



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE SERUM ADROPİN
DÜZEYLERİ, BEDEN KİTLE İNDEKSİ VE TANSİYON
ARTERYEL DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. CİHAT MURAT ALINCA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender YUMRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

**İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE SERUM ADROPİN
DÜZEYLERİ, BEDEN KİTLE İNDEKSİ VE TANSİYON
ARTERYEL DEğERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. CİHAT MURAT ALINCA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender YUMRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1.1 Uterus Anatomisi	3
2.1.2 Uterus Histolojisi.....	6
2.1.3 Uterus Patolojisi.....	7
2.2 Endometrium Kanseri	17
2.2.1 Genel Özellikleri.....	17
2.2.2 Endometrium Kanseri Tipleri	18
2.2.3 Risk Faktörleri.....	19
2.2.4 Patoloji	23
2.2.5 Evrelendirme.....	27
2.2.6 Prognostik Faktörler.....	28
2.2.7 Yayılım Yolları.....	34
2.2.8 Klinik Yerleşim	35
2.2.9 Tarama ve Tanı Kriterleri.....	36
2.2.10 Görüntüleme Yöntemleri	38
2.2.11 Tedavi.....	42
2.3 Adropin.....	43
2.3.1 Adropinin Yapısı ve Adlandırılması.....	44
2.3.2 Adropinin Hayvanlar Üzerine Çalışmaları	44
2.3.3 Adropinin İnsan Üzerine Çalışmaları	45
2.3.4 Adropin Sentezinin Ana Dokuları ve Adropinin Biyokimyasal Etkileri	46
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47
3.1 Olgu Seçimi	47
3.2 Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	47
3.3 Vücut Kitle Analizi	47
3.4 Kan Örneklerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	48
3.5 Serum Adropin Düzeylerinin Belirlenmesi	48
3.6 Endometrium Kanseri Tanı Yöntemi	49
3.7 İstatistiksel Analizler.....	49
4 BULGULAR	50
5 TARTIŞMA.....	57
6 SONUÇLAR.....	63

7	KAYNAKLAR.....	64
8	ÖZGEÇMİŞ	74
9	EKLER.....	76
	Ek 1. Etik Kurul Onayı	76



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamda ve tım eğitimimde bana destek olan,

yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen,

Çok değerli hocam,

Doç. Dr. Ayşe Ender Yumru'ya,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı İstanbul

Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi uzmanlarımıza,

asistan arkadaŐlarım,

sevgili eŐime ve aileme

en içten teŐekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AFS	: American Fertility Society
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
EK	: Endometrium Kanseri
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
ESGE	: European Society for Gynaecological Endoscopy
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji Ve Obstetri Derneği
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results
TA	: Tansiyon Arteryel
TG	: Trigliserit
TK	: Toplam Kolesterol
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Fundus, Korpus ve Serviks Uterinin Şekil Üzerinde Gösterilmesi **3**
- Şekil 2.** Perimetriyum, Miyometriyum ve Endometrium Katmanları (Fotoğraf Michigan Medical School'dan alınmıştır, LMx400, LMx20, 2012) **6**
- Şekil 3.** 2011-2016 Yılları Arasındaki Uterus Kanseri Vakalarının Yaş Dağılımı Grafiği .. **18**
- Şekil 4.** EK ve Kontrol Gruplarında Sırasıyla Adropin Minimum (0,001), Maksimum (2,63 , 2,68), %25-75 Persentil, Median (0,45 , 0,84) ve Ortalama (0,76 , 1,05) Değerleri..... **50**
- Şekil 5.** Hasta Grubu Belirlemede Adropin için ROC Analizi AUC: 0,633 (%95 CI 0,518-0,747) **56**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO Uterin Sarkom Sınıflaması	14
Tablo 2. Tip I ve Tip II Endometrium Adenokarsinomlarının Klinik, Histolojik ve Moleküler Genetik Özellikleri.....	19
Tablo 3. WHO Endometrium Kanseri Sınıflaması	24
Tablo 4. Endometrium Korpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme.....	29
Tablo 5. Myometrial İnvazyon ve Tümör Grade'inin Pelvik Lenf Nodu Metastazı Riskine Kombine Etkileri.....	30
Tablo 6. Tip 1 ve 2 Endometrial Kanserlerin Günümüzde Bilinen Moleküler Farklılıkları .	34
Tablo 7. EK'lı Hastaların ve VKİ'ye Göre Demografik, Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Özelliklerinin Dağılımı. (MİD) Myometrial İnvazyon Derecesi.	51
Tablo 8. VKİ, Gravite, Parite, DM, DM Aile Hikayesi, HT, HT Aile Hikayesi ve HOMA-IR Alt Gruplarının Adropin Değerleri	53
Tablo 9. EK Grubunda Tip, Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Tutulumu, Tümör Büyüklüğü, Lenfovasküler İnvazyon,Grade ve Evreye Göre Adropin Dağılımı	54
Tablo 10. EK Grubunun, Kontrol Grubunun ve Tüm Hastaların Adropin ile Korelasyon İlişkisi.....	55

ÖZET

Endometrium kanserinde serum adropin düzeyleri, beden kitle indeksi ve tansiyon arteryel değerleri arasındaki ilişki

AMAÇ: Adropin beyin, karaciğer ve birçok periferel dokuda enerji hemostazı açısından önemi saptanmış bir proteindir. Yapılan çalışmalarda serum adropin değerleri hipertansif hastalarda, gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda, polikistik over sendromlu hastalarda, koroner arter hastalıklarında, metabolik sendromda daha düşük izlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, Endometrium kanserinde serum adropin düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve tansiyon arteryel (TA) değerleri arasında ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, Endometrium kanseri tanısı alan, radyoterapi veya kemoterapi uygulanmamış 90 sayıda gönüllü hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu 40 adet sağlıklı bireyden, çalışma grubu da 50 adet endometrium kanseri (EK) görülen hastadan oluşmaktadır. Endometrium kanserinde serum adropin düzeyleri, VKİ ve TA değerleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

BULGULAR: Serum adropin düzeyinde çalışma ve deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ancak adropin düzeyi açısından HBA1C, HOMA-IR, diabetes mellitus (DM) ve parite açısından farklılıklar görülmüştür. Serum adropin düzeyi EK grade ve tipine göre incelendiğinde grade 2 ve yukarısında ve Tip II EK'da anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

SONUÇ: EK olgularındaki serum adropin düzeyinin düşük olması EK için bir risk faktörü olsa da tek başına istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tanı için diğer yöntemlere destek olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: adropin, vücut kitle indeksi, kan basıncı

ABSTRACT

The relationship between serum adropin levels, body mass index and tension arterial values in endometrial carcinoma

AIM: Adropin is a protein that has been found in the brain, liver and many peripheral tissues in terms of energy hemostasis. Serum adropin levels were lower in hypertensive patients, patients with gestational diabetes mellitus, patients with polydispersity, coronary artery disease, and metabolic syndrome. The aim of this study is to assess the relation between serum adropin levels and body mass index (BMI) and arterial (TA) values in endometrial carcinoma.

PATIENTS AND METHODS: The study included 90 volunteer patients who were admitted to the Health Sciences University, Şişli Hamidiye Etfal Practice and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic, who received an endometrial carcinoma diagnosis and did not receive radiotherapy or chemotherapy. In this study, the control group consisted of 40 healthy individuals and the study group consisted of 50 endometrial carcinoma (EK). In EK, the relationship between serum adropin levels, BMI and TA values was examined.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the study and experimental groups at the serum adropin level. However, there were differences in terms of HbA1C, HOMA-IR, diabetes mellitus (DM) and parity in terms of adropin level. Serum adropin level was found to be significantly lower in grade 2 and above and in Type II EK when examined according to EK grade and type.

CONCLUSION: A low serum adropin level in EK cases is a risk factor, but is not statistically significant. It can be used as a support for other methods for diagnosis.

Key words: Adropin, body mass index, tension arterial

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Güncel araştırmalara göre kanser, hücre genomunda değişiklikler veya mutasyonlar içeren bir hastalık olarak tanımlanır. Bu değişiklikler (DNA mutasyonları), hücre bölünmesi esnasında hücrel dengeyi bozan proteinler üretilmesinin, kontrolsüz büyüme ve çoğalma ile sonuçlanmasıdır.

Kanser, tarih boyunca insan ve hayvanlarda sık görülen bir rahatsızlık olmuştur. Bu konuda bilinen en eski kayıtlar MÖ. 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Kelime olarak kanser, latince yengeç anlamına gelen “cancer” veya “carcinus” kelimelerinden türemiştir. Tümör terimi, ilk olarak MÖ 3. yüzyılda Hippokrat tarafından kullanılmış iken “oncos” terimi ilk olarak Galen tarafından kullanılmıştır.

Tıp alanındaki büyük ilerlemelere rağmen kanser tüm dünyayı etkileyen sosyal ve ekonomik etkileri olan bir halk sağlığı sorunudur. Teşhis, korunma yöntemleri ve tedavilerdeki gelişimlere rağmen bu hastalık dünyada çoğu hastayı olumsuz yönde etkilemekte, yaşam kalitesini düşürmekte ve dünyadaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). 10 milyon insidans ve 6 milyon yıllık mortalite bildirilmiştir (2).

Endometrium kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tiplerinden birisidir (3). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir. En sık 55-65 yaş arasında görülür ve 40 yaşın altında nadirdir (4). 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 60.050 yeni vaka ve 10.470 ölüm tespit edilmiştir (5).

Amerika'da yapılan araştırmalara göre Endometrium kanserinin tanı yaşı 62'dir. Endometrium kanseri hastalarının en önemli risk faktörlerinden biri endometrial hiperplazidir ve hiperplazi zemininde kanser gelişirse sıklıkla Tip 1 karsinom gelişir. Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Kanser riski nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, ≥ 5 doğum yapmışlara göre ise 3 kat daha fazladır. Karşılanmamış östrojen maruziyeti, aile öyküsü, Lynch sendromu, obezite, diabetes mellitus, PCOS, östrojen üreten tümörler Endometrium kanseri risk faktörleridir.

Hastaneye en sık başvuru sebebi anormal uterin kanamadır (postmenopozal kanama, menometroraji, intermenstrüel kanama, oligomenore). İlerlemiş hastalığa bağlı olarak pelvik bası hissi ile başvurabilirler. İleri yaşta servikal stenoza bağlı piyometra, hematometra görülebilir. Bazen de postmenopozal kadınlarda insidental olarak endometrial hiperplazi saptanır.

Endometrium kanserinin iki patogenetik tipi vardır. Tip 1 karsinomlar hiperöstrojenizm zemininde gelişen karsinomlardır. Bu grup hastalar daha genç yaşta ve daha iyi prognozludur. Tip 2 karsinomlar ise genellikle yaşlı kadınlarda hipoöstrojenizm zemininde gelişen daha kötü prognozlu kanserlerdir. Histolojik olarak bakıldığında endometroid ve müsinöz karsinomlar tip 1 olarak kabul edilirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar tip 2 olarak kabul edilir.

Endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Derin myometrial invazyonu bulunan hastalarda RT ve KT ihtiyacı duyulabilir. 40 yaş altında premenopozal dönemde tanı alan bazı hastalarda fertilitate koruyucu işlemlere ihtiyaç duyulabilir. Endometrial karsinomun konservatif tedavisi yüksek doz medroksiprogesteron asetat ile hormonal tedavidir. Fertilitate koruyucu tedavi kararı için cerrahi öncesi mutlaka myometrial invazyon olmadığının gösterilmesi gerekli olup burada invazyon varlığının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Bunun yanında histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hastanın yaşı, uterus dışı yayılımın klinik ve cerrahi bulguları, hormon reseptör durumu, DNA ploidi de prognoz üzerine etkili faktörlerdir.

Adropin, beyin, karaciğer ve birçok periferel dokuda enerji homeostazının korunmasında rol oynayan yeni tanımlanmış bir proteindir. Yapılan çalışmalarda serum adropin değerleri hipertansif hastalarda, gestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda, polikistik over sendromlu hastalarda, koroner arter hastalıklarında ve metabolik sendromda daha düşük izlenmiştir (6).

Bu çalışmanın amacı, Endometrium kanserinde, vücut kitle indeksi (VKİ) ve tansiyon arteryel (TA) serum adropin düzeyleri değerleri arasında ilişkiyi değerlendirmektir.

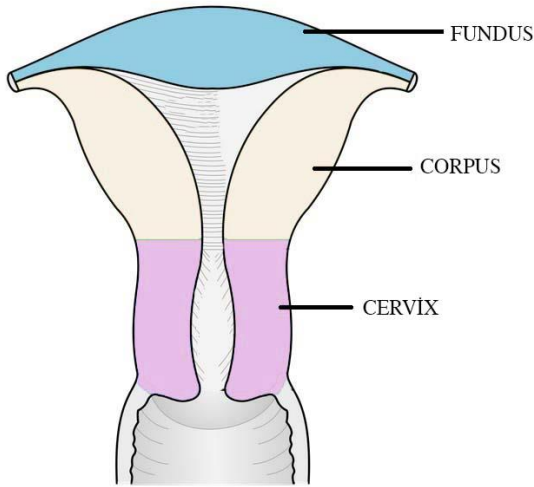
2 GENEL BİLGİLER

2.1.1 Uterus Anatomisi

Uterus, küçük pelvisin tam ortasında yerleşik, duvarları kalın kas katmanları ile çevrelenmiş, içi boş, tabanı yukarıda tepesi aşağı konumda, önden arkaya hafif basılmış şekilde, armut biçiminde bir organdır .

Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir (5). Erişkin, doğum öyküsü olmayan kadınlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup 40-50 gram ağırlığındadır. Doğum yapmışlarda ise bu ölçülerde biraz artış görülür (7).Erişkinlerde uterus internal os seviyesinden öne doğru eğilir, buna antefleksiyon denir.Aksi yöne doğru eğilirse retrofleksiyon olarak adlandırılır. Ayrıca serviksin eksenine vajen eksenine doğru bir açı oluşturursa buna anteversiyon,vajen ekseninden uzaklaşırsa retroversiyon denir. Uterus genellikle antevvert antefleks pozisyonda bulunur (7).

Uterus yapı ve işlev yönünden birbirinden farklı fundus, corpus ve cervix uteri'den oluşur (Şekil 3). Bazı anatomistler corpus ve cervix uteri arasında daralmış bölümü isthmus uteri olarak tanımlarlar. İsthmus uterinin iç kısmında bulunan yapı ostium uteri internum olarak isimlendirilir .



Şekil 1. Fundus, Korpus ve Serviks Uterinin Şekil Üzerinde Gösterilmesi

2.1.1.1 Fundus Uteri

Tuba uterinaların açıldığı bölümdür. Uterusun geniş tavan kısmı, üst bölümüdür. Corpus uterinin tuba uterinalarla birleştiği bağlantı yerinin üzerinde kalan küt, kalın ve bütün yönlerden konveks kısmına fundus uteri adı verilir. Tüm yönlerden konveks olması nedeni ile fundus uteri kubbe şeklindedir ve yüzeyi periton ile çevrilidir (8).

İnce bağırsak kıvrımları ve sigmoid kolon ile komşudur. Fundus uteri, uterusun en geniş kısmını oluşturur. Korpus uteri, fundustan isthmusa inildikçe daralır ve burada Serviks uteri ile birleşir (8).

2.1.1.2 Korpus uteri (Gövde- Uterus cismi)

Korpus uteri, fundus uteri ile serviks uteri arasında yer alır. Uterusun üçte ikilik üst bölümüdür. İki yüzü, üç kenar ve köşesi bulunan korpus uteri ters bir üçgen biçiminde olup, önden arkaya basıktır. Korpus uterinin ters üçgen şeklindeki üst bölümünün adı fundus, serviks ile arada bağlantıyı oluşturan alt bölümünün adı ise isthmus olarak isimlendirilir. Tuba uterinalar fundus kısmına açılır (9).

Korpus uteri içindeki, cavitas uteri yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. Uterus duvarının kalın olması nedeniyle bu boşluk, organın büyüklüğüne oranla daha küçüktür. Cavitas uterinin ön ve arka duvarları sürekli birbirleri ile temas ettikleri için sagittal kesitlerde bir yarık, koronal kesitlerde ise üçgen şeklinde görülür. Üçgenin tepe kısmı cavitas uteriye, canalis cervicis uteriye bağlar . Gebeliğin gelişimi korpus uteride gerçekleşir.

2.1.1.3 Serviks uteri

Vajene açılan dar taban bölümüdür. İsthmus uteri ile vajina arasında kalan, uterusun daha dar olan 1/3 alt parçası serviks uteri olarak isimlendirilir. Yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda, önden arkaya doğru basılmış orta bölümü daha geniş, silindir şeklinde bir yapıdır. Uterusun en değişiklik göstermeyen bölümüdür Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis

olarak iki bölüme ayrılır. Serviksin vagene açılan kısmına eksternal os uterin kaviteye açılan kısmına internal os denir (10). Serviks uteri fetüsün düşmesini engellemek için gebelik süresince kapalı konumda bulunur, ancak doğum başladığında açılır.

Uterus, önde uterovezikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise douglas çıkmazı ile ileum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşuluk yapar . Uterusu yerinde tutan beş adet bağ vardır.

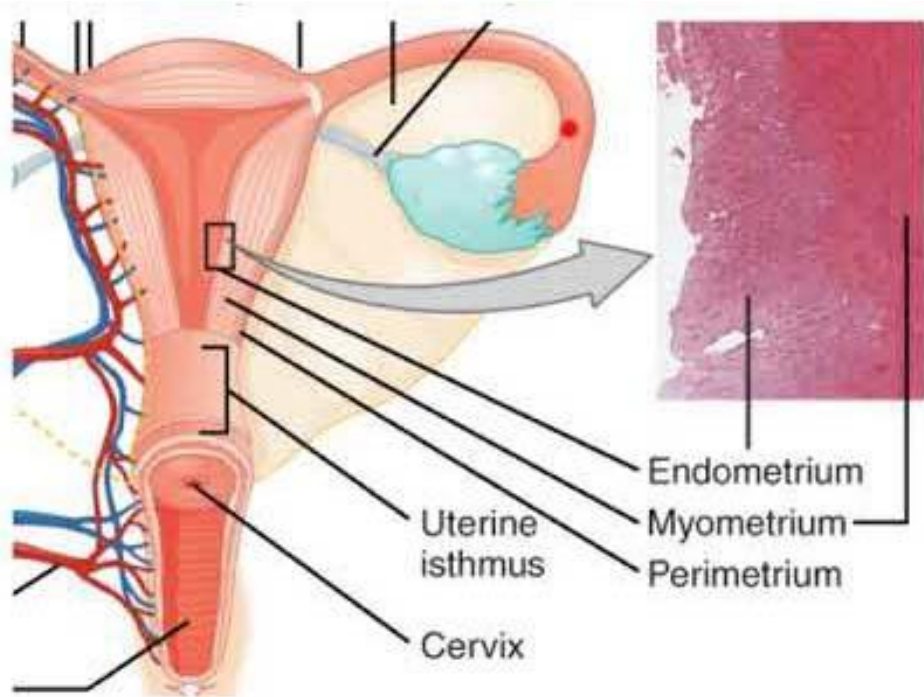
- Ligamentum latum uteri (broad ligament): Uterusu çepeçevre saran peritondan oluşup uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder.
- Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri): Uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır.
- Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı): Serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir fibromüsküler yoğunlaşmasıdır. İçerisinden uterin arter ve üreter geçer.
- Ligamentum sacrouterina: İstmus uteriden başlar rektumu çevreler ve sakrumda biter. İnférieur hipogastrik ve sakral plexus(parasempatik -sempatik) liflerini içerir.
- Endopelvik fasya: Uterusu alttan destekleyen bağ dokusudur (11).

