO, SİRİ VE MLO değerlerinin meme kanseri hastalarında kötü sağkalımla ilişkili olduğunu kolay ulaşılabilen bu inflamatuvar belirteçlerin bir çok kanser prognozunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak aynı çalışma PIV ‘in prognoz üzerindeki etkisini gösteren ilk çalışmadır. Nötrofil, monosit ve trombosit sayısının çarpımı ile hesaplanan PIV (pan immün inflamasyon değeri) değeri; SİRİ gibi literatürde araştırılmaya başlanan yeni bir inflamatuvar belirteçtir ve meme kanserli hastalarda sağ kalım ve prognoz üzerinde etkiye sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.(139) Özellikle meme ve serviks kanseri SİRİ ilişkisini araştıran bir çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda özellikle kanserde yüksek çıkan bu belirteçleri endometrium kanseri ve kanser öncesi lezyonu olan atipisiz hiperplazi ayırımında kullanarak literatüre katkı bulunmayı amaçladık.

Yaptığımız araştırmada grupları menapoz öncesi ve sonrası SİRİ’ne göre değerlendirdik. Çalışma ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirmeler sonucu her iki gruptaki post menapoz olan hastalarda SİRİ değeri premenapoz olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek çıktı. Endometrium kanseri özellikle post menapozal hasta grubunda görülmektedir fakat bu hasta grubunda SİRİ değeri kullanılarak başka

Çalışmalarda post menopozal dönemde olan ve endometrium kanseri hastalarında prognozu n görmede de kullanılabilir. Bizim alışmamızda post menopozal hasta grubunda SİRİ nin yüksek çıkmasını bu hasta grubunun çoğunlukla endometrioid adenokarsinom hastalarından oluşmasıyla açıklayabiliriz. Hua ve ark 2020’de postmenopozal meme kanseri olan kadınlarda preoperatif SİRİ indekslerini sağkalım ve prognoz üzerindeki etkisini araştırmışlar, SİRİ ile olası kötü sonuçlara sahip olabilecek hastaları daha agresif tedavilere yada preoperatif kemoterapiye yönlendirebileceği sonucuna varmışlardır.(140)

Çalışma sonucunda optimal SİRİ cut-off değeri %60,4 sensivite ve %57,3 spesifite ile $\geq 0,8369$ olarak tespit edilmiştir (AUC=0,641; $p<0,05$). Yaş (yıl) parametresinin, hastalık durumunu etkileyen parametrelerden biri olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yaş (yıl) 1 birim arttığında, hastalık riski %12,0 artacaktır (OR=1,120). SİRİ endometrium kanseri üzerinde etkili olup 1 birim sistemik inflamatuvar yanıt indeksi arttığında, hastalık riski %62,8 artacaktır (OR=1,628).

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezde, retrospektif ve az sayıda hasta ile yapılmasıdır. Hastaların bilgilerinin tam olarak elde edilmesi, patoloji sonuçlarının hastanemiz patoloji bölümünden elde edilmiş olması faydalarıdır. Son dönemde endometrium kanseri ve inflamatuvar belirteçler üzerinde prognoz için yapılan bir çok çalışma olmasına ramen kanser öncesi kesin tanı alınmadığı o dönemde endometrial premalign ve malign lezyonların ayırımını n görmede SİRİ belirtecinin kullanıldığı çalışma literatürde yoktur. Özellikle kesin tanıya giden patoloji sonucu elde edilene kadar geçen süreçte SİRİ ile premalign ve malign lezyon ayırımı kolay bir şekilde yapılırsa hasta takibi, bilgilendirmesi yönlendirmesini kolaylaştıran ve literatüre katkıda bulunan bir çalışma olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji Poliklinikleri'ne 01 Ocak 2012- 01 Ocak 2022 tarihleri aralığında retrospektif olarak Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi ve diğer inflamatuvar belirteçlerin endometrial probe küretaj sonucu endometrioid tip adenokarsinom (n=47)ve atipili endometrial hiperplazi (n=49) olan hastalar ile atipisiz endometrial hiperplazi (n=96)olan hastaları karşılaştırdık. Literatürde endometrium kanseri ve inflamatuvar marker ilişkisini araştıran çalışmalar mevcut fakat çoğunlukla inflamatur belirteçlerin prognoz üzerine etkisi araştırılmış, biz SİRİ indeksinin endometrial kanser ve premalign lezyonu olan atipili endometrial hiperplazi ile malign olmayan atipisiz endometrial hiperplaziye karşılaştırarak kesin tanı öncesi kullanılabilecek bir marker olduğu kanısındayız.