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin arter vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarian arter ile anastomoz yapan asendan dallarına ayrılır. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter boyunca giderek birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür (12). Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir.

2.1.2 Uterus Histolojisi

Uterus duvarı histolojik olarak üç katmandan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru;

- Perimetriyum (Tunika seroza)
- Miyometriyum (Tunika muskularis)
- Endometriyum (Tunika mukoza) katmanlarıdır (Şekil4).



Şekil 2. Perimetriyum, Miyometriyum ve Endometriyum Katmanları (Fotoğraf Michigan Medical School'dan alınmıştır, LMx400, LMx20, 2012)

2.1.2.1 Perimetriyum

Dış katmandır. İnce gevşek bir bağ dokusu katmanı ve onu örten tek katlı yassı epitelden oluşur. Peritonsuz alanlarda bu kat tunika adventisyadır. Peritonun visseral yaprağıdır. Perimetriyum uterus ön yüzünün bir kısmı ile uterus arka yüzünün tamamını örtmektedir (13).

2.1.2.2 Miyometriyum

Uterusun en kalın katmanıdır. Düz kas demetlerinden oluşmuştur. Kas demetleri birbirinden bağ dokusuyla ayrılmışlardır .

Düz kaslar sınırları tam olarak ayırt edilemeyen üç kat halinde düzenlenmişlerdir. İç kas katı (Stratum submucosum) mukozanın hemen altında ince uzunlamasına ya da oblik düzenlenmiş kas demetlerinden oluşur. Orta kas katmanı (Str. vasculosum- Str. supravasculosum); enlemesine ya da oblik uzanan kas demetleri ve demetlerin arasındaki bağ dokusunda bulunan büyük kan damarlarını içerir. Damarlar büyük arterler, venöz pleksuslar ve lenfatiklerdir. Miyometrumun en kalın katmanıdır.4 Dış kas katmanı (Str. subserosum); uzunlamasına düzenlenmiş kas demetlerinden yapılıdır. Serviks ve isthmusta iç ve dış uzunlamasına düz kas lifleri gittikçe zayıflar. Enlemesine uzanan düz kas lifleri ise çok iyi gelişmiştir. Myometriyumun özellikle dış kas demetleri arasındaki gevşek bağ dokusunda, bol kollajen ve elastik lifler bulunur. Bunlar arasında fibroblast, histiyosit, makrofaj ve mast hücreleri gözlenir .

2.1.2.3 Endometrium

Uterusun iç katmanıdır. Epitel ve lamina propriyadan oluşur. Epitel hücreler basit prizmatik şekillidir. Silli ve salgı yapıcı hücrelerden oluşmuştur. Lamina propriya ise basit tübüler bezler ve bazen onların daha iç bölümlerindeki dallanmalarını içermektedir.

2.1.3 Uterus Patolojisi

2.1.3.1 Uterusun Benign Hastalıkları

- Endometrial Polip :

Endometriumdan kaynaklanan ve bir pedikül ile endometriuma tutunan çeşitli büyüklüklerdeki tek veya multipl oluşumlardır (14-16). Genellikle asemptomik olan endometrial polipler semptom verdiklerinde anormal uterin kanama şikayetiyle hastaneye başvururlar. Çoğunluğu benign olan endometrial poliplerin özellikle postmenopozal dönemde malign olanları saptanmaktadır (17).Çoğunlukla insidental olarak saptanırlar. Tanıda ; TVUSG, MR, histeroskopi, salin infüzyon sonografi kullanılabilir. Tedavide histeroskopik polip ekstirpasyonu, direkt görünen poliplerde torsiye edilme, full küretaj yada histerektomi kullanılabilir (18).

- Adenomyozis :

Endometriumun myometrium içine malign olmayan invazyonu olarak tanımlanabilecek adenomyozis; genellikle 40-50 yaş civarında semptom vermektedir. Tanı esas olarak histerektomi materyalinin patolojik incelemesi ile konulduğu için insidansına ait net bir veri bulunmamaktadır. %5-70 sıklıkta görüldüğünü bildiren yayınlar vardır. Adenomyoziste çoğunlukla uterus büyük ve yumuşaktır. Arka uterin duvar ön uterin duvara göre daha sık tutulmaktadır. Adenomyozis odakları; çevresi myometrial düz kas hücreleriyle çevrili endometrium bazal tabakasına ve stromasına benzer elemanlardan oluşur. Tüm adenomyozis odakları hormonal açıdan sensitif değildir. Hastalığın patogenezinde östrojene artmış duyarlılık, endometrit, doğum yapmış olmak öne sürülmüş olmakla birlikte hiçbirinin geçerliliği ispatlanamamıştır (19). Adenomyozisin tipik bir klinik tablosu yoktur. Semptomatik hastalarda dismenore ve menometroraji bulunabilir. Kesin tanı histerektomi materyalinde saptansa da TV-USG ve MRG tanıda yardımcıdır. MRG'de junctional zon kalınlığı >12mm olması adenomyosis bulgusudur (20).

Ultrasonografide global olarak büyümüş bir uterus, arka endometrial tabakada kalınlaşma, uterus içinde 5-7 mm boyutlarında kistik alanlar gösterilmesi mümkündür. Tedavi ve kesin tanı için histerektomi gerekir (21).

- Submuköz Myomlar :

Myomlar otuz yaş üzerindeki kadınların %20-30'unda görülürler. Uterusun kas ve bağ dokusundan köken alan benign tümörlerdir. En sık rastlanılan pelvik tümördür (22). Etiyolojide kesin olarak gösterilmiş olmamasına rağmen östrojenin ve progesteronun myom gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren deliller mevcuttur. Klinik olarak menometroraji, pelvik ağrı ve basiya bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle submukozal myomlar endometrial sirkülasyonun bozulması ve endometrium yüzey alanının genişlemesine bağlı olarak anormal uterin kanama nedeni olmaktadır. FIGO sınıflamasının Tip1, Tip2 ve Tip 3'ü submüköz myom olarak adlandırılır (23). Submüköz myomlar endometrium ile örtülüdür. İntrakaviter myomlar kanamaya daha

yatkındır. Her iki yerleşim yerinde de myomlar endometrium ile direkt yada indirekt etkileşerek endometrial patolojiye benzer klinik ve ultrasonografik görünümüne neden olurlar. Bu anlamda endometrial hastalıkların bir komponentini oluştururlar. Tedavide hormonal supresyon, histeroskopik yaklaşım, açık cerrahi operatif yaklaşım kullanılabilir (24).

- Endometrial Hiperplaziler :

Endometriyal hiperplazi değişik büyüklük ve yapıdaki endometriyal glandların fizyolojik olmayan, invazyon göstermeyen proliferasyonu olarak tanımlanabilir. Proliferatif endometriumla karşılaştırıldığında gland/stroma oranında artış vardır (>%50). Tanı anormal proliferasyon, glandüler yapılardaki değişiklikler ve azalmış stroma ile saptanır. Bu değişik patern üzerinde sitolojik atipi olabilir ya da olmayabilir (23).

Kullanılan terimler arasında “adenamatöz hiperplazi”, “atipik hiperplazi”, “karsinoma in situ” bulunur. Bu lezyonların hepsi değil bazıları endometrial karsinom öncülünü temsil etmektedir. Bu proliferatif lezyonların teşhisi yetersizdir, çünkü neoplastik olmayan hiperplazileri ve neoplastik proliferasyonları ayırt etmek güçtür ve histerektomi yapılmayan bir örnekte endometriyal istilayı belirlemek güçtür (25).

Endometriyal hiperplazi için kullanılan iki ana sınıflandırma sistemi 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemi ve endometriyal intraepitelyal neoplazi sistemidir. WHO sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (26). 2015 WHO Endometrium hiperplazisi sınıflandırma sistemi yalnızca iki kategoriye sahiptir (27).

- Atipisiz hiperplazi (non-neoplastik)
- Atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazm)
- Daha önce, WHO 1994 yılındaki endometriyal hiperplazi sınıflandırması en yaygın kullanılan sistem olmuştur. Endometriyal hiperplazinin WHO 1994 sınıflandırması dört kategoriye ayrılırdı :

- Basit atipisiz hiperplazi
- Kompleks atipisiz hiperplazi
- Basit atipili hiperplazi
- Kompleks atipili hiperplazi

1994 WHO sistemi, endometriyal karsinomaya ilerleme riski ile korelasyon gösterdi. Progresyonun (veya eş zamanlı karsinomun) en önemli öngörücüsü nükleer atipinin bulunmasıdır. Endometriyal hiperplaziyi teşhis etmek için çeşitli patoloji özellikleri kullanılmasına rağmen, beş patologun yaptığı bağımsız bir incelemede, sadece nükleolusa sahip olmanın atipik hiperplazi ayırımında yüksek bir mutabakat ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (14).

2015 WHO sisteminin birçok patolojik terimle ilişkili karışıklığı azaltması ve atipisiz hiperplazinin, neoplastik olmayan bir değişimi yansıtması amaçlanmıştır. Aksine, atipili hiperplazinin, invaziv karsinom ile ilişkili birçok hücrel ve genetik değişiklik sergilediği saptanmıştır (15).

Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflaması:

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) sınıflaması, uluslararası bir jinekolojik patolog grubu tarafından 2000 yılında önerildi (16). EIN sistemi büyük olasılıkla maliyet ve bilgisayarlı D skorlama bileşeni ile deneyim eksikliği nedeniyle yaygın bir kabul görmedi. D-skoru EIN sınıflamasının ayrılmaz bir parçasıdır. D-skoru toplam doku hacminin (stroma + epitel + bez lümeni) stromal hacime oranıdır. Bu yöntem kullanılarak numuneler benign ($D > 1$), intermediate ($0 < D < 1$) veya EIN ($D < 0$) olarak sınıflandırılır (17, 28). EIN sistemi endometrium değişikliklerini iki sınıfta tanımlar:

- Benign endometrial hiperplazi (EH, non-neoplastik)
- Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)

EIN sınıflandırma kategorileri doğrudan WHO sistemindeki belirli kategorilere karşılık gelmez, ancak bazı tutarlılıklar vardır. Çoğu basit ve atipisiz kompleks hiperplazi EH kategorisine girer. Atipisiz bazı kompleks hiperplaziler ve atipili

kompleks hiperplaziler EIN kategorisine girer. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda EIN'in genetik, histomorfolojik ve klinik sonuçları birleştirilerek endometriumun premalign lezyonu olarak kabul edilmiştir (17, 18, 28). Az sayıda çalışma WHO ve EIN sistemlerinin tanı performansını karşılaştırmıştır. Endometriyal karsinom gelişen 138 kadından oluşan gözlem çalışmasında, EIN ve 1994 WHO sınıflandırma sistemlerinin, endometriyal hiperplazinin endometriyal karsinoma ilerlemesini öngörmeye benzer şekilde etkili olduğu saptanmıştır (18, 28, 29). EIN sisteminin kansere ilerleme olasılığı yüksek olan lezyonları ayırt edebildiğini ancak bu bulguların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini ileri sürmüştür.

American College of Obstetrics and Gynecology(ACOG) and the Society of Gynecologic Oncologists farklı yönetim gerektiren klinikopatolojik varlıklar arasında ayırım yapan kriterleri ve terminolojiyi kullanan bir patolojik tanı sistemi kullanılmasını önerir. EIN sistemi bu hedefleri daha iyi yerine getirebilir, ancak yeterli karşılaştırmalı çalışma eksiktir. Dolayısıyla WHO sınıflandırması daha yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (19, 20).

Atipik hiperplazi veya EIN'i grade 1 endometriyal karsinomdan ayırmada öncelikle yardımcı olan stromal reaksiyon ve stromal invazyondur. Stromal invazyonu anlayabilmek için üç kriter vardır; 1) Dezmozplastik yanıt, 2) Yer yer kribriform yapı oluşturacak şekilde birleşik glandüler pattern oluşması, 3) Yaygın papiller pattern. Bazı nükleer atipi, özellikle atrofik endometriyumlu, endometriyal intraepitelyal seröz neoplazide veya invaziv seröz karsinom ile sıklıkla ilişkili olan "intraepitelyal karsinom"da mevcut olabilir.

Neoplastik endometriyal hiperplazili kadınlar aynı zamanda Endometrium karsinomuna yakalanmış olabilir veya hiperplazi karsinoma ilerleyebilir. Endometriyal hiperplazide nükleer atipinin varlığı, karsinom birlikteliği veya progresyonun riski açısından en önemli göstergedir. Atipili hiperplazisi olan kadınların yaklaşık % 17-48'inde histerektomi yapıldığında endometriyal karsinomla birliktelik izlenir (30). Yaşlılık, obezite, diabetes mellitus ve kompleks endometriyal hiperplazi, endometriyal hiperplazili kadınlar arasındaki eşzamanlı endometriyal karsinomaya en çok eşlik eden durumlardır (31).

Bu konuda yapılan bir çalışmada hiperplazilerin karsinoma progresyon olasılığı:

- Hiperplazi teşhisini takiben atipisiz endometriyal hiperplazi, kümülatif ilerleme riski, yüzde 1.2'den (4. yıl), yüzde 1.9'a (9. yıl), yüzde 4.6'ya (19 yıl) kadar yükseldi.
- Atipili hiperplazi, kümülatif risk yüzde 8.2'den (4. yıl), yüzde 12.4'e (9. yıl), yüzde 27.5'e (19.yıl) yükseldi.

Bu kohortun bir alt analizinde, atipik hiperplazi tanısı konulduktan sonra karsinom riski beş ya da daha fazla yıl boyunca artmış olarak kalmıştır (32).

Endometrial hiperplazi / intraepitelyal endometrioid neoplazm sıklıkla aşırı östrojen ve progesteron dengesizliğinden kaynaklanır. Bu, obezite, anovulasyon, karşılanmamış östrojen tedavisi veya östrojen sekrete eden over tümörü (nadir) nedeniyle olabilir. Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanserli (HNPCC) veya Lynch sendromlu kadınlar endometrial neoplazi açısından yüksek risk altındadır (33). Endometrial hiperplazi tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir. Premenopozal kadınlarda obezite, polikistik over sendromu ve kronik anovulasyon sıklıkla beraberlik gösteren faktörlerdir. Bazen, anormal uterin kanaması olmayan kadınlarda endometrial hiperplazi servikal sitolojide anormal glandüler veya endometrial hücreler yoluyla tespit edilir.

Endometriyal hiperplazide hasta öncelikle fizik muayene ile değerlendirilir. Pelvik ultrasonografi postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın diğer etyolojilerini değerlendirmek veya endometrial kalınlığı değerlendirmek için uygulanır. Premenopozal kadınlarda endometrial neoplazi riskini değerlendirmek için endometrial kalınlık güvenilir bir test değildir. Endometrial hiperplazi, endometrial biyopsi, endometrial küretaj örneği veya histerektomi örneğinin değerlendirilmesine dayanan histolojik bir tanıdır. Endometriyal örnekleme, endometriyal hiperplazi teşhisinde altın standarttır. Ama endometrial örneklemede karsinomların hepsi tespit edilemez, %10 yanlış negatif sonuç mevcuttur.

Endometrial hiperplazilerde tedavi hastanın yaşı, histolojik tip, reproduktif durum, takip durumu, genel sağlık durumu gibi parametrelere bağlıdır. Tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere 2 şekilde incelenebilir Tedavide gestagen, danazol, progesteron sekrete eden rahim içi araç yada cerrahi olarak; histeroskopik endometrial ablasyon, histerektomi kullanılabilir (33).

2.1.3.2 Uterusun Malign Hastalıkları

- **Uterin Sarkomlar:**

Uterin sarkom tüm uterin malign neoplazilerin % 3-9'unu oluşturur. sıklıkla 60 yaş civarında tanı alırlar. Daha sık görülen Endometrium karsinomaları (epitelyal neoplaziler) ile karşılaştırıldığında uterin sarkomlar, özellikle leiomyosarkomlar daha agresif davranırlar ve daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilirler (34).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) uterin sarkomlar için sınıflandırma sistemi yayınladı. Bu neoplazilerin histolojik sınıflandırması neoplastik hücrelerin farklılaşması/büyüme modeline ve bunların varsayılan hücre kökenine dayanır (Tablo 1) (35).

Uterin sarkomlar homolog veya heterolog olarak adlandırılırlar. Homolog sarkomlar çoğunlukta olup Endometrium (endometriyal stromal sarkom), kas (leyomyosarkom) veya spesifik olmayan destekleyici dokunun sarkomlarını (örn., Bağ dokusu, kan damarları, lenfatik) içermektedir. Aksine, heterolog tümörler doğal olmayan diferansiyasyona sahip elementleri (örn., İskelet kası, kıkırdak, kemik) içerir. Endometrial stromal sarkomlar (ESS) : Malign potansiyelli uterin mezenkimal neoplazidir. Bunlar ilk olarak düşük dereceli veya yüksek dereceli ESS olarak karakterize edildi. Bununla birlikte, yüksek dereceli endometrial stromal tümörler şu anda endometriyal stromal diferansiyasyon kanıtı az olan anaplastik hücrelerin kompozisyonlarını yansıtarak, undiferansiye endometrial sarkomlar (UES) ve yüksek gradeli uterin sarkomlar (HGUS) olarak adlandırılmaktadır.

Uterin sarkomun risk faktörleri : İleri yaş, ırk, genetik yatkınlık, uzun süre tamoksifen kullanımı, pelvik radyasyon (36).

SAF MEZENŞİMAL TÜMÖRLER	
a) Leiomyoma	b) Endometrial stromal ve ilişkili tümörler
<ul style="list-style-type: none"> • Sellüler leiomyom • Tuhaf hücreli leiomyom • Mitotik aktif leiomyom • Hidropik leiomyom • Apoplektik leiomyom • Lipoleiomyom • Epiteloid leiomyom • Miksoid leiomyom • Diseke eden leiomyom • Diffüz leiomyomatozis • Intravenöz leiomyomatozis • Metastatik leiomyom 	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial stromal nodül • Düşük gradeli endometrial stromal sarkom • Yüksek gradeli endometrial stromal sarkom • Undifferensiye stromal sarkom • Ovarian seks kord tümörüne benzeyen uterin tümör
c) Malignite potansiyeli net olmayan düz kas tümörü	d) Çeşitli mezenşimal tümörler
e) Leiomyosarkom	<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomyosarkom • Kondrosarkom • Perivasküler epiteloid hücreli tümör (Benign – Malign) • Osteosarkom
<ul style="list-style-type: none"> • Epitelyal leiomyosarkom • Miksoid leiomyosarkom 	
MİKST EPİTELİAL VE MEZENŞİMAL TÜMÖRLER	
<ul style="list-style-type: none"> • Adenomyoma • Atipik polipoid adenomyoma • Adenofibroma 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarkom • Karsinosarkom

Tablo 1. WHO Uterin Sarkom Sınıflaması

Uterin sarkomda klinik: Uterin sarkom, tipik olarak anormal uterin kanama, pelvik ağrı basınç ve uterus kitlesi ile birlikte ortaya çıkar. Norveç'teki ulusal bir kayıt defterinden elde edilen verilerle en büyük serilerden birinde, sunulan belirtilerin dağılımı şöyledir (37):

- Postmenopozal kanamalar (yüzde 31 - 46)
- Premenopozal anormal uterin kanama (yüzde 27 - 34)
- Karın ağrısı (yüzde 4 - 13)
- Karın distansiyonu (yüzde 8 - 17)
- Üriner sistem belirtileri (yüzde 1-2)
- Asemptomatik (yüzde 1 - 2)

Uteri sarkomda tanı : Uterin sarkom için muayene ve görüntüleme bulguları, benign uterin leiomyomalarıyla ve atipik leiomyoma varyantları ile neredeyse aynıdır. Bu yüzden genellikle myomektomi veya histerektomiden sonra uterin sarkom tanısı konur. Genel bilinenin aksine hızlı büyüyen leiomyom veya büyük uterus sarkom tanısına işaret değildir (38).

Tam pelvik ve abdominal muayene yapılmalıdır. Pelvik muayenede uterus sık sık büyüktür, ancak boyutu normal de olabilir. Metastatik hastalık şüphesi varsa, akciğerlerin ve olası lenfatik yayılım alanlarının incelenmesi gerekir. Bunlar uterus sarkomunda seyrek olarak görülse de, inguinal veya supraklaviküler lenf nodları incelenmelidir. Ameliyat öncesinde uterus kütesini karakterize etmek ve lenf nodu tutulumu ve diğer metastazları değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları yapılır. Ne yazık ki, görüntüleme çalışmaları, bir uterin sarkom ile diğer uterin bulguları (örneğin; leiomyomalar, adenomyozis) güvenilir şekilde ayırt edemez. Uterus sarkomunun tanısı histolojik muayene üzerine kuruludur. Seyrek görülen bu hastalıkta serum belirteçlerinin, biyopsisinin veya görüntülemenin tanısal doğruluğuna ilişkin veriler sınırlıdır. Bazı hastalarda endometrial biyopsi doğru tanı koyabilir, ancak negatif bir biyopsi hastalığı ekarte etmez (35).

Epiteloid leiomyosarkom : Yuvarlak veya poligonal hücreler ve eozinofilik sitoplazma ile karakterize tümörlerdir. Nekroza bakılmaksızın, herhangi bir derecede sitolojik atipi ve 10 büyük büyütme alanında(BBA) 5 ya da daha fazla mitoz içeren epiteloid myomlar,epiteloid leiomyosarkom olarak nitelendirilmelidir. Tümörde koagülasyon nekrozunun olmaması, benign davranışın işareti olarak algılanmamalıdır (39).

Miksoid Leiomyosarkom : Makroskobik olarak jelatinimsi görünümlü, oldukça iyi sınırlı bir tümördür. Fakat mikroskobik olarak tümör, miksomatöz bir stromaya sahip olup, kan damarları ve komşu dokuyu istila etme eğilimindedir. Miksoid LMS, Stanford kriterlerine uymaz ve ayrı bir kategoride sınıflandırılmalıdır. Mitotik aktivitesi düşük olup, 10 BBA'da 0-2 arasındadır. İyi görünüme rağmen oldukça malign davranışlı, yüksek dereceli leiomyosarkomlardır.

Malign Potansiyeli Belli Olmayan Düz Kas Tümörleri (STUMP): STUMP'lar sarkomlara ait bazı özellikleri içerirler, ancak sarkomların tüm kriterlerini karşılamayan tümörlerdir. Oldukça nadir görüldükleri için, klinik davranışları hakkındaki datalar çok kısıtlıdır. STUMP'ların çoğu benign seyre sahiptir. Ancak hastaların yaklaşık % 25'inde nüks olabilmektedir. Nüks veya metastaz yaptığında ise, artık STUMP olarak değerlendirilmemelidir. Tanı çoğu zaman postoperatif dönemde konulduğu için, myomektomi uygulanan vakalarda histerektominin gerekli olup olmadığı da net değildir. Bu durumda, hastayı bilgilendirmek ve fertilitesi göz önünde bulundurularak karar verilmesi önerilmektedir. Borderline olarak da sayılabilen bu tümörlerde, ister myomektomi, ister histerektomi yapılmış olsun, hastaların sıkı takibi şarttır (40).

Adenosarkom : Nadir görülen mixt bir neoplazm olup benign epitelyal komponent ile malign stromal komponenten oluşur. Adenosarkomlar en sık uterusda görülürler ve tüm uterin sarkomların % 8'ini oluştururlar. Bazen over, serviks ve vajen gibi organlardan köken alabilirler. Adenosarkomlar, uterusun diğer mezokimal tümörlerine kıyasla daha iyi prognozludurlar. Myometrial invazyon ve heterolog komponent varlığı, kötü prognostik faktör olarak belirtilmektedir (41, 42).

Karsinosarkom : Malign mikst mülleryan tümör ve malign mikst mezodermal tümör olarak da bilinen bu tümörlerin, eskiden sarkom ve karsinom karışımı bir histolojiye sahip oldukları düşünülürdü. Ayrıca, tümörün totipotent endometriyal stromal hücrelerden kaynaklandığı düşüncesi hakimdi (33). Karsinomatöz eleman çoğunlukla glandüler olup, sarkomatöz eleman normal endometriyal stromaya benzeyebilir (homolog) veya kıkırdak, kemik ve çizgili kas gibi uterus dışı dokular da

bulunabilir (heterolog). Güncel bilgiler ise, bu tümörlerin karsinom ve sarkom karışımından ziyade, sarkomatöz metaplazi sergileyen bir monoklonal kanser hücresinden köken aldığı yönündedir. Ayrıca karsinosarkomların epidemiyolojisi, risk faktörleri ve klinik davranışları, sarkomlardan çok endometrium kanserine uymaktadır (43). Esas olarak klinik seyri, karsinomatöz komponent belirler ve en sık yüksek grade seröz karsinom şeklindedir. Ancak endometrial kanserden daha agresif seyirli olduğunu düşündürmektedir (36).

2.2 Endometrium Kanseri

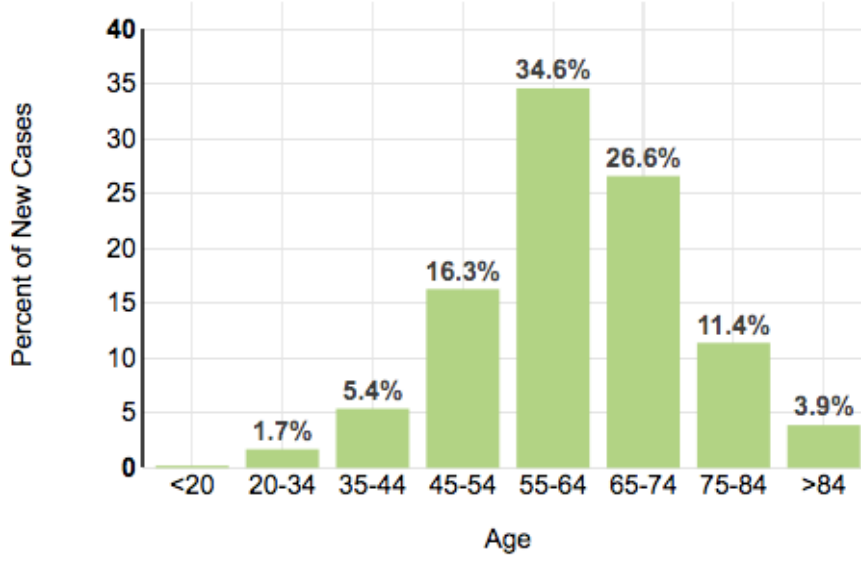
2.2.1 Genel özellikleri

Endometrium kanseri (EK) kadın üreme sisteminin en sık görülen malignitesidir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 142000 yeni vaka teşhis edilmektedir ve yılda 42000'den fazla kadın bu sebeple ölmektedir. Ayrıca, hastalık insidansı zaman geçtikçe artmaktadır ve önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir (44, 45).

5 yıllık sağkalım oranı 2000 yılında % 85,2 iken 2008-2014 yılları arasında % 81,7'e düşmüştür. Sağkalım oranları ırklar arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta kanser insidansının daha düşük olduğunun bildirilmesine rağmen siyah ırklarda ölüm oranı, beyaz ırka göre % 80 daha yüksektir. 5 yıllık sağkalım oranları beyaz ırkta % 85 siyah ırkta ise % 66'dır (45, 46).

ABD'de kadınlarda yeni tanı konulan kanserlerin %6'sını oluşturmaktadır. (47). ABD'de 2016'da 60.000'in üzerinde yeni tanı konulmuş ve 10.500 hastanın öldüğü bildirilmiştir (46). ABD ulusal kanser veri tabanına göre, 2018'de uterus kanseri ile ilişkili 63.230 yeni vaka (tüm kanserlerin %3,6'sı) ve 11.350 ölüm (tüm kanserlerin %1,9'u) beklenmektedir.

2011'den 2015'e kadar uterus kanseri insidansı, 100.000 kadında 26.0'dır. İnsidans oranları, beyazlarda (26.6/100.000) siyahlardan (25.4/100.000), ve Asya / Pasifik Adalı kadınlardan (20.8 /100.000) daha yüksektir. ABD'de uterus kanseri ortalama yaşı 62'dir. Yeni konulan teşhislerin yaşa göre dağılımı şekil 5 de gösterilmiştir .



Şekil 3. 2011-2016 Yılları Arasındaki Uterus Kanseri Vakalarının Yaş Dağılımı Grafiği

2.2.2 Endometrium Kanseri Tipleri

Endometrium kanseri, etiyolojik ve klinik bulgularına göre Tip 1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2) (48, 49). Her iki tipin de patogenezi farklıdır.

- **Tip 1:** Östrojen bağımlı olup, olguların % 80-90'ını oluşturmakta, menopoz öncesi ve perimenopoz dönemindeki kadınlarda daha sıklıkla rastlanmaktadır. Hiperöstrojenizm zemininde gelişir ve nullipar olmak, kronik anovulasyon, polikistik over sendromu, obezite gibi artmış östrojen maruziyeti ile ilişkilendirilmiş risk faktörlerine sahiptirler. Bu alt grup çoğunlukla, uterus ile sınırlıdır ve düşük dereceli endometrioid histoloji ve iyi prognoz göstermektedirler (48).

- **Tip 2:** Nonendometrioid alt grup östrojenden bağımsız olup, olguların % 10-20'sini oluşturmakta ve atrofik Endometrium zemininde gelişmektedir. post-menapoz dönemindeki kadınlarda, yaşlı ve çok sayıda doğum yapmış kadınlarda görülür. Östrojen yüksekliği ile ilişkili değildir. Papiller seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom formları izlenir (50, 51). Bu tümörler myometrial ve vasküler invazyona yüksek eğilim gösterirler ve endometrioid karsinoma göre daha kötü prognozludurlar (48).

	Tip I	Tip II
Yaş	45-55	55 yaş üzeri
Obesite	+	-
Östrojenik uyarı	+	-
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü lezyon	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Tümör grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Miyometrial İnvazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid	Non-endometrioid
ER/PR	+	-
Kİ 67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler genetik	PTEN ve mikrosatellit	p53 overekspresyonu

Tablo 2. Tip I ve Tip II Endometrium Adenokarsinomlarının Klinik, Histolojik ve Moleküler Genetik Özellikleri

2.2.3 Risk faktörleri

Endometrium kanseri için karsinogenezde rol oynayan bilinen risk faktörleri arasında:

- Obezite
- Sistemik rahatsızlıklar (Diabetes Mellitus, hipertansiyon vb.)
- Sigara
- Diyet ve egzersiz
- Nulliparite, infertilite ve anovuluar siklus içeren kadınlar
- Erken menarş - Geç menopoz
- Polikistik over sendromu
- Karşılanmamış östrojen maruziyeti, uzun süreli östrojen replasman tedavisi (östrojenik stimülasyon) (52)
- Oral kontraseptif kullanımı
- Heredite ve aile öyküsü

2.2.3.1 Obezite

Obezite ve aşırı kilolu olma ile EK arasındaki ilişki adipoz dokuda androstenedionun östrojene aromatisasyonu ile açıklanmıştır. Sonuç olarak, kan dolaşımındaki östrojen seviyesi artmaktadır (53). EK'ye neden olan obezitenin diğer bağlantısının insülin direnci olabileceği düşünülmektedir (54). DM ve EC ilişkisi de insülin direnci ile açıklanmaktadır (55-57). Vücut enerji metabolizmasındaki ve enerji hemostazındaki biyomarkerlardaki değişiklikler EK patogeneğinde çok önemlidir (58, 59).

Obezitede ekstrasplandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, Endometrium karsinomu oluşumu için uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-23 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound (23 kg) ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır. Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleri ile de ilişkilidir. Obezite sadece endometrium karsinomuyla ilişkili olmayıp, aynı zamanda diabetes mellitus, hipertansiyon, arteriosklerotik hastalık gibi tedavi planını zorlaştıran diğer hastalıklarla da birliktedir (60, 61).

2.2.3.2 Diabetes Mellitus

Kaplan ve Cole sosyo-ekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra diyabeti olanlar için endometrium kanseri açısından rölatif risk oranını 2.8 olarak bildirmişlerdir. Risk tip 2 diyabette tip 1 diyabetten daha çok artar. Hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve IGF (insulin like growth factor) yüksekliği endometrial proliferasyon ve endometrial karsinom gelişiminde rol oynamaktadır (62).

2.2.3.3 Sigara

Sigara içme hikayesi bulunan postmenopozal kadınlarda endometriyal kanser görülme riski azalmaktadır. Ancak bu koruyucu etki premenopozal kadınlar için mevcut değildir. Riskin azalmasının sebepleri arasında nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırması olduğu düşünülmektedir (63).

2.2.3.4 Diyet ve Egzersiz

Artan fiziksel aktivite, endometrium karsinomu riskinde azalma ile ilişkili görünmektedir. Karbonhidrattan zengin diyet endometrium kanseri riskini artırır. Alkol kullanımı artmış östrojen seviyeleri ile ilişkilidir, ancak alkol tüketiminin endometriyal karsinom riskini arttırmadığı net değildir (64). Karşılaştırmalı bir çalışmada, tüketilen kahvenin (65) ve çayın miktarı ile orantılı olarak endometrium karsinomu riskinde azalma olduğu tespit edilmiştir (66, 67).

2.2.3.5 Nulliparite

Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Kanserli kadınların %23-31'i nullipardır. Kanser riski nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, ≥ 5 doğum yapmışlara göre ise 3 kat daha fazladır. Bu kadınlarda anovulasyon ve dolayısıyla kronik östrojen uyarısı daha sıktır. Ayrıca gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometrial kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğu ileri sürülmekte ve nulliparlarda bu etki oluşmamaktadır (68).

2.2.3.6 Erken Menarş - Geç Menopoz

Bu faktörlerin her ikisi uzamış östrajen maruziyeti ve anovulasyon dönemlerinin yaygın olduğu zamanları göstermektedir. 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1.6 kat endometrium kanser riski artmıştır. 52 yaşından önce menopoza girenlerde de daha fazla östrojen uyarısı olması nedeniyle 2.4 kez kanser riski artmıştır (69).

2.2.3.7 Polikistik Over Hastalığı

PCOS'da risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur. İlk olarak sendromun tanımlanmasından 14 yıl sonra endometrium kanseri riski ile arasındaki

ilişki ortaya konmuş, sonrasında yapılan birçok çalışma ise bu ilişkiyi destekler yönde olmuştur (70). Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistik over sendromu ile endometrium kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır (63).

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri kanser için risk faktörüdür. Aynı zamanda ovaryan stromayı uyararak hormon üretimine neden olan primer ya da metastatik bir tümör de dolaylı endometrial hiperplazi ve kanserojenik etki yaparak risk faktörü oluşturabilir (68).

2.2.3.8 Karşılanmamış östrojen maruziyeti

Uzun süre karşılanmamış ekzojen östrojen kullanımının endometrium karsinomuna neden olabileceği, özellikle 1970'lerin ortalarında yoğunluk kazanan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Ancak östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda görülen endometriyal kanser olguları ilk olarak 1960'larda yayınlanmıştır. Günümüze kadar yapılan vaka-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyal kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1.1 ila 15 kat oranında artış göstermektedir (71). Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometrium kanseri riskinin 2.3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir. Östrojen replasman tedavisi ile ilişkili endometrium kanserleri genellikle düşük grade'li olup erken evrede yakalanırlar. Bu iki özelliğe bağlı olarak hormon replasman tedavisi sonucu çıkan bu kanserlerin prognozu replasman almayanlara kıyasla daha iyidir (63).

2.2.3.9 Oral Kontraseptif Kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometrium kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (72). Bir çok vaka kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometriyal kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (73).

2.2.3.10 Heredite ve Aile Öyküsü

Birinci derece akrabalar için endometrium karsinomuna yönelik ailesel bir yatkınlık gösterilmiştir, ancak herhangi bir aday gen belirlenememiştir (74, 75). 16 adet karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde, birincil derecede akrabasında endometriyal kanser öyküsü bulunan kadınlarda endometriyal kanser riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (RR 1.82) (76).

Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser), otozomal dominant bir hastalık olup ,birkaç DNA mismatch onarım genlerinde mutasyonun sebep olduğu bir hastalıktır. Lynch sendromlu kadınlarda Endometrium kanseri gelişim riski yüksektir ve daha genç yaşta hastalık geliştirebilirler. Lynch sendromlu kadınlar için yaşam boyu endometrium karsinomu gelişme riski yüzde 27 ile 71 arasındadır. Lynch sendromlu kadınlarda, diğer malignitelerle birlikte kolon ve over kanseri riski de yüksektir (77). Otozomal dominant kalıtmalı bir hastalık olan Cowden sendromlu hastalarda PTEN mutasyonu bulunmaktadır. Bu sendromda hayat boyu endometrium kanseri gelişme olasılığı %13-19'dur (78).

2.2.4 Patoloji

Endometrium kanserlerinin çoğu epitelyal kanserlerdir (% 95). Epitelyal kanserlerin hemen hemen tamamı adenokarsinomdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) endometrium kanserlerini aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (Tablo 3)(79)

2.2.4.1 Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid histoloji en sık görülen endometrial karsinom tipidir ve vakaların % 75-80'ini oluşturur (79). Bu tümörler östrojen zemininde gelişir, tipik olarak endometriyal hiperplazi tespit edilerek erken aşamada bulunur ve iyi bir prognoza sahiptirler. Normal endometrium glandlarına benzer glandlardan oluşur. Mikroskopide bazale yönelmiş nükleuslu kolumnar hücreleri vardır, sitoplazma içinde müsin azdır veya yoktur.

Endometrium kanserleri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endometrioid Karsinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuamöz diferensiyasyon gösteren endometrial karsinom ▪ Villoglandüler karsinom ▪ Sekretuar karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Müsinöz karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seröz karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Berrak hücreli karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nöroendokrin tümörler <ul style="list-style-type: none"> ▪ Low-grade Nöroendokrin tümörler <ul style="list-style-type: none"> ○ Karsinoid tümör ▪ High-grade Nöroendokrin tümörler <ul style="list-style-type: none"> ○ Küçük hücreli Nöroendokrin tümörler ○ Büyük hücreli Nöroendokrin tümörler
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mikst adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Undiferansiye karsinom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dediferansiye karsinom

Tablo 3. WHO Endometrium Kanserleri Sınıflaması

Tümör diferansiyasyonu solid alanlar arttıkça azalmakta, sitolojik atipi ise artmaktadır. İyi diferansiye tümörler atipili hiperplazi ile karışabilir. İnvazyon varlığını gösteren ve karsinomu düşündüren kriterler: desmoplastik stroma, arada stroma olmayan sırt sırta vermiş bezler, yoğun papiller patern ve skuamöz diferansiyasyonudur. Diferansiyasyonu yapısal büyüme ve nükleer özellikler belirler. ‘Grade’lemeyi FIGO bu özelliklere dayanarak yapmıştır (80).

- Grade 1 : %5 ve altında solid büyüme paterni
- Grade 2 : %6-50 solid büyüme paterni
- Grade 3 : %50 ‘den fazla solid büyüme paterni

Patolojik değerlendirme sonrası bazı bilgiler ;

1. Yapısal 'grade'leme ile uyumsuz belirgin nükleer atipi tümörün 'grade'ini bir derece artırır.
2. Seröz papiller adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer grade ön plana çıkar.
3. Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinom, glandüler komponentin nükleer 'grade'ine göre 'grade'lenir.

Endometrial adenokarsinom varyantları ;

- Squamöz diferansiyasyon gösteren endometrial karsinom : Endometrioid adenokarsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyon alanları içerir. Benign görünümlü skuamöz alanlar içeren tümörler "adenoakantoma", malign görünümlü skuamöz alanlar içeren tümörler "adenoskuamöz karsinom" olarak adlandırılır. Skuamöz komponentin davranışı ve diferansiyasyon derecesi glandüler komponent ile paralellik göstermektedir (81).
- Villoglanduler karsinom (%2) : Daima iyi diferansiye tümörlerdir. Genellikle myometrial invazyonları yüzeyleydir.
- Sekretuar karsinom (%1) : en iyi prognoza sahip tümörler olup genelde erken evrede ve metastaz yapmamışken tanı alırlar .

2.2.4.2 Müsinöz Karsinom

Endometrial karsinomun %5 'ini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre müsinöz karsinom, >% 50 müsinöz hücrelerden oluşur ve tümörün geri kalan kısmı endometrioid morfolojiyi gösterir. Müsinöz karsinom endoserviksin müsinöz karsinomu ile karışmaktadır. Müsinöz karsinom, FIGO sistemi kullanılarak derecelendirilen tip 1 tümörlerdir. Bu tümörler tipik olarak iyi bir prognoza sahip düşük gradelidir (79). KRAS mutasyonu bu tümörlerde sıklıkla görülür (82).

2.2.4.3 Seröz Karsinom

Seröz karsinom, endometrial karsinomun ikinci en sık görülen türüdür ve vakaların yaklaşık yüzde 10'unu oluşturmaktadır (79). Genellikle yaşlı kadınlarda atrofik Endometrium zemininden gelişen tip II endometrial karsinomdur. Seröz karsinomlar sıklıkla, over kanserleri gibi- abdomen içine yayılma, lenfovasküler ve derin myometrial invazyon yapma eğilimindedir. Tanı sırasında klinik olarak gizli ekstrauterin hastalık saptanabilir (83). Olguların çoğunda psammoma cisimcikeri vardır. İmmünohistokimyasal olarak p53 protein pozitifdir.

2.2.4.4 Berrak Hücreli Karsinom :

Tip II endometrial karsinom olan berrak hücreli karsinom, tüm endometrial kanserlerin % 5'inden azını oluşturur (79).

Berrak hücreli karsinomlar; papiller, tubülokistik, glandüler ve solid alanlar içeren histolojik patern izlenir. Hücrelerde hiyalinize saplı papiller içinde yerleşmiş hobnail (kabara çivisi) yapıları vardır. Yaşlı hastalarda görülen lenfovasküler ve derin myometrial invazyon içeren agresif seyirli endometrial kanser türüdür.

2.2.4.5 Mikst Tip Endometrial Karsinom :

Tip 1 endometrioid adenokarsinom ve varyantlarının, tip 2 adenokarsinomlarla birlikte görülmesidir. İkinci bileşenin minimum miktarı yüzde 5 olması gerekmektedir çünkü bu az miktarda bir seröz bileşen bile daha kötü bir prognoza yol açar (84). Prognoz, en agresif olan komponentin oranına bağlıdır ve eğer tümörün %25'inden fazlasını seröz adenokarsinom oluşturuyorsa seröz adenokarsinom gibi tedavi edilmelidir. Bu nedenle patoloji raporunda tümörü oluşturan komponentlerin tipleri ve oranları belirtilmelidir.

2.2.4.6 Nöroendokrin Tümörler :

Morfolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzeyen ve oldukça nadir görülen bir tümör tipidir (118).

2.2.4.7 Andiferansiye Karsinom :

Bu tip karsinomda glandüler veya skuamöz diferansiasyon izlenmez. Belirgin nükleer atipi gösteren büyük pleomorfik hücrelerden oluşurlar.

2.2.4.8 Dediferansiye Karsinom :

Andiferansiye karsinom alanlarına yakın olarak saptanan, FIGO grade 1-2 endometrial karsinoma denir. Lynch sendromu ile ilişkilidir (79, 85).

2.2.5 Evrelendirme

Endometrium karsinomu evrelemesinde 1988 yılına kadar klinik evreleme kullanılmıştır. Klinik FIGO evrelemesi (1971), standart uterin kavite uzunluğu ve hastalığın uterus dışı ve pelvik yayılımı gibi klinik bulgulara göre yapılırdı. Palpasyon, inspeksiyon, endoservikal kanal küretajı, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, histerografi ,kemik ve akciğer grafilerinden yararlanılırdı. Klinik evreleme ancak hastalığın evresi ya da hastanın medikal durumu cerrahi evrelemeye müsaade etmiyorsa klinik evreleme yapılır.

Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında büyük farklar olmakta ve cerrahi evre genellikle daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle FIGO, 1988'de cerrahi evreleme sistemini önermiştir.

a) Tedavi öncesi evrelemede yapılması gerekenler;

- Anamnez ve fizik muayene
- Tam kan
- Gaytada gizli kan
- Kan biyokimyası
- Akciğer grafisi
- Kan grubu
- EKG
- Tam idrar tetkiki

b) Cerrahi evrelemede minimum yapılması gereken işlemler

- Sitolojik değerlendirme için örnekleme
- Abdomen ve pelvis ekspolarasyonu (şüpheli yerlerde biyopsi ve eksizyon)
- Ekstrafasyal histerektomi
- Bilateral salpingooferektomi
- Uterus açılmalı (tümör büyüklüğü, myometrial invazyon ve servikal yayılıma bakılmalı)
- Şüpheli tüm pelvik paraaortik lenf nodları çıkarılmalı (ancak lenfatik yayılım riski ihmal edilen hastalarda yapılmayabilir)

c) Minimum cerrahiye ek olarak, klinik olarak negatif olmasına rağmen pelvik-paraortik lenf nodu endikasyonları

- Grade 3 tümörler
- Non endometrioid tip endometrial kanserler
- Myometrial invazyon > %50
- İstmus – serviks yayılımı
- Tümör büyüklüğü > 2cm
- Ekstra uterin hastalık

d) Omentektomi

20 yıl boyunca kullanılan FIGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (Tablo 4).

2.2.6 Prognostik Faktörler

2.2.6.1 Evre

Endometrium kanserinde evreleme en önemli prognostik faktördür . Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir.

Evre I	Tümör korpus uteri içine sınırlıdır	
	IA	Miyometriyal invazyon yok ya da %50'den az.
	IB	%50 ya da daha fazla myometriyal invazyon.
Evre II	Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamıştır.	
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım	
	IIIA	Seroza ve/veya adneks invazyonu
	IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum.
	IIIC	Pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı IIIC1: Pelvik lenf nodu metastazı IIIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz	
	IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
	IVB	Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastaz dahil

Tablo 4. Endometrium Korpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme

2.2.6.2 Lenf nodu metastazı

Klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenfatik metastazı nüks ihtimalini yaklaşık 6 kat artırır. 5 yıllık sağkalım lenf nodu pozitif hastada %54 iken negatif hastalarda %90'dır. Paraaortik lenfatik tutulum prognozu daha kötüleştirmektedir. Endometrium kanseri evre 1 ve 2'de pelvik tutulum %9, paraaortik tutulum ise % 5-6 civarındadır. Pelvik nodların tutulumu olmaksızın paraaortik tutulum ihtimali azdır. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olanların %60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur. Yapılan bir çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken, pozitif olanlarda %56 bulunmuştur (86).

2.2.6.3 Yaş

Endometrium kanseri genç hastalarda daha iyi prognoz ile seyrederken yaşlı hastalarda nüks riskinin artmış olması, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle prognoz kötü seyretmektedir. Yaş nüks açısından bağımsız bir prognostik değer olarak görülmektedir (86). Yapılan bir çalışma 30–69 yaş grubunda %88,9 sağkalım bulunurken 70 yaş üzerinde %71,8 sağkalım bildirilmiştir (87).

2.2.6.4 Histolojik tip

Non-endometrioid tiplerde rekürrens ve metastaz riski endometrioid tiplere göre daha yüksektir (88). Prognoz açısından bakıldığında 5 yıllık yaşam oranlarının Jinekoloji Onkoloji Grubu (GOG) verileri aşağıda sıralanmıştır ;

- ≤40 yaş – %96
- 41 - 50 yaş – %94
- 51 - 60 yaş – %87
- 61 - 70 yaş – %78
- 71 - 80 yaş – %71
- ≥80 yaş – %54

2.2.6.5 Histolojik grade

Endometrium kanserinde grade arttıkça nüks artar, sağ kalım azalır. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grade 1' de %92, grade 2' de %86 iken, grade 3'de %64' tür. Grade arttıkça myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır (Tablo 5) (89) .

İnvazyon Derinliği	G 1	G 2	G 3
Endometriumda Sınırlı	%0	%3	%0
İç 1/3 Myometrium	%3	%5	%9
Orta 1/3 Myometrium	%0	%9	%4
Dış 1/3 Myometrium	%11	%19	%34

Tablo 5. Myometrial İnvazyon ve Tümör Grade'inin Pelvik Lenf Nodu Metastazı Riskine Kombine Etkileri (89).

2.2.6.6 Myometrial invazyon

Myometrium dış yarısının tutulumu lenfatik sisteme geçiş arttırdığı için nüks ihtimalini arttırmakta ve sağ kalım oranını azaltmaktadır . Myometrium invazyonunun sağkalımla ilişkisindeki en belirleyici nokta tümör sınırının serozaya uzaklığıdır. 5 mm'den daha yakın tümörlerde nüks riski çok daha fazladır. Endometriuma sınırlı tümörlerde hiç pelvik lenf nodu metastazı gelişmezken, bunlarda 5 yıllık sağkalım oranı %97,3'tür myometrium kalınlığının ½'den fazlasını infiltre eden tümörlerde %36,2 pelvik lenf nodu metastazı ve %33 oranında 5 yıllık sağkalım oranı görülür (89).

2.2.6.7 Lenfovasküler alan invazyonu

Lenfovasküler invazyon nüks ve sağkalım açısından Endometrium kanseri için bağımsız prognostik risk faktörüdür . Hanson ve arkadaşları, vasküler invazyon grade I tümörlerde %2, grade III tümörlerde %42, yüzeysel myometrial invazyonu olanlarda %5 ve derin myometrial invazyonu olanlarda %70 oranında saptanmıştır (90).

2.2.6.8 İstmus-servix yayılımı

Uterin isthmus veya serviksin tutulumu ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskiyle birlikte dir. Servikal yayılan hastalıkta tümör daha büyük, daha yüksek 'grade'li ve derine invaze olma eğilimindedir (91, 92).

2.2.6.9 Adneksiyel tutulum

Erken evre hastalıkta mikroskopik adneks metastazları olguların yaklaşık %10'unda vardır. Adneks tutulumu olan tümörler çoğunlukla nüks açısından yüksek risk taşıyan tümörlerdir. Sadece adneks tutulumu yüksek risk faktörü olarak zayıf bir belirteçtir (91, 92).

2.2.6.10 İnteraperitoneal tümör

Lenf nodu tutulumuyla yakından ilişkilidir ve rekurrens riskini artırır (91, 92).

2.2.6.11 Tümörün büyüklüğü

Endometrium kanserli hastalarda tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve sağkalımı öngörmede önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu, orta risk grubunda bulunan hastalarda, lenf nodu metastaz riskini öngörmede daha faydalıdır. Tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalar, tümör boyutu 2 cm üzeri olan hastalara kıyasla lenf nodu metastazı daha az, 5 yıllık sağkalım daha uzundur (91, 92).

2.2.6.12 Periton sitolojisi

Periton sıvısı pozitifliğinin sıklıkla, yüksek grade , derin myometrial invazyon ve ekstrauterin yayılım gibi yüksek risk faktörleri ile birlikte görüldüğü, bağımsız prognostik faktör olmadığı ancak diğer yüksek risk faktörleri ile birlikte saptandığı zaman prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüşü ağırlıktadır. Uterus içine sınırlı evre I ya da II tümörlerde tek başına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle revize edilen FIGO evrelemesinde (2009) periton sıvısı pozitifliği evre III kategorisinden çıkarılmış ve ayrıca belirtilmesi önerilmiştir (92).

2.2.6.13 Hormon reseptör durumu

Östrojen ve progesteron reseptör seviyeleri Endometrium kanserinde ‘grade’ sınıflamasından bağımsız prognostik faktördür. Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği olan hastalarda prognoz daha iyidir. Progesteron reseptör pozitifliği daha iyidir. Metastazı olanlarda bile hormon reseptör pozitifliği varsa daha iyidir (138).

2.2.6.14 DNA plödisi

Endometrial adenokarsinomların yaklaşık 2/3' sinin DNA içeriği diploiddir. Aneöplöid içeren hastalarda evre, tümör diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ve buna bağlı olarak ölüm oranı daha fazladır (93).

2.2.6.15 Genetik ve moleküler tümör belirteçleri

K-ras onkojeninde kodon 12 veya 13'e ait mutasyonlar Endometrium kanserinde %10-20 oranında bildirilmiştir. K-ras mutasyonu kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörüdür (94). HER 2/neu onkojeni ekspresyonu da %10-15 oranında görülmektedir. Metastatik hastalığı olan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Aşırı ekspresyonu hastalığın progresyonunu artırmaktadır. Tümör supresör gen P53'de mutasyon %20 hastada mevcuttur. Bu; papiller seröz tip, ileri evre ve kötü prognozla ilişkilidir.

Endometroid tip endometriyal kanserlerde en yaygın gen kaybı, endometroid karsinom patogenezinde erken evrede oluşan ve bu tümör gelişiminde merkezi rol oynayan, 10. Kromozom uzun kolunda 10q23.3 bölgesinde olmaktadır. Bu loküs PTEN bölgesini barındırır ve iyi prognozla ilişkilidir. Mikrosatellit instabilitesi sporadik endometriyal kanserlerde %20 oranında ve atipik hiperplazilerde de görülmektedir, iyi prognoz göstergesidir. Ki-67 seröz ve berrak hücreli kanserde daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile bağıntı gösterir, kötü prognostik göstergedir (95).

Tip 1 ve 2 günümüzde endometrial kanserlerde bilinen moleküler farklılıklar izlenmektedir. Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken, atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekliği ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (96) (Tablo 6).

	Tip I	Tip II
Ploidi	Diploid	Aneuploid
k-ras mutasyonları	% 15-30	% 0-5
E-cadherin mutasyonu	% 10-20	% 90
P53 mutasyonları	% 10-20	% 90
PTEN inaktivasyonu	% 50-80	% 10
P16 inaktivasyonu	% 10	% 40
Beta-katenin mutasyonları	% 25-40	% 0-5

Tablo 6. Tip 1 ve 2 Endometrial Kanserlerin Günümüzde Bilinen Moleküler Farklılıkları

2.2.7 Yayılım Yolları

Endometrium kansinonlarının yaklaşık % 50'si endometriumda sınırlıdır. %26'sı yüzeysel ve % 12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12 olarak bildirilmiştir (97).