Elde ettiğimiz sonuçlar bu şekildedir:

- İleri yaş hastaların kanser ve atipili endometrial hiperplazi hastaları olduğu tespit edilmiştir. Atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid tip adenokarsinom hastalarından 35 kişinin (%36,5) kronik hastalığı olduğu, kontrol grubundaki 81 kişinin (%84,4) kronik hastalığının olmadığı belirlenmiştir.
- Çalışma ve kontrol gruplarına göre menopoza açısından anlamlı ilişki görülmüştür. ($\chi^2=35,897$; $p<0,001$). Atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid tip adeno karsinomdan oluşan hastalardan 61 kişinin (%63,5) postmenopoz olduğu, atipili endometrial hiperplazi hastalarından 76 kişinin (%79,2) premenopoz olduğu saptanmıştır.
- Çalışma grubundaki hastaların ortalama endometrium kalınlığının ağırlıklı olarak 8mm üzerinde, kontrol grubunun ise 4-8 mm aralığında olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundakilerin endometrium kalınlığı, kontrol grubundakilere kıyasla daha yüksektir.
- Çalışma ve kontrol gruplarına göre nötrofil, monosit, LMO ve MLO, NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir

($p<0,05$). Çalışma grubundaki atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid tip adenokarsinom hastalarında nötrofil, monosit, MLO, NLO değerlerinin atipisiz endometrial hiperplazi olan hastalara kıyasla anlamlı ve de daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde, çalışma grubundaki kanser ve atipili hastalarda LMO'nun, atipisiz hiperplazi grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde ve daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

- Çalışma grubundakilerin SİRİ değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. ($Z=-3,386$; $p=0,001$).
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma +kontrol grubu) endometrial biyopsi örneği alınması ile elde edilen patoloji sonuçları ile SİRİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=12,892$; $p=0,002$). Optimal SİRİ cut-off değeri %60,4 sensivite ve %57,3 spesifite ile $\geq 0,8369$ olarak tespit edilmiştir (AUC=0,641; $p<0,05$). Patoloji sonucu Endometrioid tip adenokarsinoma ve atipili endometrial hiperplazi olanların SİRİ değerleri, atipisiz endometrial hiperplazi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların (çalışma +kontrol grubu) endometrial biyopsi örneği alınması ile elde edilen patoloji sonuçlarına göre MLO ile NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=13,205$; $p=0,001$). Endometrioid tip adenokarsinoma ve atipili endometrial hiperplazisi olanların MLO ile NLO değerleri, atipisiz endometrial hiperplazisi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Çalışma grubundaki hastaların premenapoz ve postmenopozda olmasına göre sınıflandırıldı ve SİRİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($Z=-2,790$; $p=0,005$). Atipili hiperplazi ve adenokarsinom grubunda olup post menopoz dönemindeki kadınlarda SİRİ değerleri, pre-menopoz dönemde olanlara kıyasla anlamlı ve yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Yaş (yıl) ve SİRİ parametrelerinin Lojistik regresyonla hesaplanmasına göre hastalık durumunu etkileyen parametreler olduğu tespit edilmiştir. Yaş (yıl) 1 birim arttığında, hastalık riskinin %12,0 artacağı (OR=1,120) ve de

SIRI 1 birim arttığında, hastalık riski %62,8 artacağı tespit edilmiştir. (OR=1,628).