2.2.7.1 Lokal yayılım

Tümörün komşu organlara yayılımıdır. Myometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. En sık vajene olur. İyi diferansiye tümörler uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriumu invaze etme eğilimindedir. Serviks tutulumu olanlarda nüks %16 oranında görülür. Ancak bu tümörün grade'i, myometrial invazyonu ve tümör büyüklüğü ile de ilgilidir (98).

2.2.7.2 Peritoneal yayılım

Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücreleri yayılımda önemli olduğu bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır.

2.2.7.3 Hematojen yayılım

En az görülen yayılım şeklidir ve hastalığın ancak ileri dönemlerinde görülebilir. Hematojen yayılım en sık akciğerlere olmaktadır (% 8.4). Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

2.2.7.4 Lenfatik yayılım

Lenfatik yayılım sırasında pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodları tutulabilir. Esas yayılma yolu özellikle serviksle indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf ganglionlarına olan yayılmadır. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Uterus fundusundaki tümörlerde, Endometriumun lenfatik kanalları infundibulopelvik ligament içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %32'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır. Endometrial lenfatiklerin parametriuma uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (99).

2.2.8 Klinik Yerleşim

Endometrium karsinomu tipik olarak %75-90 anormal uterin kanama (intermenstruel kanama, postmenopozal kanama, menometroraji, oligomenore) ile kendini gösterir. Genellikle erken evrede hastalık uterusu sınırlıyken tanı alırlar ve tanı aldıklarında 5 yıllık sağkalım %90'dan fazladır (100, 101). Postmenopozal kadınların %15-20'si ise rutin kontrollerde endometrial hiperplazi tespiti sonrası endometrial karsinom tanısı alır (100). Bazen anormal uterin kanaması olmayan kadınlarda servikal sitolojide anormal bulgular vardır. Adenokarsinom bazen servikal sitolojide görülür. Habis hücreler

serviks veya Endometriumdan ortaya çıkabileceğinden, servikal ve endometrial biyopsi ile daha ileri değerlendirme gereklidir. Servikal sitoloji ile saptanan atipik glandüler hücreler bir endometrial neoplazmanın neden olup olmadığını belirlemek için bir endometrial (ve endoservikal) biyopsi ile araştırılmalıdır. Bazen çok yaşlı hastalarda oluşan servikal stenoz sebebiyle kanama izlemeyebilir. Bu durumlarda tabloya hematometra ve piyometra da eklenebilir. Bazı hastalıklarda ise uterusun büyümesine veya hastalığın ekstrasuterin yayılımına bağlı olarak pelvik bası hissi ve pelvik rahatsızlık hissedilebilir.

2.2.9 Tarama ve Tanı Kriterleri

2.2.9.1 Tarama

Endometrial karsinomu için rutin tarama yapılması önerilmemektedir. Endometrial kanser mortalitesini azaltmak için taramanın etkinliğini destekleyecek veri bulunmamaktadır. Lynch sendromlu kadınlar Endometrium kanseri riskini belirgin şekilde artırmıştır bu sebeple taramaya tabi tutulmalı ve proflaktik histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi önerilmelidir.

Endometriyal karsinom için bilinen bir risk faktörü olan tamoksifen ile ilgili olarak, asemptomatik hastalar için rutin uterin kanseri taraması önerilmemektedir. Ama tamoksifenli bir hastada anormal kanama daha fazla değerlendirmeyi gerektirir.

Taranmaya ilişkin bir diğer engel de hasta ve klinisyenler için duyarlı, spesifik ve kabul edilebilir bir tarama testinin bulunmamasıdır. Endometriyal karsinomlu bazı kadınlarda servikal sitolojide anormal bulgular bulunurken bu bu hastalık için etkili bir tarama testi değildir. Geleneksel Pap smear'ın Endometrium karsinomasına sensitivitesi % 40-55; sıvı bazlı preparatların sensitivitesi % 60 - 65'tir (102, 103). Endometrial biyopsi hassas ve spesifik bir testtir, ancak rahatsız edici ve invazivdir. Transvajinal sonografide Endometrium kalınlığı postmenopozal kadınlarda endometriyal kanseri saptamak için de hassas bir testtir ama birçok kadın yine de Endometrium biyopsisine ihtiyaç duyar.

2.2.9.2 Tanı

Anamnez, vajinal muayene ve bimanuel pelvik muayene tanının temelini oluşturur. Endometrium risk faktörleri sorgulanmalıdır. Ailede Endometrium kanseri, meme kanseri, kolon kanseri ve over kanseri varlığı, obezite, nulliparite, hipertansiyon, östrojen ve tamoksifen kullanımı sorgulanmalıdır. Pelvik muayene uterusun hacmi, mobilitesi ve aksı ile ilgili bilgi verir. Muayene sırasında her ne kadar erken evre kanser ve hiperplazide çok olası olmasa da pelvik bir kitle palpe edilebilir. Büyümüş ve fikse bir uterus uterusun leiomyomlar ya da pelvik malignensiyle uyumlu olabileceğinden ileri araştırma gerektirir. Ek olarak pelvik muayene kanama kaynağının uterus olduğunun konfirme edilmesine yardımcı olur ve olası diğer kanama nedenlerini de ortaya koyar (uterin leiomyomlar gibi). Ayrıca endike ise cerrahinin kapsamının ve cerrahi yolun planlanmasına yardımcı olur.

Endometriyal hiperplazi veya karsinom şüphesi bulunan üreme çağındaki kadınlar, anormal uterus kanamanın bir etiolojisi olarak gebeliği dışlamak ve endometriyal örneklemenin gebeliği bozmamak için idrar veya serum beta-hcg testi yaptırmalıdır. Hematokrit veya koagülasyon parametrelerinin ölçülmesi anormal uterus kanamanın ağır olduğu, anemi veya koagülopati şüphesinde gereklidir.

Endometrial incelemede kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yolla anormal uterus kanamaya neden olabilecek diğer patolojiler (leiomyomlar gibi) ekarte edilebilir. Postmenopozal kadınlarda Endometrium kalınlığı < 4mm olan hastalarda Endometrium kanseri ihtimali düşüktür. Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık ölçümü örneklemeye alternatif olarak kullanılamaz.

Endometrial örnekleme için genellikle anestezi ihtiyacı olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen, aynı zamanda en az invazif yaklaşım olan ofis endometrial örnekleme yöntemi kullanılır. Ofis bazlı örnekleme tetkikleri, özellikle Pipelle yöntemi endometrial hiperplazinin tespitinde son derece etkindir. Endometriyal örnekleme için duyarlılık yüzde 90 veya daha yüksektir (156). Bazı durumlarda da cerrah ilk metot

olarak D&C'yi tercih edebilir. Bu durumlar ofis biyopsiyi tolere edemeyen hastalar, ağır kanaması olan hastalarda eş zamanlı tedavi etkisinin olması ve Lynch sendromu gibi endometrial kanser riski yüksek olan hastalardır. Bazı cerrahlar fokal odakların da görülüp örneklenmesi amacıyla D&C ile eş zamanlı olarak histeroskopi işlemini de uygulayabilirler. Histeroskopi endoserviksin ve endometrial kavitenin doğrudan görülebilmesine, tanı konulamayan hastalarda biyopsi alınmasına rehberlik yapabilir. Polip ve submuköz myom tanısında histeroskopi, endometrial biopsi ve D&C' dan daha faydalıdır.

Endometrium kanseri tanısı endometrial biyopsi, küretaj örneği ya da histerektomi spesimeninin histopatolojik incelemesi sonucu konur. Endometriyal karsinom veya hiperplazinin ayırıcı tanısı, anormal uterin kanamalarla ortaya çıkan diğer durumları da içerir. Uterin kanaması olduğu düşünülen kadınlar, kan kaynağının uterus olduğunu doğrulamak için değerlendirilmeli, anüs, rektum ve diğer genital yol kanamaları ekarte edilmelidir (104).

2.2.10 Görüntüleme Yöntemleri

Uterusun cerrahi öncesi değerlendirilmesinde ultrasonografi (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG kullanılabilir (105).

Kinkel ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladıkları, endometrial karsinomun evrelemesi ile ilgili US, BT ve MRG'nin karşılaştırıldığı meta-analizde, myometrial invazyonun değerlendirilmesi ile ilgili 42 çalışma ve servikal tutulum ile ilgili 14 çalışma değerlendirilmiş ve kontrastlı MRG incelemenin yüksek yararlılık düzeyi ile her şeyi kapsayan tek görüntüleme yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Günümüzde MRG kadın pelvik malignitelerinde, tespit etme, evreleme, tedavi planlaması, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve tedavi sonrası takipte kabul gören ve giderek yaygınlaşan bir rol oynamaktadır (106).

2.2.10.1 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. USG yüksek frekanslı ses dalgalarının anatomik yapılardan yansımalarıyla görüntü elde edilmesidir. Transvajinal, transabdominal, transperineal ve transrektal olarak uygulanır. Uterusun myometrium dâhil tüm tabakaları, dış konturu, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Pelvik kitlelerin orijini ve karakterizasyonu, endometrial ve myometrial lezyonların değerlendirilmesi, pelvik inflamatuvar hastalık, folikülometri, rahim içi araç lokalizasyonunu belirleme ultrasonografinin temel endikasyonlarıdır.

Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın transvajinal ultrason ile değerlendirilmesi seçilmiş hastalarda endometrial neoplazi açısından ilk basamak inceleme olarak kullanılabilir (107). Postmenopozal hastalarda, eğer endometrial kalınlık 4 mm altında ise endometrial örnekleme ertelemek mantıklıdır. Bu yaklaşım, endometrial kalınlık artışının incelenmesinde altın standart yöntem olan endometrial örnekleme bir alternatiftir. Bununla birlikte endometrial kalınlık 4 mm'nin altında olmasına rağmen hasta kanamaya devam ediyorsa örnekleme gereklidir.

Endometrium kanserinde myometrial invazyon varlığında transvajinal US'de, Endometrium-myometrium sınırında düzensizleşme ve subendometrial haloda bozulma görülür. Myometrial invazyonun derinliğini tespit etmede ultrasonun doğruluk oranları %73-93 arasında olup daha çok grade 2-3 olgularda önemlidir ve cerrahi değerlendirme için tek başına bir kriter olarak kullanılamaz (108).

Doppler USG; ultrasonla kan akımının gösterilmesi ve akımın ölçülmesi yöntemiyle doppler ultrasonografik inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

2.2.10.2 Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT, X ışını demetinin incelenen objedeki zayıflamalarının dedektörle ölçülerek, bilgisayar yardımıyla kesitsel görüntü oluşturulması temeline dayalıdır. BT'nin yumuşak doku rezolüsyonu uterusun zonal anatomisini değerlendirmede yeterli değildir. Ancak tüm pelvik yapılar global olarak incelenir. Genelde ileri evre Endometrium ve serviks kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. X ışını ve kontrast madde kullanımı gerektirmesi dezavantajlarıdır. BT, ektrauterin yayılımı değerlendirmede yararlı olmasına rağmen, uterus zonal anatomisini net değerlendirememesi nedeniyle özellikle atrofik uterusu olan yaşlı kadınlarda myometrial invazyon derinliğini ve servikal uzanımını tespit etmek zordur .

MRG'nin kontrendike olduğu hastalarda multidedektör BT seçilecek en uygun görüntüleme yöntemidir. Ayrıca postoperatif dönemde hastaların takibinde de hem pelvis düzeyindeki rekürrenslerin hem de uzak organ metastazlarının gösterilmesinde değerlidir.

2.2.10.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme, yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRG de görüntü oluşturmak için radyo dalgası (RF pulse) ve sinyal kaynağı olarak insan vücudunda özellikle su ve yağ dokusunda bolca bulunan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip tek protonlu hidrojen (H⁺) atomu kullanılır. Kuvvetli bir magnetik alan oluşturan magnet içerisinde incelenecek dokudaki hidrojen atomları uygun frekanstaki RF pulsları ile uyarılırlar. Enerji absorbe eden protonlar belli bir süre sonra absorbe ettikleri enerjiiyi ortama vererek eski konumlarına geri dönerler. Ortama geri verilen bu enerji sistemdeki alıcı sargıda sinyale neden olur. İncelenen doku volümünden kaynaklanan sinyal bilgisayar yardımı ile ekrana iki boyutlu alanda intensite (parlaklık) olarak yansır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MR'nin en büyük avantajlarıdır. MR 'nin yüksek doku

rezolüsyonu yanında bu kadar kısa süre içerisinde bu derece yaygınlaşmasının nedeni, iyonize radyasyon kullanılmaması ve belirgin biyolojik zararının saptanmamış olmasıdır.

MR pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemidir. Özellikle uterusun zonal anatomisi rahatlıkla değerlendirilebilir. Pelvik kitlelerin doğrulukla saptanmasında ve jinekolojik kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılır.

Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MR'nin en büyük avantajlarıdır. MR'nin yüksek doku rezolüsyonu yanında bu kadar kısa süre içerisinde bu derece yaygınlaşmasının nedeni, iyonize radyasyon kullanılmaması ve belirgin biyolojik zararının saptanmamış olmasıdır. Ancak uzun sürede ortaya çıkabilecek etkilerini bugün çok iyi bilinmiyor. Güçlü manyetik alanın neden olduğu belirgin bir biyolojik etki şu ana kadar bulunamamıştır. Bununla birlikte düşük Tesla değerli sistemlerde belirgin olmasa da sistemin Tesla değeri arttıkça belirginleşen, makro moleküllerin oryantasyonunda, kimyasal ilişkilerde ve membran permabilitelerinde bozulmalar veya sinir iletimlerinde azalmalar olabilir. Fakat bu biyolojik etkiler 2 Tesla'nın altındaki sistemlerde görülmez. Bu nedenle, klinikte kullanılacak maksimum Tesla sınırlaması mevcuttur .

MRG'nin kesin kontraendikasyonları; kardiyak pace-maker, koklear implant, serebral anevrizma klipsi, vena kava filtresi ve orbital metalik yabancı cisim bulunan hastalardır. Göreceli kontraendikasyonları ise; orta kulak protezleri ve ortopedik protezleri bulunan hastalardır. MRG incelemesinin fetusa risk oluşturacağını gösteren açık veriler yoktur ama özellikle ilk trimester göreceli kontrendikasyon kabul edilir. Ancak MRG her zaman, BT'nin bilinen iyonizan ışın riskine tercih edilmelidir.

2.2.11 Tedavi

Tedavi şekli tümörün yaygınlığı, histolojik tipi, grade'i, ekstrauterin yaygınlığı, myometrial invazyonu, tümörün büyüklüğü ve hastanın genel durumu göz önüne alınarak karar verilir. Tedavi seçenekleri:

- Cerrahi
- Radyoterapi (RT) Kemoterapi (KT) Kombine tedaviler
- Destekleyici tedaviler

Endometrium kanserinin ana tedavisi cerrahidir .Cerrahi değerlendirme ekspolarasyonla başlar, asit örnekleme için sıvı alma, inspeksiyon ve pelvik, abdominal organların palpasyonu ile devam eder. Standart cerrahi prosedür total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) dir (109, 110). Gros servikal tutulumu olan hastalarda yani makroskopik evre 2 hastalarda radikal histerektomi yapılabilir (109).

40 yaş altında premenopozal dönemde tanı alan bazı hastalarda fertilitte koruyucu işlemlere ihtiyaç duyulabilir. Endometrial karsinomun konservatif tedavisi yüksek doz medroksiprogesteron asetat ile hormonal tedavidir (111). Fertilitte koruyucu tedavi kararı için cerrahi öncesi mutlaka myometrial invazyon olmadığının gösterilmesi gerekli olup burada invazyon varlığının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Cerrahiye ek olarak (adjuvan) RT endikasyonları ; Grade 3 tümör,derin myometrial invazyon,lenf nodu metastazı,lenfovaskuler alan invazyonu,servikal metastaz,uterus dışı metastaz hastalık, >2cm tümördür.

Tüm batın ışınlama endikasyonları; evre 3-4 tümör, papiller serolojik tip, karsinosarkomdur.

Paraaortik lenf nodu tutulumu olan ancak başka pelvis dışı yayılımı olmayan olgularda genişletilmiş alan radyoterapisi uygulanır.

Kemoterapi uygulanacak hastalarda standart tedavi doksorubisin + sisplatin uygulamasıdır.

- Evre 1 tümörlerde; basit (Tip 1) histerektomi + bilateral salfingo-ooferektomi (BSO) yapılır. Evre 1A (myometrial invazyonu olmayan) ve Grade 1-2 tümörlerde postoperatif radyoterapiye gerek yoktur. Grade 3 histolojisi olan ve lenfovasküler invazyonu olan tümörlerde vaginal cuff radyoterapi (brakiterapi) uygulanır.
- Evre 2 tümörlerde; radikal (Tip 2) histerektomi + BSO + pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu (PPALND) + RT yapılır.
- Evre 3 tümörlerde; cerrahi mümkünse debulking cerrahi (mümkün olan en geniş tümör eksizyonu) + RT uygulanır.
- Evre 4 tümörlerde; cerrahi mümkünse debulking cerrahi (mümkün olan en geniş tümör eksizyonu) + RT + KT yapılır.

2.3 Adropin

Adropin "aduro" (ateş yakmak) ve "pinquis" (yağ) 'dan türetilmiştir Adropin, enerji homeostasisi ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan yakın zamanda saptanan bir proteindir. Bu gen karaciğer ve beyinde ifade edilir. İlk olarak 2008'de Kumar ve arkadaşları tarafından tanımlandı. Sıçanlarla yapılan bu çalışmada adropin ekspresyonu diyet ile düzenlenmiştir. Gebelikte adropin ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Diabetes mellitus , obezite (112), obstrüktif uyku apnesi (113), kardiyak sendrom X (114) ile ilişkisinin incelenmesi bunlardan bazılarıdır.

2.3.1 Adropinin Yapısı ve Adlandırılması

Adropin, karaciğer, beyin ve birçok periferik dokularda yeni tanımlanmış enerji homeostazında önemli bir proteindir (115). 2008 yılında Kumar ve ark. tarafından tanımlanmış olan bir peptid hormondur. Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda olup, 76 aminoasitten oluşmaktadır. Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmaktadır.