Son yıllarda SIR (sistemik inflamatuvar yanıt)'ın tümör aktivitesi üzerindeki etkisi literatürde geniş yer almaktadır. Kanserin başlaması, ilerlemesi, metastazı, klinik sürecinde inflamasyonun rol aldığı bilinmektedir. Endometrium kanseri risk faktörleri arasındaki karşılanmamış östrojen, anovulasyon, erken menarş ve geç menapoz gibi nedenlerin aslında endometriumu kronik bir şekilde inflamasyona maruz bıraktığı ve inflamasyon sonucu anjiogenez, anlamsız hücre çoğalması, DNA hasarına yol açtığı serbest radikalleri de çoğaltarak tümörün başlamasına, büyümesine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Araştırmamız sonucunda SIRI parametresinin endometrioid adenokarsinom hastalarında en yüksek değerde çıkması, aynı şekilde çalışma grubumuzda bulunan endometrium kanserinin premalign lezyonu olan atipili endometrial hiperplazi hastalarında atipisiz endometrial hiperplazi hastalarına göre daha yüksek çıkması poliklinik şartlarında değerlendirme yaparken biyopsiye gidene kadarki süreçte kullanılabilecek marker olabileceğini göstermektedir. Literatürde bir çok kanser ile yeni inflamatuvar belirteçler olan SIRI, SII, MLO, PLO, NLO gibi araştırılmaya devam etmektedir fakat sıklıkla prognoz üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Premalign lezyonlar ile malign lezyonların ayrımı üzerinde yeterli çalışma yoktur. İlerleyen süreçte prospektif, çok merkezli, daha fazla hasta grubunu kapsayan araştırmaların yapılmasıyla SIRI ve diğer inflamatuvar belirteçlerin endometrium kanseri kesin tanı öncesinde veya postoperatif prognoz takibinde kullanılabilecek yeni markerlar elde edilebilerek literatüre yardımı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) [İnternet]. [a.yer 23 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://www.tuik.gov.tr/>
2. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, vd. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):575-80.
3. SEER [İnternet]. [a.yer 18 Mart 2024]. Cancer of the Endometrium - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
4. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanl Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43:12-32.
5. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. İçinde: *Seminars in oncology* [İnternet]. 1994 [a.yer 29 Ocak 2024]. s. 64-70. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/8310311>
6. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(12):2840-7.
7. Clarke MA, Long BJ, Morillo ADM, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1210-22.
8. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health.* Şubat 2019;28(2):237-43.
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
10. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract [İnternet]. Springer Science & Business Media; 2013 [a.yer 01 Şubat 2024]. Erişim adresi: [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=sM3eBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP14&dq=Hedrick+EL,+Ronnett+BM,+Kurman+RJ.+Precursor+Lesions+of+Endometrial+Carcinoma.+In:++Blaustein%27s+Pathology+of+the+Female+Genital+Tract,+6th+ed,+Kurman+RJ,+Hedrick+Ellenson++L,+Ronnett,+BM+\(Eds\),+Springer,+New+York+2010:+360-361.+&ots=oPgQjXeT3J&sig=nyqyIbte7ssw14mByh9gKkljU5o](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=sM3eBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP14&dq=Hedrick+EL,+Ronnett+BM,+Kurman+RJ.+Precursor+Lesions+of+Endometrial+Carcinoma.+In:++Blaustein%27s+Pathology+of+the+Female+Genital+Tract,+6th+ed,+Kurman+RJ,+Hedrick+Ellenson++L,+Ronnett,+BM+(Eds),+Springer,+New+York+2010:+360-361.+&ots=oPgQjXeT3J&sig=nyqyIbte7ssw14mByh9gKkljU5o)

11. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 15 Temmuz 1985;56(2):403-12.
12. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-54.
13. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):287-90.
14. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 16 Mart 2015;75(02):135-6.
15. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 15 Temmuz 1985;56(2):403-12.
16. Hashim HA, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):469-78.
17. Zaino R, Matias-Guiu X, Carinelli SG, Mutter GL, Ellenson LH, Peters WA. World Health Organization classification of female reproductive organs. Lyon: IARC Press; 2014.
18. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. Mayıs 2013;497(7447):67-73.
19. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1974;2(2-3):122-9.
20. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991;41(1):1-16.
21. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, vd. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(5):1317-25.
22. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):304-13.
23. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, De La Chapelle A, vd. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 12 Nisan 1999;81(2):214-8.

24. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, vd. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527-37.
25. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1):283-9.
26. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LÅ. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):138-42.
27. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):121-7.
28. Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1635-8.
29. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, vd. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 2006;164(8):775-86.
30. Yiğit S. Hormon Replasman Tedavisi Alan Postmenopozal Kadınlarda Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörler [Master's Thesis]. Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
31. Tseng L, Gurside E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(2):402-4.
32. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(2):304-13.
33. McDONALD TW, MALKASIAN GD, GAFFEY TA. Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumor and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol.* 1977;49(6):654-8.
34. Vrbikova J. Polycystic ovary syndrome: why there is no cure. *Expert Rev Endocrinol Metab.* Eylül 2012;7(5):475-7.
35. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1180-9.

36. Xu W, Xiang Y, Ruan Z, Zheng W, Cheng J, Dai Q, vd. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer*. 10 Şubat 2004;108(4):613-9.
37. Yang Z, Liu X, Yang X, Liao QP. Screening and identification of Lynch syndrome: a systematic review of the frequency of Lynch syndrome-associated clinicopathologic and molecular characteristics in Lynch syndrome gynecologic cancers. *Transl Cancer Res*. 2021;10(10):4523.
38. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* [İnternet]. 2022 [a.yer 29 Ocak 2024];32(5). Erişim adresi: <https://ijgc.bmj.com/content/32/5/646.abstract>
39. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* [İnternet]. 2011 [a.yer 29 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://jmg.bmj.com/content/jmedgenet/early/2011/06/08/jmg.2011.088807.full.pdf>
40. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):89-98.
41. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*. 2010;24(5):345-53.
42. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 28 Ağustos 2018;56(9):1413-25.
43. Clarkson TB, Utian WH, Barnes S, Gold EB, Basaria SS, Aso T, vd. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*. 2011;18(7):732-53.
44. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580-e1.
45. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 PART 1):292-9.

46. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *bmj* [Internet]. 2019 [a.yer 01 Şubat 2024];366. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4693.full>
47. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, vd. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):269-78.
48. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, vd. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol*. 2017;129(6):1059-67.
49. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, vd. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121(6):501-8.
50. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002;132(11):3456S-3464S.
51. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, vd. ESMO-ESGO-ESTRO endometrial consensus conference working group. İçinde ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis ...; 2016.
52. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.
53. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, vd. Risk of Localized and Widespread Endometrial Cancer in Relation to Recent and Discontinued Use of Conjugated Estrogens. *N Engl J Med*. 17 Ekim 1985;313(16):969-72.
54. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, vd. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280(17):1510-7.
55. Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2020 [a.yer 01 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/who-classification-of-tumours-female-genital-tumours>
56. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, vd. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1 Suppl 1):S93.

57. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, vd. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):677-82.
58. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):21-9.
59. Sung JY, Jung YY, Kim HS. Clinicopathological characteristics and KRAS mutation status of endometrial mucinous metaplasia and carcinoma. *Anticancer Res.* 2018;38(5):2779-86.
60. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, Lim RS, Scott SN, Middha S, vd. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol.* Ekim 2017;243(2):230-41.
61. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, vd. High-grade endometrial carcinomas: morphologic and immunohistochemical features, diagnostic challenges and recommendations. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(1 Suppl 1):S40.
62. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, vd. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* Aralık 2009;9(1):460.
63. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet.* Mayıs 2004;85(2):145-50.
64. Müyesser A, Hatice A, ÇALIK Y. Nörorehabilitasyon [İnternet]. Akademisyen Kitabevi; 2022 [a.yer 03 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=Gw6pEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Schorge+J,+Schaffer+J,+Halvorson+L,+Hoffman+B,+Bradshaw+K,+Cunningham+F.+Williams%E2%80%99++Gynecology,+McGraw-Hill+Education+LLC%3B+2020,+1216+p.+&ots=yDevwquAos&sig=DVtuOD7hwS4fK1Ohue3i3r5-Khc>
65. Liu JH, Greer BE, Curtin J. ACOG Practice Bulletin# 65: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):952-3.
66. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the Female Pelvis through the Life Cycle. *RadioGraphics.* Ekim 2012;32(6):1575-97.
67. Hamm B, Kubik-Huch RA, Fleige B. MR imaging and CT of the female pelvis: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol.* 26 Ocak 1999;9(1):3-15.

68. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the Female Pelvis through the Life Cycle. *RadioGraphics*. Ekim 2012;32(6):1575-97.
69. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, vd. Radiologic Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Radiology*. Eylül 1999;212(3):711-8.
70. Budak E, Yanarates A. The value of PET/CT in determining lymph node metastasis of endometrial cancer. *Gineköl Pol*. 2019;90(10):565-70.
71. Sierecki AR, Gudipudi DK, Montemarano N, Del Priore G. Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy. *J Reprod Med*. 2008;53(10):760-4.
72. Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's gynecologic oncology [İnternet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2010 [a.yer 03 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=bA3ODcFV-5oC&oi=fnd&pg=PA8&dq=Neville+F.+Hacker+JSB.+Berek+and+Hacker%E2%80%99s+Gynecologic+Oncology,+7th+Edition+%7C+Doody%E2%80%99s+Collection+Development+Monthly.+2020.&ots=b9fjMd0bzw&sig=TQbq5xPeOZpkwtLNCKtOQYB55pQ>
73. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, vd. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. Ağustos 2023;162(2):383-94.
74. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, vd. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. Ağustos 2023;162(2):383-94.
75. Du J, Li Y, Lv S, Wang Q, Sun C, Dong X, vd. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol*. Aralık 2016;142(12):2515-22.
76. Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncol Rev*. Eylül 2007;1(2):103-19.
77. Yi Y, Bryce CL, Adambekov S, Edwards RP, Goughnour SL, Linkov F. Cost-effectiveness analysis of biopsy strategies for endometrial cancer diagnosis in women with postmenopausal bleeding: Pipelle sampling curette versus dilatation & curettage. *Gynecol Oncol*. 2018;150(1):112-8.
78. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, vd. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1 Suppl 1):S93.

79. Lewin SN, Herzog TJ, Medel NIB, Deutsch I, Burke WM, Sun X, vd. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1141-9.
80. Dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, vd. Lymphovascular space invasion portends poor prognosis in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015;25(7):1292.
81. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, vd. TCGA molecular prognostic groups of endometrial carcinoma: current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11684.
82. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(8):1009-15.
83. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, vd. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):564-70.
84. Wethington SL, Medel NIB, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):18-25.
85. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, vd. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):714-8.
86. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, vd. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg Oncol.* 2016;25(4):370-7.
87. Wang YR, Lu HF, Huo HC, Qu CP, Sun GX, Shao SQ. A network meta-analysis of comparison of operative time and complications of laparoscopy, laparotomy, and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial carcinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 [a.yer 05 Şubat 2024];97(17). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944470/>
88. Wright JD, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Huang Y, Hu JC, vd. Comparative effectiveness of minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1087.

89. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, vd. Radiologic Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Radiology*. Eylül 1999;212(3):711-8.
90. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5337.
91. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, vd. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):783.
92. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, vd. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):783.
93. Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, Smith MR, Atwood M, Mate TA, vd. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions☆. *Gynecol Oncol*. 2003;88(3):404-10.
94. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):77-82.
95. Gallup DG. Incisions for gynecologic surgery. *Te Linde's Oper Gynecol* 8th Ed Rock JA Thompson JD Eds Phila Lippincott-Raven Publ. 1997;285-310.
96. Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, vd. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):362-7.
97. Kwon J, Carey M, Goldie S, Kim J. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):933.
98. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, vd. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 15 Şubat 2006;106(4):804-11.
99. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, vd. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.

100. Cao S yu, Fan Y, Zhang Y fei, Ruan J ying, Mu Y, Li J ke. Recurrence and survival of patients with stage III endometrial cancer after radical surgery followed by adjuvant chemo- or chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 09 Ocak 2023;23(1):31.
101. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, De Winter KA, Koper PC, vd. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1234-41.
102. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, vd. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
103. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L may. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3-10.
104. Zola P, Ciccone G, Piovano E, Fuso L, Di Cuonzo D, Castiglione A, vd. Effectiveness of intensive versus minimalist follow-up regimen on survival in patients with endometrial cancer (TOTEM study): a randomized, pragmatic, parallel group, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3817-27.
105. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, vd. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(6):985-92.
106. Sartori E, Laface B, Gadducci A, Maggino T, Zola P, Landoni F, vd. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2003 [a.yer 06 Şubat 2024];13(4). Erişim adresi: <https://ijgc.bmj.com/content/13/4/458.abstract>
107. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, vd. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):520-9.
108. Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma: implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):506-10.

109. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(3B):1977-84.
110. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(3B):1977-84.
111. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, vd. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial☆. *Gynecol Oncol.* 2003;89(2):201-9.
112. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood J Am Soc Hematol.* 2008;111(2):485-91.
113. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(2):93-106.
114. Acmaz G, Aksoy H, Unal D, Ozyurt S, Cingillioglu B, Aksoy U, vd. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1689-92.
115. Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, Frid DJ, Ascenseo JL, Anderson G, vd. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. *Cancer Res.* 2003;63(18):6096-101.
116. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002;68:165-75.
117. Kumar A, Takada Y, Boriek AladinM, Aggarwal BharatB. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. *J Mol Med [Internet].* Temmuz 2004 [a.yer 08 Şubat 2024];82(7). Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s00109-004-0555-y>
118. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor- α , and NF- κ B in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer. Ekim* 2002;95(7):1463-71.
119. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, Ozsoy Z, Nacar M, Koseoglu D. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(2):157-61.

120. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ, vd. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2633-41.
121. Tavares-Murta BM, Mendonça MA, Duarte NL, da Silva JA, Mutão TS, Garcia CB, vd. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(7):1154-9.
122. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2007;335(7630):1134.
123. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, vd. 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.
124. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(9):799-816.
125. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(1):102-8.
126. Mete Ural Ü, Şchitoğlu İ, Bayoğlu Tekin Y, Kir Şahin F. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. Mart 2015;41(3):445-8.
127. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;55:128-38.
128. Cong R, Kong F, Ma J, Li Q, Wu Q, Ma X. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. *BMC Cancer*. Aralık 2020;20(1):464.
129. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, vd. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer*. 2015;113(2):311-20.
130. Temur I, Gulec UK, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and

- platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;226:25-9.
131. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, vd. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(4):1007.
 132. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(12):2840-7.
 133. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):459-77.
 134. Matsubara S, Mabuchi S, Takeda Y, Kawahara N, Kobayashi H. Prognostic value of pre-treatment systemic immune-inflammation index in patients with endometrial cancer. *PLoS One.* 2021;16(5):e0248871.
 135. Haruma T, Nakamura K, Nishida T, Ogawa C, Kusumoto T, Seki N, vd. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(1):337-43.
 136. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 2017;8(21):34954.
 137. Yazici H, Eren Kayaci A, Sevindi HI, Attaallah W. Should we consider Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) as a new diagnostic marker for rectal cancer? *Discov Oncol.* 21 Şubat 2024;15(1):44.
 138. Feng J, Wang Q. Correlation of systemic immune-inflammatory response index with clinical data in patients with malignant ovarian tumor. *Am J Transl Res.* 2023;15(5):3309.
 139. Yamanouchi K, Maeda S. The Efficacy of Inflammatory and Immune Markers for Predicting the Prognosis of Patients with Stage IV Breast Cancer. *Acta Med Okayama.* 2023;77(1):37-43.
 140. Hua X, Long ZQ, Huang X, Deng JP, Wen W, He ZY, vd. The preoperative systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in postmenopausal women with breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(4):100560.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Şenay Küçükpazarlı

Doğum Tarihi ve Yeri :

Medeni Durumu : Evli

Adres :

E-posta :

II- Eğitim

- Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi (Ekim 2022 – Halen)
- Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi (Aralık 2019 – Ekim 2022)
- Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2019)

III- Mesleki Deneyim

- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi (Ekim 2022 – Halen)
- Ayaş Şehit Mehmet Çiftçi Devlet Hastanesi (Eylül 2020-Kasım 2020)
- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi (Aralık 2019 – Ekim 2022)
- Hakkari Çukurca Devlet Hastanesi(Aralık-2019)

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu

Sayı : 2024-BÇEK/ 3
Konu: Etik Kurul Kararı

14.02.2024

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR ETİK KURULU

“Endometrial Hiperplazide Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksinin Endometrial Prekanseröz ve Kanseröz Patolojileri Ön Görmedeki Rolü” adlı bilimsel çalışma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.