2.3.2 Adropinin Hayvanlar Üzerine Çalışmaları

Kumar ve ark. (116) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmalarında, karbonhidrat içeriği yüksek-yağ içeriği düşük besinlerle beslenen fareler ile yağ içeriği yüksek-karbonhidrat içeriği düşük besinlerle beslenen farelerin serum adropin düzeyleri açısından ciddi düzeyde anlamlı fark bulmuştur. Yağ içeriği yüksek beslenme durumlarında kan serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan bu çalışmada yağ içeriği yüksek olan besinlerle beslenen farelerin karaciğer dokusu incelendiğinde, adropin hormonunu kodlayan ENHO gen düzeyinde aşırı artış olduğunu göstermişlerdir. ENHO gen düzeyinde aşırı artış olması sonucunda adropin hormonunun karaciğer organında lipogenez metabolizmasında rolü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca farelerde transgenik olarak aşırı üretilen adropin molekülünün hücresel düzeyde karaciğer ve yağ dokusunda lipogenezde rol oynayan diğer genlerin düşük seviyede ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir. Yapmış oldukları başka bir çalışmada adropin hormonunun eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnciyle ilişkisini bulmuşlardır ve bu çalışma sonucunda adropin molekülünün glukoz metabolizması, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği kanıtına varmışlardır (117).

Diyabetik farelerin böbrek dokusunda adropinin immünohistokimyasal olarak artmış olduğu ve proksimal epitel dokusundan salınımının arttığı gösterilmiştir (118).

Lovren ve ark. (6) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, iskemik dokuya sentetik adropin peptidi vererek, adropinin reperfüzyon yaparak iskemik dokuda iyileşme yaptığını gösterdi.

2.3.3 Adropinin İnsan Üzerine Çalışmaları

Bu molekülün tanımlanmasından sonra yapılan başka bir insan çalışmasında, obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre serum adropin seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (119). Bu alanda yapılmış olan diğer bir çalışmada ise, diyetle bağlı obez oluşturulan farelerde adropin hormonunun fazla salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesi insülin direncinde azalma ve glukoz toleransında iyileşme yaptığı ortaya konmuştur (117). Adropinin insülin direnci ve obezite ile ilişkisi kanıtlandıktan sonra bu alanda birçok klinik çalışma yapılmaya başlanmıştır.

Çelik ve ark. (112) 'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Ayrıca GDM olan grupta maternal yüksek açlık glukoz seviyesinin düşük adropin seviyesi ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda düşük adropin seviyesinin GDM patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Wu ve ark. (120) diyabeti olan ve olmayan hastalarda koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi arasında ilişkiye bakmışlar ve tüm hastalarda, koroner ateroskleroz skoru yükseldikçe serum adropin seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. Düşük adropin seviyesinin koroner aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olay artışı ile ilişkisi bulunmuştur. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasındaki ilişkiye bakılmış ve HbA1c<7 olan hasta grubunda adropin seviyesi daha yüksek bulunmuş ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre adropin seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu sonuç, adropin düşüklüğünün diyabet patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir (120).

Topuz ve ark. (121)'nin yapmış oldukları klinik çalışmada, akım aracılı dilatasyon tekniği ile belirledikleri endotel disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda serum adropin seviyesi endotel disfonksiyonu olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı düşük

bulundu. Bu çalışma adropinin kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Kardiyak sendrom X efor ile oluşan göğüs ağrısı, pozitif egzersiz test ve normal koroner anjiyogram ile karakterize bir sendromdur (122). Çelik ve ark. (114) yapmış oldukları çalışma ile Kardiyak Sendrom X'li hastalarda serum adropin seviyesini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmanın aksine, Lian ve ark. (123) yapmış oldukları çalışmada, kalp yetmezliği olgularında serum adropin seviyesini yüksek bulmuşlardır.

2.3.4 Adropin Sentezinin Ana Dokuları ve Adropinin Biyokimyasal Etkileri

İlk yapılan çalışmalarda adropinin karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretildiği gösterilmiştir (116). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise pankreas, kalp, böbrek ve serebellum dokusundan da üretildiği ve en fazla pankreas dokusundan salındığı gösterilmiştir (124).

Adropin başlıca insülin cevabı ve enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan peptid hormondur. Adropin'in vücutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir (116).

Daha sonra yapılan çalışmalarda, adropin molekülünün endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Adropin molekülü, damar duvarı endotelinde vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-2 ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz yolunu aktive edip, endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta olup indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır.

Sonuç olarak; yapılan birçok çalışma ile adropinin insülin direnci ve obezite ilişkisi kanıtlanmış olup, diyabetin etiyopatogenezinde rol alabileceği ve komplikasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 03.10.2017 tarihinde 1704 numaralı karar ile onaylanmıştır.

3.1 Olgu Seçimi

Çalışma grubu için Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Ağustos 2017 ve Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran 35-79 yaş arasındaki Endometrium kanseri tanısı konmuş olan ve daha önce kemoterapi ya da radyoterapi görmemiş hastalar arasından seçim yapılmıştır. Başka organlarda kanser olan ya da Endometrium kanseri nedeniyle önceden operasyon geçirmiş olan hastalar çalışma grubu dışında tutulmuştur. Anormal uterin kanama ile başvuran hastalar ve histolojik olarak doğrulanmış benign durumlar kontrol grubuna dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm hastalara çalışma anlatılmıştır, kabul eden 50 adet çalışma grubu ve 40 adet kontrol grubu olarak seçilen hastalardan aydınlatılmış onamları yazılı olarak alınmıştır.

3.2 Demografik özelliklerin değerlendirilmesi

Her iki gruptaki hastalardan yaş, boy, kilo, bireysel ve ailesel DM ve HT hikayesi bilgileri alınıp özgeçmiş sorgulanmıştır.

3.3 Vücut Kitle Analizi

Ağırlık (kg) / boy² (m²) formülüne göre hesaplanmıştır.

3.4 Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden adropin ve tümör belirteçleri için alınan kan örnekleri vajinal kanaması olmadığı (mens kanaması dahil) zamanlarda alınmıştır. Her hasta için kan örneği sabah erken saatte en az 6 saat açlık sonrası ve cerrahi operasyon öncesinde alınmıştır.

Biyokimyasal parametrelerin analizinde açlık kan şekeri, insülin, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), toplam kolesterol (TC) seviyeleri değerlendirildi. İnsülin direnci, model direnç indeksi (HOMA-IR) homeostaz modeline göre belirlendi (125). HOMA-IR Matthews'ın formülüne göre hesaplandı ((açlık plazma insülin mIU / ml x açlık plazma glikozu (mg / dl) / 405) (126). Plazma CA-125, CA19-9, CA15-3 düzeyleri enzim ile ölçüldü.

3.5 Serum adropin düzeylerinin belirlenmesi

Adropin düzeyi için Endometrium kanseri olan hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri rutin venöz kan alma tekniği ile toplanarak, alınan kan örnekleri (5ml) separatör jel içeren biyokimya tüplerine konuldu. Alınan biyokimya tüpleri örneğin elde edilmesinden sonra 30 dk içinde santrifüj aletinde +4°C de çevrilerek şekilli kan hücreleri ve plazması ayrıldı (1000 x g, 15 dakika). Santrifüj edilen kan örneklerinin plazması eppendorflar içine konuldu ve bu eppendorflar adropin kitleri temin edilinceye kadar -80 °C'de saklandı. Plazma örnekleri çalışılacağı gün önce kademeli olarak çözdürüldü ve vorteksenerek homojen hale getirildi. Plazmalar çalışılacağı gün önce oda ısısında bekletilerek işleme alındı. Plazma örnekleri Human AD(Adropin) ELISA Kit (Catalog no: E-EL-H5307 (www.elabsicience.com) kiti kullanım kılavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

3.6 Endometrium kanseri tanı yöntemi

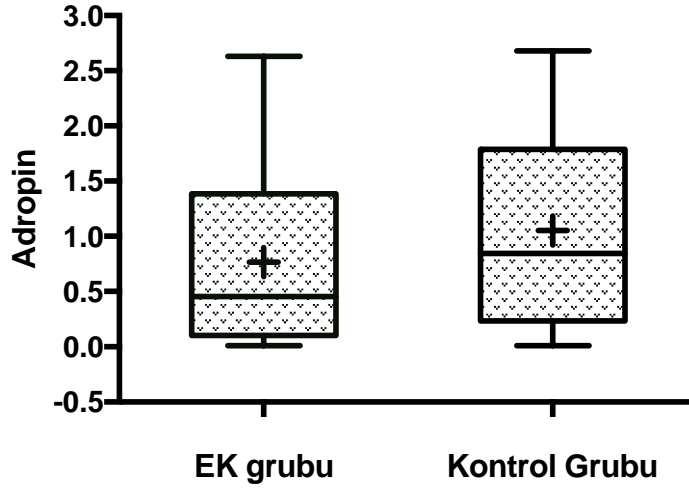
Patolojik inceleme histerektomi ile yapıldı. Primer tümörlerin histolojik tipi ve derecesi, hastanemiz patoloji birimi tarafından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) modifiye sınıflandırma sistemine göre belirlendi. Endometrium kanseri evrelemesi ise 2009'da modifiye edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemine göre yapıldı (127).

3.7 İstatistiksel analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığından Pearson Korelasyon analizi ile parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

EK ve kontrol gruplarında sırasıyla Adropin minimum (0,001), maksimum (2,63 , 2,68), %25-75 persentil, median (0,45 , 0,84) ve ortalama (0,76 , 1,05) değerleri şekil 6 da gösterilmiştir.



Şekil 4. EK ve Kontrol Gruplarında Sırasıyla Adropin Minimum (0,001), Maksimum (2,63 , 2,68), %25-75 Persentil, Median (0,45 , 0,84) ve Ortalama (0,76 , 1,05) Değerleri

Endometrium kanseri grubu, kontrol grubu ve tüm hastaların yaş, gravida, gravida>4 n (%), parite, parite >2 n (%), DM n (%), DM aile n (%), HT aile n (%), sistolik TA, diyastolik TA, TA >140/90, HBA1C, glikoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, kolesterol, TG, VLDL, CA125, CA19-9, CA15-3, CEA, adropin, myometrial İnvazyon Derecesi (%) açısından VKİ 30'dan az ve yüksek olmasına göre ayrılarak değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Adropinin VKİ, gravida, parite, DM, DM aile hikayesi, HT, HT aile hikayesi ve HOMA-IR açısından değerlendirilmesi Tablo 8 de gösterilmiştir.

	EK Grubu			EK Grubu Toplam	Kontrol			Kontrol Grubu Toplam	
	VKİ<30	VKİ≥30			VKİ<30	VKİ≥30			
	(n=19)	(n=31)	p*	(n=50)	(n=20)	(n=20)	p**	(n=40)	p***
Yaş	59,89± 13,16	62,00± 8,90	0,484	61,20± 10,64	52,10± 9,62	55,40± 8,13	0,208	53,75± 8,95	0,001
Gravida	3,21± 1,90	4,58± 2,90	0,09	4,06± 2,63	4,35± 2,68	5,35± 2,50	0,151	4,85± 2,61	0,108
Gravida>4 n (%)	7 (36,8)	17 (54,8)	0,216	24 (48,0)	8 (40,0)	12 (60,0)	0,206	20 (50,0)	0,85
Parite	2,21± 1,08	3,55± 2,71	0,03	3,04±2, 31	3,05± 2,24	4,05± 2,16	0,045	3,55± 2,23	0,155
Parite >2 n (%)	5 (26,3)	18 (58,1)	0,029	23 (46,0)	8 (40,0)	15 (75,0)	0,025	23 (57,5)	0,278
DM n (%)	10 (52,6)	19 (61,3)	0,547	29 (58,0)	4 (20,0)	15 (75,0)	<0,001	19 (47,5)	0,321
DM Aile n (%)	7 (36,8)	16 (51,6)	0,309	23 (46,0)	4 (20,0)	10 (50,0)	0,047	14 (35,0)	0,292
HT Aile n (%)	5 (26,3)	22 (71,0)	0,002	27 (54,0)	8 (40,0)	12 (60,0)	0,206	20 (50,0)	0,706
Sistolik TA	131,05 ±18,53	148,71 ±15,86	<0,001	142,00± 18,84	132,50 ±16,82	141,00 ±20,24	0,178	136,75±1 8,86	0,164
Diastolik TA	84,74± 9,64	90,65± 9,98	0,021	88,40± 10,17	85,00± 8,27	87,50± 10,70	0,362	86,25±9,5 2	0,371
TA >140/90	4 (21,1)	25 (80,6)	<0,001	29 (58,0)	8 (40,0)	12 (60,0)	0,206	20 (50,0)	0,449
HBA1C	5,99± 0,71	6,38± 1,64	0,373	6,23± 1,37	5,35± 0,47	5,85± 0,77	0,014	5,60± 0,68	<0,001
Glikoz	103,05 ±25,70	116,87 ±44,19	0,254	111,62± 38,52	92,00± 10,64	111,9± 21,46	<0,001	101,98±1 9,53	0,287
İnsülin	6,71± 4,15	10,33± 9,77	0,051	8,96± 8,24	6,98± 3,18	10,16± 4,43	0,013	8,57± 4,13	0,332
HOMA-IR	1,77± 1,32	3,01± 3,38	0,045	2,54± 2,83	1,63± 0,86	2,80± 1,36	0,002	2,21± 1,27	0,556

HDL	48,97± 12,33	43,95± 9,38	0,11	45,86± 10,76	58,35± 16,29	53,57± 10,32	0,275	55,96±13, 68	<0,001
LDL	124,51 ±42,59	125,06 ±32,51	0,959	124,85± 36,24	141,40 ±24,14	144,7± 30,63	0,705	143,07±2 7,28	0,009
Kolesterol	200,97 ±52,26	192,89 ±41,65	0,549	195,96± 45,62	220,97 ±32,24	221,9± 37,18	0,932	221,44±3 4,35	0,005
TG	149,94 ±115,8	131,34 ±67,03	0,968	138,41± 88,10	106,34 ±44,50	117,9± 48,30	0,379	112,12±4 6,21	0,158
VLDL	30,02± 23,27	26,24± 13,48	0,968	27,68± 17,71	21,24± 8,91	23,54± 9,66	0,417	22,39±9,2 4	0,153
CA125	85,38± 225,99	19,36± 25,28	0,401	44,45± 142,13	16,73± 15,27	13,49± 11,66	0,978	15,11±13, 51	0,252
CA19-9	31,67± 77,32	20,98± 39,71	0,659	25,04± 56,47	10,89± 15,05	8,70± 10,15	0,745	9,79± 12,72	0,045
CA15-3	17,11± 20,41	10,49± 4,14	0,131	13,01± 13,19	12,69± 4,75	10,49± 4,80	0,153	11,59±4,8 4	0,913
CEA	1,81± 1,99	1,63± 1,32	0,826	1,70± 1,59	1,75± 1,06	1,38± 0,93	0,07	1,57± 1,00	0,811
Adropin	0,81± 0,98	0,70± 0,73	857	0,76± 0,80	1,32± 0,81	0,79± 0,80	0,044	1,05± 0,83	0,057
MİD (%)	38,37± 32,70	37,31± 29,61	0,962						

Tablo 7. EK'li Hastaların ve VKİ'ye Göre Demografik, Klinik, Biyokimyasal ve Hormonal Özelliklerinin Dağılımı. (MİD) Myometrial İnvazyon Derecesi.

p* EK grubu içinde VKİ <30 ve VKİ ≥30 değerlerinin karşılaştırılması

p** Kontrol grubu içinde VKİ <30 ve VKİ ≥30 değerlerinin karşılaştırılması

p*** EK grubu ve kontrol grubu toplam değerlerinin karşılaştırılması

EK grubunun yaş, VKİ, HBA1C, CA19-9 ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL, LDL, kolesterol, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001 p=0,040 p<0,001 p=0,045 p<0,001 p=0,009 p=0,005 p=0,031) EK grubunda VKİ≥30 olan hastaların parite ortalaması, parite >2 oranı, HT aile öyküsü oranı, sistolik , diyastolik kan basıncı ortalaması, TA 140/90 üstünde hasta oranı, HOMA-IR ortalaması VKİ <30 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,030 p=0,029 p=0,002 p<0,001 p=0,021 p<0,001 p=0,045) Kontrol grubunda VKİ≥30 olan hastaların parite ortalaması, parite >2 oranı, DM ve DM aile öyküsü oranı, HBA1C, Glikoz, İnsülin, HOMA-IR ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yüksek Adropin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (p=0,045 p=0,025 p<0,001 p=0,047 p=0,014 p<0,001 p=0,013 p=0,002 p=0,044).

	VKİ<30		VKİ≥30		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
EK	0,81±0,98	0,35	0,70±0,73	0,54	0,857
Kontrol	1,32±0,81	1,72	0,79±0,80	0,57	0,044
Toplam	1,07±0,92	0,80	0,74±0,75	0,54	0,070
	Gravida≤4		Gravida>4		
EK	0,70±0,79	0,46	0,79±0,87	0,28	0,823
Kontrol	1,31±0,88	1,48	0,79±0,73	0,60	0,064
Toplam	0,96±0,88	0,66	0,79±0,80	0,48	0,408
	Parite≤2		Parite>2		
EK	0,99±0,91	0,69	0,46±0,60	0,22	0,043
Kontrol	1,54±0,81	1,76	0,69±0,67	0,54	0,004
Toplam	1,20±0,91	1,23	0,58±0,64	0,32	0,002
	DM Yok		DM Var		
EK	1,12±0,92	0,69	0,47±0,63	0,11	0,001
Kontrol	1,42±0,76	1,74	0,64±0,73	0,37	0,002
Toplam	1,27±0,85	1,26	0,54±0,67	0,25	<0,001
	DM-Aile Öyküsü Yok		DM-Aile Öyküsü Var		
EK	0,95±0,88	0,59	0,50±0,69	0,10	0,023
Kontrol	1,27±0,89	1,37	0,66±0,55	0,57	0,040
Toplam	1,10±0,89	0,88	0,56±0,64	0,27	0,002
	HT-Aile Öyküsü Yok		HT-Aile Öyküsü Var		
EK	0,83±0,89	0,52	0,67±0,77	0,30	0,619
Kontrol	1,26±0,88	1,37	0,85±0,76	0,60	0,172
Toplam	1,03±0,90	0,69	0,75±0,76	0,41	0,162
	Tansiyon≤140/90		Tansiyon>140/90		
EK	1,00±0,93	0,63	0,55±0,69	0,25	0,091
Kontrol	1,26±0,88	1,37	0,85±0,76	0,60	0,172
Toplam	1,13±0,90	0,97	0,67±0,73	0,37	0,017
	HOMA-IR ≤2,5		HOMA-IR >2,5		
EK	0,81±0,85	0,54	0,60±0,76	0,25	0,244
Kontrol	1,25±0,85	1,33	0,69±0,71	0,44	0,030
Toplam	0,99±0,87	0,68	0,64±0,73	0,33	0,035

Tablo 8. VKİ, Gravida, Parite, DM, DM Aile Hikayesi, HT, HT Aile Hikayesi ve HOMA-IR Alt Gruplarının Adropin Değerleri. Parite(EK'de p= 0,043 kontrol grubunda p=0,004 ve tüm hastalarda p=<0,002), DM (EK'de p= 0,001 kontrol grubunda p=0,002 ve tüm hastalarda p<0,001) ve DM aile öyküsü açısından (EK'de p= 0,023 kontrol grubunda p=0,04 ve tüm hastalarda p=<0,002) EK, kontrol ve tüm hasta gruplarında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır.

EK grubu içinde EK'nin tipine, myometrial invazyonuna, lenf nodu tutulumuna, tümör büyüklüğüne, lenfovasküler invazyonuna grade ve evresine göre serum adropin düzeylerinin dağılımı tablo 9'da verilmiştir.

	Endometrioid Tip Değil		Endometrioid Tip		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
EK	0,50±0,73	0,24	0,81±0,84	0,54	0,186
	Miyometrial İnvazyon ≤%25		Miyometrial İnvazyon >%25		
EK	0,61±0,73	0,30	0,84±0,89	0,54	0,562
	Lenf Nodu Tutulumu Yok		Lenf Nodu Tutulumu Var		
EK	0,81±0,85	0,54	0,32±0,49	0,08	0,067
	Tümör Büyüklüğü ≤2		Tümör Büyüklüğü >2		
EK	0,92±0,93	0,39	0,67±0,77	0,25	0,182
	Lenfovasküler İnvazyon Yok		Lenfovasküler İnvazyon Var		
EK	0,77±0,81	0,46	0,64±0,91	0,07	0,194
	Grade ≤2		Grade >2		
EK	0,93±0,87	0,63	0,44±0,65	0,11	0,038
	Evre ≤1A		Evre >1A		
EK	0,76±0,78	0,47	0,72±0,91	0,21	0,422
	Tip 1		Tip 2		
EK	0,99±0,89	0,75	0,43±0,61	0,15	0,020

Tablo 9. EK Grubunda Tip, Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Tutulumu, Tümör Büyüklüğü, Lenfovasküler İnvazyon, Grade ve Evreye Göre Adropin Dağılımı.

Grade ve EK tipinin belirlenmesinde adropin istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (p=0,038 p=0,02).

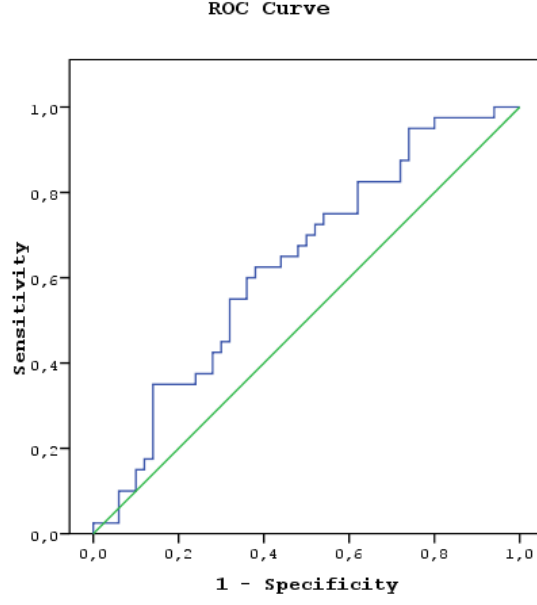
Endometrium kanseri, kontrol grubunun ve tüm hastaların adropin ile korelasyon ilişkisi ayrı ayrı incelenmiş olup. tablo 10'da gösterilmiştir. İncelenen gruplar arasında yaş, VKİ, gravida, parite, HBA1C, glikoz, insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, kolesterol, TG, VLDL, CA125, CA19-9, CA15-3 ve CEA için altgruplar oluşturularak bu parametlerin de adropin ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

	EK		Kontrol		Toplam	
	Adropin		Adropin		Adropin	
	rho	p	rho	p	rho	p
Yaş	-0,145	0,313	-0,105	0,518	-0,215	0,042
VKİ	-0,224	0,118	-0,278	0,082	-0,289	0,006
Gravida	-0,016	0,911	-0,262	0,103	-0,073	0,491
Parite	-0,246	0,085	-0,450	0,004	-0,284	0,007
HBA1C	-0,254	0,075	-0,145	0,371	-0,271	0,010
Glikoz	-0,262	0,066	-0,048	0,771	-0,199	0,060
İnsülin	-0,185	0,197	-0,376	0,017	-0,231	0,028
HOMA-IR	-0,238	0,095	-0,359	0,023	-0,263	0,012
HDL	0,378	0,007	-0,012	0,941	0,275	0,009
LDL	0,149	0,301	-0,069	0,671	0,153	0,151
Kolesterol	0,141	0,328	-0,109	0,502	0,146	0,171
TG	-0,180	0,211	-0,222	0,168	-0,204	0,054
VLDL	-0,177	0,219	-0,224	0,165	-0,205	0,053
CA125	-0,066	0,649	0,085	0,603	-0,023	0,832
CA19-9	-0,112	0,440	-0,163	0,313	-0,139	0,190
CA15-3	0,001	0,996	0,039	0,812	0,006	0,954
CEA	0,096	0,505	0,187	0,247	0,143	0,178

Tablo 10. EK Grubunun, Kontrol Grubunun ve Tüm Hastaların Adropin ile Korelasyon İlişkisi.

EK grubunda adropin HDL ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,007). Kontrol grubunda Parite, İnsülin, HOMA-IR ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0,004 p=0,017 p=0,023). Tüm hasta grubunda Adropin yaş, VKİ, parite, HBA1C, insülin, HOMA-IR ile negatif yönde, HDL ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,042 p=0,006 p=0,007 p=0,010 p=0,028 p=0,012 p=0,009).

Hasta grubu belirlenmesinde adropin için ROC Analizi yapılmıştır (Şekil 7).



Şekil 5. Hasta Grubu Belirlemede Adropin için ROC Analizi AUC: 0,633 (%95 CI 0,518-0,747)

Hasta grubu belirlemede Adropin için anlamlı bir kesim değeri saptanamadı.

5 TARTIŞMA

Kanser tüm dünyayı etkileyen sosyal ve ekonomik etkileri olan bir halk sağlığı sorunudur. Teşhis, korunma yöntemleri ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen dünyada çoğu hastayı sosyal ve psikolojik olarak da olumsuz yönde etkileyen, yaşam kalitesini düşüren ve dünyadaki ölüm nedenlerinin başında olan bir durumdur (3).

Birçok kanser türü başlangıçta belirti vermemektedir ancak her kanser türünün aynı olmadığı unutulmamalıdır. Kanser tipine bağlı olarak görülen genel belirtiler değişiklik gösterebilir. Bu nedenle her kanser türüne yaklaşım farklı olmaktadır. Unutulmaması gereken bir diğer durum da tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte hastaların erken teşhis olasılığı artmaktadır erken teşhisle birlikte iyi bakımın beklenen hayat süresini ve kalitesini arttırdığıdır. Röntgen, kan testleri, BT, MR, endoskopi ve genetik görüntüleme testleri kanserin erken teşhisinde kullanılabilecek araçlardır. Bunların yanında hastaların rutin sağlık kontrollerine eklenebilecek kan örneği ile tespit edilebilecek, basit, ucuz ve etkin yeni yöntemler güncel olarak araştırılmakta ve denenmektedir (63, 128).

Biz bu tez çalışmasında EK ile serum adropin düzeyleri değerleri arasında ilişkiyi değerlendirmeyi hedefledik. Benzeri çalışmalara ek olarak bu çalışmada EK ve kontrol grubunun verilerinin yanında VKİ, DM, HT, insülin direnci, gravide ve parite gibi alt grupların da serum adropin düzeylerinin inceleyerek etkili faktörlerin değerlendirilmesi detaylandırılmıştır. Ayrıca EK görülen hastalarda kanserin tipine, invazyonuna, lenf nodu tutulumuna, tümör büyüklüğüne, tümörün evre ve derecesine göre serum adropin değerindeki değerikliği saptamayı amaçladık.

Yeni keşfedilmiş, sekretuar bir polipeptit olan adropin, enerji dengesi ile ilişkili gen (ENHO) tarafından kodlanır. Karaciğer Enho ifadesi, enerji durumu ve diyet besin içeriği tarafından düzenlenir ve obezite ile değerştirilir. Transgenik aşırı ekspresyon veya sistemik adropin tedavisi, diyete bağlı obeziteyi, insülin direncini ve glikoz toleransını artırır. Adropin ayrıca, vücut ağırlığı veya kilo kaybı üzerindeki etkilerden bağımsız olarak obezite ile ilişkili metabolik sıkıntının bileşenlerini de zayıflatır. Adropin eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnci ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (116, 117). Literatürde adropin ile ilgili olarak farklı hasta gruplarında araştırma çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalara örnek olarak DM, kaşeksi, ateroskleroz, osteoartrit, pediatrik uyku apnesi, meme kanseri ve PKOS verilebilir (6, 113, 116, 117, 129-132). Geniş yelpazeye rağmen adropin ile ilgili veriler sınırlı olup daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

ABD'de, uterus kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir ve gelişmekte olan ülkeler ortalamasından daha yüksek bir insidansa sahiptir, yeni tanı konulan kanserlerin %6'sını oluşturmaktadır. (47). Bu durum ABD nüfusundaki artmış obezite veya diğer risk faktörlerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, siyah ırkta kanser insidansının daha düşük olduğunun bildirilmesine rağmen siyah ırklarda ölüm oranı, beyaz ırka göre % 80 daha yüksektir. 5 yıllık sağkalım oranları beyaz ırkta % 85 ve siyah ırkta % 66'dır (45, 46). EK'nin görülme insidansının ve sağkalım oranlarının ırklar arasında farklılık göstermesi risk faktörleri ile açıklanamamaktadır (133, 134).

Son dönemde inflamatuvar sürecin kanser gelişiminde bir risk faktörleri arasında bulunduğu kabul edilmektedir (135). Ancak östrojen salınımının, obezitenin ve DM'nin EK için en önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (136). Obezitenin artması ve doğurganlığın azalmasındaki artış ile birlikte postmenopozal bir hastalık olan EK'nin önümüzdeki yıllarda önemli bir halk sağlığı sorunu olacağı düşünülmektedir (137). Bu çalışmada da gravida ve parite açısından değerlendirilme yapıldığında gravida açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen paritenin 2 ve daha az olan bireylerde, daha çok olan bireylere göre serum adropin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Biyomarkerların etiolojide ve EK'nin seyrindeki rolüne dair anlayışımızı arttırmak açısından öneme sahiptir. Ayrıca biyomarker verilerini bilinen risk faktörleri ile birlikte değerlendirmenin bu zorlu hastalık için yeni erken teşhis ve tedavi modalitelerinin gelişimini kolaylaştıracak büyük bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir (137). Bizim çalışmamızda da EK ve kontrol grubu içinde farklı risk gruplarına göre de değerlendirme yapılmıştır. Bray ve ark. biyomarkerların değerlendirilmesinin EK'nin erken tanısı ve izlenmesi açısından umut verici yöntemler olduğunu belirtmişlerdir ve

EK'nin tedavi edilmesi sonrası değişiminin de, komplikasyonlar, tedaviye cevap ve sağkalım oranları ile birlikte takip edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (137). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi serum adropin düzeylerinin EK ve kontrol grupları arasında anlamlı derecede farklı görülmemesi sebebiyle tedavi sonrasında tekrar değerlendirilmemiştir. Daha geniş hasta popülasyonları ve çok merkezli çalışmalar ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilebilir.

Nergiz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada EK görülen bireylerde serum adropin düzeyleri değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur (115). Ancak bu çalışmada serum adropin düzeylerinin EK ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasına rağmen EK'nin en önemli risk faktörlerinden biri olan DM görülen bireylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük görülmüştür. Bu verilere dayanarak serum adropin düzeyinin düşük olmasının EK için bir risk faktörü olduğu ancak tanı için yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Diyabet, toplumda sık rastlanan, ömür boyu süren, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı tüm toplumu ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Diyabette asıl amaç, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir. Son yıllarda tip 2 diabetes mellitus patogenezi üzerindeki çalışmaların çoğu insülin direnci ile ilişkili dokular (karaciğer, kas, yağ) ve adipoz dokudan sekrete edilen adipokinler başta olmak üzere bu dokulardan sekrete edilen moleküller üzerine yoğunlaşmıştır. Periferik organlardan sekrete edilen peptitlerin, insülin duyarlılığı, lipid ve enerji metabolizmaları üzerine etkileri gösterilmiştir (138-140). Bir adipokin olan adiponektin, karaciğer ve kas dokusunda lipid oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yüksek adiponektin seviyesi, düşük tip 2 diyabet gelişme riskini gösterir (141). Diğer bir adipokin olan leptin, hipotalamik nöronları etkileyerek yeme davranışı, periferik lipid metabolizması ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol almaktadır (142). Ek olarak, deneysel bir çalışmada leptinin, kilo verdirici etkilerinden bağımsız olarak, insülin duyarlılığını artırabildiği gösterilmiş (143). Adiponektin ve leptin fonksiyonlarındaki azalma, obeziteyle ilişkili insülin direncine yol açmaktadır.

Diyabetik hastalarda, mikrovasküler komplikasyonların gelişme ve ilerleme riskinin doğrudan glisemik kontrol derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Günlük glisemik kontrolün takibinde kan glukoz ölçümleri kullanılırken, uzun dönem glisemik kontrolün takibinde HbA1c kullanılmaktadır. Diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin tahmininde HbA1c ölçümünün yararlı olduğu ve glisemik kontrolün takibinin HbA1c ile yapılabileceği gösterilmiştir (145). Ravipati ve ark. (146) diyabetli hastalarda KAH ciddiyeti ve HbA1c arasında ciddi bir ilişki gözlemlenildi. Düzelmüş glisemik kontrol diyabetiklerde kardiyovasküler olayların riskini azaltmaktadır. HbA1c seviyesinin % 0,2 azaltılması mortaliteyi %10 azaltmaktadır (147). The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin %7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon riskini azalttığı kanıtlanmıştır (148). Zang ve ark. yaptıkları çalışmada tip II DM hastalarında serum adropin düzeylerinin kontrol olgularına göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (149). Bu sonuca benzeri şekilde Wu ve ark. da göğüs ağrısı ve şüpheli koroner arter hastalığı gözlenmeyen tip II DM hastalarında serum adropin düzeyinin, diyabetik olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (120). Aydın ve ark. (124) 'nın yapmış oldukları çalışmada, streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin seviyesi, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu sonuç bize yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Zang ve ark. (149), HbA1c ve HOMA-IR değerlerinin serum adropin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiklerini bildirmişlerdir. Biz de bu çalışmaya benzeri sonuçlar elde ettik. Bu sebeple adropinin diyabetik hastalarda kan glukoz regülasyonunu gösteren HbA1c'ye ek yeni bir marker olabileceğini düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da HbA1c ve HOMA-IR değerleri ile adropin arasında negatif korelasyon görülmüştür.

Obez kadınlar VKİ> 30 kg / m², normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında üç kat artmış EK gelişme riskine sahiptir (150) Kumar ve ark.'nın (116) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında, diyet ile obezite oluşturulan farelerde, adropin hormon seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Butler ve ark.'nın (119) yapmış oldukları klinik çalışmada, obez olan hastalarda adropin seviyesinin düşük olduğu ve adropin ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Wu ve ark. (120) ve Çelik ve

ark.'nın (114) yapmış oldukları klinik çalışmada, obez olan hastalarda serum adropin seviyesi düşük bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda da grup ayrımı gözetmeksizin tüm bireyler göz önüne alındığında adropin ile VKİ arasında negatif yönde korelasyon görülmüştür.

Endotel disfonksiyonu diyabetik hastalarda oluşan vasküler komplikasyonların en erken bulgusudur. Diabetes Mellitus'ta oluşan oksidatif stres ile birlikte olan NO yokluğu veya nitrik oksitin oksidatif radikallere dönüşümü kardiyovasküler hastalıklara ve endotel hasarına yol açmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda adropin molekülünün endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Adropin molekülünün damar duvarı endotelinde endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta olup indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır (6).

Nergiz ve ark. yaptıkları çalışmada her iki grupta serum, HDL, LDL, TG, TC düzeyleri ile adropin konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmadığı tespit etmişlerdir. Literatürde, çeşitli çalışmalarda, adropinin lipogenezin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar hem tokluk hem de açlık durumunda yapılmıştır, çünkü adropin konsantrasyonları diyet içeriği ve beslenme koşulları ile farklılık gösterebilmektedir. Tokluk durumunda, karaciğer Enho ekspresyonu vücuttaki lipojenik aktivite ile negatif korelasyon göstermektedir. Yüksek karbonhidrat içeren yüksek yağ içeriği ve düşük karbonhidrat içerikli diyetlerde ve yüksek karbonhidratlı diyetle tekrar beslenme sırasında gözlenen düşük ekspresyonda adropin ekspresyonunun artmış olduğu belirlenmiştir (116). Yine başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle adropin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (151). Bu çalışmada, biz açlık serum konsantrasyonları kullandık ve açlık glukoz değerlerinde EK grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptayamadık. Fakat uzun dönem glukoz değerlerini gösteren HBA1C EK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Endometrium kanserinde, hastaların tedavi protokolleri tümörün myometrial invazyon derinliğine göre değişmektedir. Myometrial invazyon derinliğinin intraoperatif tespiti

çıkarılan uterus kesit yüzeyinin makroskopik olarak değerlendirilmesi veya alınan frozen kesitlerinin histolojik olarak incelenmesi ile yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin genişliğine ise operasyon sırasında myometrial invazyon derinliği göz önüne alınarak karar verilmektedir. Derin myometrial invazyon varlığında hastalara daha geniş lenf nodu diseksiyonu gerekmektedir. Cerrahi tedavinin genişliğine operasyona başladıktan sonra karar verilmesi bu konudaki önemli bir eksikliklerdir. Tümörün kesin olarak invazyon derinliği ise operasyon sonrası yapılan histopatolojik incelemeler ile belirlenmektedir. Cerrahi-patolojik evreleme tümörün invazyon derinliğini doğru olarak tespit etmekle birlikte morbidite riski taşımakta ve optimal radyoterapi uygulamasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle hastaların preoperatif dönemde myometrial invazyon derinliğinin tespiti tedavinin doğru planlaması açısından önem kazanmaktadır (152). Bizim çalışmamızda myometrial ve lenfovasküler invazyon, tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülemediğine rağmen yüksek grade'li (Grade>2) hastalarda serum Adropin değerleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir (p=0,038).

Endometrial kanserlerin rekürrens riski iki alt grup ile sınıflandırılmaktadır. İyi prognozla ilişkili tip I EK, olguların çoğunluğunu oluşturur ve düşük evre, düşük dereceli ve endometrioid histoloji ile ilişkilidir. Buna karşılık, kötü prognozla ilişkili olan tip II EK, yüksek dereceli ve endometrioid olmayan histolojiyle karakterizedir. Tip I EK'lerde % 20'ye varan oranlarda, tip II kanserlerin yarısında rekürrens görülmektedir. Ancak bu ayrımın prognostik değeri sınırlıdır (153) Bu çalışmada tip II EK'lerde serum adropin düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Nergiz ve ark., EK grubunda serum adropin düzeyleri ile histolojik alt tip, histopatolojik derece, tümör çapı ve myometrial invazyon arasında bir ilişki bulmamıştır. Serum adropin düzeylerinde, FIGO evre 1-2 EC hastaları ve EC grubunda FIGO evre 3-4 EC hastaları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda ise tip II EK adropin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlenmiştir (0.02)

6 SONUÇLAR

- Adropin yeni keşfedilmiş bir protein olup hastaların rutin sağlık kontrollerine eklenebilecek kan örneği ile tespit edilebilecek, basit bir yöntemdir.
- EK grubunun VKİ ve HbA1c ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkması EK'de risk faktörleri olan obezite ve diabet ile uyumlu olduğu düşünüldü.
- EK grubunda HDL, LDL ve kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanması EK'de lipid metabolizmasının bozulmasının etyolojide yeri olabileceğini düşündürdü.
- EK grubunda $VKİ \geq 30$ olan hastaların HT aile öyküsü oranı, sistolik , diyastolik kan basıncı ortalaması, TA 140/90 üstünde hasta oranı ve HOMA-IR ortalamasının VKİ < 30 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması obezite ile birlikte artan HT sebebiyle olduğu düşünülmüştür.
- Literatürde kanser vakalarında adropin düzeyinin düştüğünü gösteren çalışmalar olsa da bu çalışmada kanser grubunda kontrol grubuna göre adropin ortalama olarak düşük saptanmış fakat bu fark anlamlı derecede görülmemiştir. ($p=0,057$) Bu durumun hastaların obezite ve diabetes mellitus gibi risk faktörlerini taşıması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
- Endometrium kanserli hasta grubunda ileri Grade'li ve Tip 2 EK'li hastaların adropin değerlerinin anlamlı derecede düşük olması önemli görülmüş ve ileri düzeyli çalışmalar için fikir oluşturmuştur.
- Bu çalışmanın limitasyonları mevcuttur. Adropinin kanserli hastalarda araştırıldığı çalışma sayısı literatürde sınırlıdır. Çalışmamızın sonuçları, hastaların özelliklerine bağlı olabileceği gibi hastalığın farklı aşamalarında karşılaştırma yapmak için yeterli olmayabilir. Çalışmamızın sonuçlarını doğrulamak için, farklı aşamalardaki hastalarla daha fazla sayıda katılımcı dahil olmak üzere çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

7 KAYNAKLAR

1. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iranian journal of cancer prevention*. 2013;6(4):186.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *The lancet oncology*. 2001;2(9):533-43.
3. Arslan AKK, Yerer MB. The Effects of α -Chaconine on ER- α Positive Endometrium Cancer Cells. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*. 2017;1(10):999.
4. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):393-402.
5. Choi S, Hsu I-CJ. Endometrial cancer. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*: Springer; 2018. p. 645-69.
6. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S185-92.
7. Gupta Y, Morgan M, Singh A, Ellis H. Junior doctors' knowledge of applied clinical anatomy. *Clin Anat*. 2008;21(4):334-8.
8. Gökmen FG. Sistematik anatomi. *Güven Kitabevi İzmir*. 2003:794-892.
9. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2005;19(4):545-61.
10. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4783-91.
11. Kaplan A, Alaittin E. *Anatomi. İç organlar, İç salgı bezleri Güneş Kitabevi Ankara*. 1995:442-3.
12. Balfe D, Peterson R, Lee J. Normal abdominal anatomy. *Computed Body Tomography*. 1983:131-44.
13. Berkman S, Has R. Doğum Bilgileri. *Düflük Riskli Gebelerde Antenatal Tarama Testleri* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:29-33.
14. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;49(12):2547-59.
15. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
16. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol*. 2000;76(3):287-90.
17. Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broecker M, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(7):930-5.
18. Lacey JV, Jr., Mutter GL, Nucci MR, Ronnett BM, Ioffe OB, Rush BB, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer*. 2008;113(8):2073-81.

19. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1160-75.
20. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(5):1272-8.
21. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman ES, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1999;19 Spec No:S147-60.
22. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):100-7.
23. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstetrics and gynecology*. 1993;82(5):736-40.
24. Berek JS. *Novak's gynecology*. The Journal of Midwifery & Women's Health. 2003;48(3):237-8.
25. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. *Blaustein's pathology of the female genital tract*: Springer; 2011. p. 359-91.
26. Tavassoli FA. Tumours of the breast, neuroendocrine tumours. *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. 2003:32-4.
27. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(2):135-6.
28. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *The Journal of pathology*. 2000;190(4):462-9.
29. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103(11):2304-12.
30. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812-9.
31. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, Mhaweche-Fauceglia P, Machida H, Moeini A, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):261-7.
32. Lacey JV, Jr., Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 2008;98(1):45-53.

33. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *American journal of epidemiology*. 2008;168(6):563-70; discussion 71-6.
34. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2012;51(6):694-705.
35. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:597-606.
36. Giuntoli RL, 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):460-9.
37. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(6):907-11.
38. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(3):414-8.
39. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(10):1028-42.
40. Solomon LA, Schimp VL, Ali-Fehmi R, Diamond MP, Munkarah AR. Clinical update of smooth muscle tumors of the uterus. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2005;12(5):401-8.
41. McCluggage WG. Benign diseases of the endometrium. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Springer*; 2011. p. 305-58.
42. Shi Y, Liu Z, Peng Z, Liu H, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2008;48(6):596-600.
43. Quade BJ, Wang TY, Sornberger K, Dal Cin P, Mutter GL, Morton CC. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes, chromosomes & cancer*. 2004;40(2):97-108.
44. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
45. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer control*. 2009;16(1):53-6.
46. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
47. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):212-36.
48. Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *PET clinics*. 2010;5(4):407-23.
49. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.

50. Zhou J, Roh J-W, Bandyopadhyay S, Chen Z, Munkarah AR, Hussein Y, et al. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) and focal adhesion kinase (FAK) in high grade endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):344-8.
51. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Abdel Azim S, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(15):1142-50.
52. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(3):347-55.
53. Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(3):1160-3.
54. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Luca Riboldi G, Surace M, Benzi G, et al. Diabetes and endometrial cancer: An Italian case-control study. *International journal of cancer*. 1999;81(4):539-42.
55. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *British Journal of Cancer*. 1994;70(5):950.
56. Bosetti C, Altieri A, La Vecchia C. Diet and environmental carcinogenesis in breast/gynaecological cancers. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2002;14(1):13-8.
57. Petridou E, Koukoulomatis P, Alexe DM, Voulgaris Z, Spanos E, Trichopoulos D. Endometrial cancer and the IGF system: a case-control study in Greece. *Oncology*. 2003;64(4):341-5.
58. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;943(1):296-315.
59. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2002;11(12):1531-43.
60. Crum C, Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Pathologic basis of disease*. 2005.
61. Yu W, Cline M, Maxwell LG, Berrigan D, Rodriguez G, Warri A, et al. Dietary vitamin D exposure prevents obesity-induced increase in endometrial cancer in Pten^{+/-} mice. *Cancer prevention research*. 2010:1940-6207. CAPR-10-0088.
62. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99(3):434-41.
63. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *European Journal of Cancer*. 2008;44(12):1632-44.
64. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer*. 2008;122(3):634-8.
65. Lukic M, Guha N, Licaj I, van den Brandt PA, Stayner LT, Tavani A, et al. Coffee Drinking and the Risk of Endometrial Cancer: An Updated Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrition and Cancer*. 2018;70(4):513-28.

66. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(2):130-5.
67. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(6):605.e1-8.
68. Ronnett B, Zaino R, Ellenson L, Kurman R. Endometrial cancer. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Fifth ed* New York: Springer. 2002:501-59.
69. Ramirez N, Lawrence W. Uterus. *Modern Surgical Pathology Philadelphia: Saunders*. 2003:1343-50.
70. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Erratum: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma (*Lancet* (May 24, 2003) 361 (1810-1812)). *Lancet* (London, England). 2003;362(9389):1082-.
71. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* (London, England). 2005;365(9470):1543-51.
72. Weiderpass E, Adami H-O, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes & Control*. 1999;10(4):277-84.
73. Quereux C, Gabriel R. Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2003;31(12):1047-51.
74. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Lindroos A, Kariola R, Jarvela I, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4609-16.
75. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *Jama*. 2016;315(1):68-76.
76. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(1):89-98.
77. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2247-52.
78. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1927-33.
79. Robert J, Kurman M, Simon Herrington C, Young R. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon, France: WHO. 2014:69-73.
80. Conlon N, Leitao MM, Jr., Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(12):1583-7.
81. Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):516-21.

82. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1231-6.
83. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):221-8.
84. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2010;17(7):673-8.
85. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*. 2006;106(1):87-94.
86. Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2004;14(2):99-103.
87. Boyle P, Vecchia C, Walker A. FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Stat*. 2001;6:5-44.
88. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(6):797-806.
89. Holland CM, Kitchener HC. The modern management of endometrial cancer. *Oncology Reviews*. 2007;1(2):103-19.
90. Hanson MB, van Nagell Jr JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985;55(8):1753-7.
91. Roguz S, Krowiranda KW, Michalski T, Bienkiewicz A. [Histological grading of endometrial carcinoma. Clinical and patomorphological analysis]. *Ginekologia polska*. 2015;86(5):340-5.
92. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, Zhou QC, St Clair CM, Leitao MM, et al. Redefining Stage I Endometrial Cancer: Incorporating Histology, a Binary Grading System, Myometrial Invasion, and Lymph Node Assessment. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(9):1620-8.
93. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, Bergström R, Tribukait B. Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: a multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1991;10(3):271-84.
94. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garrett CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer research*. 1992;52(10):2777-81.
95. Stefansson I, Salvesen H, Immervoll H, Akslen L. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology*. 2004;44(5):472-9.
96. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62.

97. Perrone AM, Girolimetti G, Cima S, Kurelac I, Livi A, Caprara G, et al. Pathological and molecular diagnosis of bilateral inguinal lymph nodes metastases from low-grade endometrial adenocarcinoma: a case report with review of the literature. *BMC cancer*. 2018;18(1):7.
98. Tanaka T, Terai Y, Fujiwara S, Tanaka Y, Sasaki H, Tsunetoh S, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*. 2018:1-9.
99. Sullivan S, Sripad A, Desravines N, Roque DR, Hayes DN, Bae-Jump VL, et al. Genomic profiling of lymph node metastases in endometrial cancer and association with volume of metastasis. *Gynecologic Oncology*. 2018;149(3):623.
100. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(2):413.
101. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concini N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC cancer*. 2009;9(1):460.
102. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep® Pap Test™. *Diagnostic cytopathology*. 2000;23(4):260-5.
103. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta cytologica*. 2001;45(4):555-60.
104. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):998.
105. Sanjuan A, Escaramis G, Ayuso J, Román SM, Torne A, Ordi J, et al. Role of magnetic resonance imaging and cause of pitfalls in detecting myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;278(6):535-9.
106. Punwani S. Contrast enhanced MR imaging of female pelvic cancers: established methods and emerging applications. *European journal of radiology*. 2011;78(1):2-11.
107. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiologic Clinics*. 2007;45(1):167-82.
108. Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Journal of ultrasound in medicine*. 2000;19(9):639-43.
109. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2001;11(6):430-7.
110. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;93(1):9-13.
111. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(4):718-25.

112. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(4):375-80.
113. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Molero-Ramirez H, Tan H-L, Bandla HP. Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(4):1122-6.
114. Celik A, Balin M, Kobat MA, Erdem K, Baydas A, Bulut M, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovascular therapeutics*. 2013;31(3):174-8.
115. Nergiz S, Altinkaya SO, Kurt Omurlu I, Yuksel H, Kucuk M, Demircan Sezer S. Circulating adropin levels in patients with endometrium cancer. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015;31(9):730-5.
116. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell metabolism*. 2008;8(6):468-81.
117. Ganesh-Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(7):1394-402.
118. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotechnic & Histochemistry*. 2014;89(2):104-10.
119. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O'keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3783-91.
120. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(5):751-8.
121. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Investigative Medicine*. 2013;61(8):1161-4.
122. Vermeltfoort I, Raijmakers P, Riphagen I, Odekerken D, Kuijper A, Zwijnenburg A, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clinical research in cardiology*. 2010;99(8):475-81.
123. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Internal medicine*. 2011;50(15):1523-7.
124. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;380(1-2):73-81.
125. Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocrine regulations*. 2003;37(3):188-94.
126. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

127. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;105(2):109-.
128. Azuma T, Sato Y, Ohno T, Azuma M, Kume H. Serum soluble B7-H4 is a prognostic marker for patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *PloS one*. 2018;13(7):e0199719.
129. Inal ZO, Erdem S, Gederet Y, Duran C, Kucukaydin Z, Kurku H, et al. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on BMI in PCOS. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(2):135-41.
130. Tuna BG, Atalay PB, Altunbek M, Kalkan BM, Dogan S. Effects of Chronic and Intermittent Calorie Restriction on Adropin Levels in Breast Cancer. *Nutr Cancer*. 2017;69(7):1003-10.
131. Gundogdu G, Gundogdu K. A novel biomarker in patients with knee osteoarthritis: adropin. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2179-86.
132. Zhao LP, You T, Chan SP, Chen JC, Xu WT. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;11(3):1065-70.
133. Duncan M, Seagroatt V, Goldacre M. Cancer of the body of the uterus: trends in mortality and incidence in England, 1985–2008. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(3):333-9.
134. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer epidemiology*. 2013;37(4):374-7.
135. Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, Bienertova-Vasku J, Dostalova Z, Chovanec J, et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma*. 2011;58(2):124-8.
136. Smith HO, Stephens ND, Qualls CR, Fligelman T, Wang T, Lin C-Y, et al. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Molecular oncology*. 2013;7(1):41-54.
137. Bray F, dos Santos Silva I, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(5):1132-42.
138. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
139. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):386-95.
140. Reitman ML. FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab*. 2007;5(6):405-7.
141. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9353):226-8.
142. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
143. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science (New York, NY)*. 1995;269(5223):540-3.

144. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
145. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):s106-s8.
146. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saullé LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2006;97(7):968-9.
147. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7277):15-8.
148. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
149. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocrine journal*. 2018:EJ18-0060.
150. Bertolia ML, Pai JK, Cooke JP, Joosten MM, Mittleman MA, Rimm EB, et al. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):94-101.
151. St-Onge M-P, Shechter A, Shlisky J, Tam C, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014;22(4):1056-63.
152. Rodriguez-Trujillo A, Martinez-Serrano MJ, Martinez-Roman S, Marti C, Bunesch L, Nicolau C, et al. Preoperative Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer by 3D Ultrasound and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: A Comparative Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(6):1105-10.
153. Engelsens IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS*. 2009;117(10):693-707.

8 ÖZGEÇMİŞ

1-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Cihat Murat Alınca
Doğum yeri ve tarihi : Üsküdar , 18/11/1989
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu : cihatmurat@gmail.com , 0506 552 54 90

2-Eğitimi

2007-2013 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
2003-2007 İstanbul Üsküdar Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi
1995-2003 İstanbul Pendik Orhan Sinan Hamzaoğlu İlköğretim Okulu

3-Mesleki Deneyimi

2014 Ağustos - 2018 Ekim S.B.Ü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Asistan Hekim
2013 Ekim - 2013 Kasım T.C.Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kliniği Pratisyen Hekim

4 -Katıldığı Bilimsel Etkinlikler

1. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği 10.Ulusal Kongresi, 27-30 Ekim 2016, İstanbul.
2. 5. Acıbadem Kadın Doğum Günleri, 7-9 Nisan 2017, İstanbul.
3. 1st Congress of Society of Pelvic Pain and Endometriosis, 4-6 Mayıs 2017, İstanbul.
4. 26th Annual Congress of European Society for Gynaecological Endoscopy, 18-21 Ekim 2017 Antalya.
5. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Doğum Günleri, 10-11 Kasım 2017, İstanbul.
6. 10.Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Asistan Okulu, 22-24 Aralık 2017, Konya.

7. İstanbul Medeniyet Üniversitesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Günleri, 11 Şubat 2018, İstanbul.
8. 6. Acıbadem Kadın Doğum Günleri, 6-8 Nisan 2018, İstanbul.
9. 16.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 9-13 Mayıs 2018, Antalya.

5-Katıldığı Kurslar, Sertifikalar ve Ödüller

1. 10.Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği Asistan Okulu 1.lık Ödülü, 22-24 Aralık 2017, Konya.
2. Jinekolojik Endoskopi Derneği, Jinekolojik Laparoskopik Cerrahi Kursu Katılım Sertifikası, 13 Mart 2016, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi , İstanbul.
3. 26th Annual Congress of European Society for Gynaecological Endoscopy, Hysterectomy Pre-Congress Course Certificate, 18 Ekim 2017 Antalya.
4. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 13-22 Kasım 2017, İstanbul
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası, 13-15 Aralık 2017, İstanbul.
6. 6. Acıbadem Kadın Doğum Günleri, İnfertil Hastanın Yönetimi Kursu Katılım Sertifikası, 6 Nisan 2018, İstanbul.
7. İstanbul Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadavra Üzerinde Uyglumalı Jinekolojik Kozmetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kursu Katılım Sertifikası

6-Sözel Bildiriler

1. Cihat Murat Alınca, Veysel Şal, Suat Karataş, Ayşe Ender Yumru S-069 Over Torsiyonu Nedeniyle Opere Edilen Hastalarda Ovaryan Maligniteler Göz Önünde Bulundurulmalı mı? ; Acil Opere Edilen Torsiyone Bir Borderline Over Tümörü Vakası. 16.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 9-13 Mayıs 2018, Antalya.

9 EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:1704
Konu: Onay yazısı

Tarih: 03/10/2017

Doç.Dr.Ayşe Ender YUMRU

“Endometrium kanserinde serum adropin düzeyleri, beden kitle indeksi ve tansiyon arteryel değerleri arasındaki ilişki” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı

