T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA PAN-İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Emirhan Şener

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA PAN-İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Emirhan Şener

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özhan Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecim boyunca katkı ve desteklerini esirgemeyen, zengin bilgi ve deneyimini her fırsatta bize aktarmaktan çekinmeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melike DOĞANAY'a,

Hem meslekî hem sosyal anlamda desteklerini bizden esirgemeyen bizimle sevinip bizimle üzülen, en büyük destekçimiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu ve bana her konuda destek olan, bu zorlu süreçte yolumu aydınlatan tez hocam Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR'e,

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan ve sonsuz sabır gösteren tüm hocalarıma ve uzmanlarımıza, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, bana destek olan asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşim Op. Dr. Şeyma ŞENER'e ve canım oğlum Mete ŞENER'e, tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli annem Sevgi ŞENER'e ve emekli öğretim görevlisi değerli babam Seydi Ahmet ŞENER'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ENDOMETRİUM KANSERİ 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Risk Faktörleri 3
2.1.2.1. Östrojen maruziyeti: 3
2.1.2.2. Yaş: 3
2.1.2.3. Aile öyküsü ve genetik: 3
2.1.2.4. Polikistik over sendromu (PCOS): 4
2.1.2.5. Hormon salgılayan tümörler: 4
2.1.2.6. Erken menarş, geç menopoz: 5
2.1.2.7. Obezite: 5
2.1.2.8. Parite: 6
2.1.2.9. Diyabet ve hipertansiyon: 6
2.1.2.10. Sigara: 6
2.1.2.11. Kombine oral kontraseptifler: 6
2.1.2.12. Diyet: 6
2.1.2.13. Tamoksifen kullanımı: 6
2.1.2.14. Endometrial hiperplaziler: 7
2.1.3. Tanı 7
2.1.3.1. Fizik ve jinekolojik muayene: 8
2.1.3.2. Pap smear testi: 8
2.1.3.3. Endometrial biyopsi: 8
2.1.3.4. Laboratuvar testleri: 8

2.1.3.5. Ultrasonografi: 8
2.1.4. Histopatoloji ve Patogenez 9
2.1.5. Sınıflandırma 9
2.1.5.1. Endometrioid adenokarsinom: 10
2.1.5.2. Musinöz karsinom: 10
2.1.5.3. Seröz karsinom: 10
2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom: 10
2.1.5.5. Skuamöz hücreli karsinom: 10
2.1.5.6. Andiferansiye karsinom: 10
2.1.5.7. Mikst karsinom: 11
2.1.5.8. Diğer: 11
2.1.6. Evreleme 11
2.1.7. Prognoz 13
2.1.8. Tedavi 13
2.1.8.1. Cerrahi tedavi: 13
2.1.8.2. Sentinel lenf nodu örneklemesi: 13
2.1.8.3. Adjuvan tedavi: 14
2.2. KANSER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ 14
2.3. PAN-İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. ETİK KURUL ONAYI 18
3.2. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU 18
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 18
3.4. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ 19
3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 19
3.5.1. İstatistiksel Yöntem 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 36
7. KAYNAKLAR 39

8. EKLER 46
EK-1. TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME AKADEMİK KURUL ONAYI 46
EK-2. EĞİTİM PLANLAMA KURULU ONAYI 48
EK-3. ETİK KURUL ONAYI 49
9. ÖZGEÇMİŞ 51

KISALTMALAR

AUK : Anormal uterin kanama

BMI : Beden Kitle Endeksi

CA 125 : Cancer antigen 125

D&C : Dilatasyon ve küretaj

EAH : Eğitim ve Araştırma Hastanesi

FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Komitesi (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)

HE 4 : Human epididymis Protein 4

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- 1

MAX : Maksimum

MİN : Minimum

MLR : Monosit/lenfosit oranı

NLR : Nötrofil/lenfosit oranı

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PIV : Pan-İmmün İnflamasyon değeri

PLR : Platelet/lenfosit oranı

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO 2014 Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması 7
Tablo 2. Endometrial Kanserin Klasik Sınıflandırması; Klinik, Histopatolojik ve Genetik İlişkilendirme ile Birlikte 9
Tablo 3. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi..... 12
Tablo 4. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Moleküler Evrelemesi 12
Tablo 5. Endometrial Örnekleme Nedeni Oranları 22
Tablo 6. Kontrol Grubu ile Hasta Grubu Arasındaki Gravida, Parite, Yaş ve Menopoz Yaşı Karşılaştırılması 23
Tablo 7. Endometrial Biyopsi Sonucu 24
Tablo 8. FIGO 2023'e Göre Hastaların Kanser Evresi 25
Tablo 9. Hastaların Histolojik Tip Sayı ve Yüzdelik Dağılımı..... 26
Tablo 10. Endometrial Kanser Prognostik Faktörlerin PIV Değeri ile Korelasyonu 26
Tablo 11. İnflamatuar Parametrelerin Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması 27
Tablo 12. Hastaların Tümör Boyutu Sayı ve Oranları 27
Tablo 13. Tümör Boyutu PIV Değeri Karşılaştırılması, Histolojik Grade PIV Değeri Karşılaştırılması 28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Obezite ve Endometrium Kanseri İlişkisi 5
Şekil 2. PIV Cut-Off Değerinin Kanser Varlığını Ayırt Etmedeki Rolünü Gösteren Roc Eğrisi Analiz Grafiği 29

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri uterusun iç tabakası olan endometrium tabakasından kaynaklanan kanserdir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir(1). Genellikle postmenopozal kadınları etkilemektedir. 45 yaş altında görülme sıklığı düşüktür(2). Histopatolojik olarak subtiplere ayrılmıştır. En sık görülen tip adenokarsinom olan endometrioid tip karsinomdur. Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Ayrıca; tümörün histolojik tipi ve histolojik grade'i, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler alan invazyonu ve hastanın yaşı prognozu etkileyen faktörlerdir.

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV) ise Nötrofil x Monosit x Platelet / Lenfosit oranıyla hesaplanmaktadır. PIV bir inflamatuar belirteç olarak düşünülmelidir. Literatürde yapılan son çalışmalara bakacak olursak kanser immün sistem ile etkileşim içerisindedir. Kanser hücrelerinden salgılanan çeşitli sitokinler ve kemokinler vücutta sistemik inflamatuar yanıtlara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda kanser evresi arttıkça sistemik inflamatuar yanıtın derecesi de artmaktadır. PIV ile yapılan çalışmalarda çeşitli kanserler ile arasındaki ilişki çalışılmıştır. Endometrium kanseri ile PIV arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada endometrial kanserli hastalar ile PIV değeri arasındaki ilişki ve hastalığın prognozu arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine, 01.01.2017-01.03.2023 tarihleri arasında başvurmuş olan ve anormal uterin kanama şikayeti nedeniyle endometrial örneklemesi yapılan hastalar taranmıştır. Patoloji sonucu endometrial kanser olan grup hasta grubunu, patoloji sonucu benign sonuçlanan hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur. Toplanan hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Hasta grubunun yapılan ameliyat sonrası final patoloji sonuçları değerlendirilerek FİGO 2023 evrelemesine göre kanser evreleri belirlenmiştir. Bütün hastaların PIV değerleri hesaplanarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Bulgular: Analiz sonucunda, endometrial kanser ile PIV arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PIV değeri kontrol grubuna göre kanser hastalarında daha yüksektir. Ayrıca çalışmamızda endometrial kanser prognozu ile PIV değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hastalığın prognozu arttıkça PIV değeri de artmaktadır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ROC analizi yapılarak cut-off değeri hesaplanmıştır.

Sonuç: PIV değeri hesaplanması kolay ve maliyet etkin bir belirteçtir. PIV değeri, endometrial örnekleme yapılmadan önce alınan rutin tam kan sayımı ile hesaplanabilecek ve hastalığın prognozunu ön görmede fayda sağlayacak efektif bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pan-immün inflamasyon değeri, prognostik faktör, endometrial kanser, postmenopozal kanama, anormal uterin kanama, sistemik inflamatuar yanıt, cut-off değeri

ABSTRACT

Aim: Endometrial cancer is arising from the endometrium, the inner layer of the uterus. It is the most common gynecological malignancy in developed countries[1]. It usually affects post-menopausal women. Its incidence is low under the age of 45[2]. It is divided into subtypes histopathologically. The most common type is endometrioid type carcinoma, which is adenocarcinoma. Endometrioid type cancer originates from endometrial glandular tissue[1]. The stage of the disease is the most important prognostic factor. Moreover; Histological type and histological grade of the tumor, depth of myometrial invasion, lymph node metastasis, lymphovascular space invasion and age of the patient are factors that affect prognosis.

Pan-immune inflammation value (PIV) is calculated by the ratio of Neutrophil x Monocyte x Platelet / Lymphocyte. PIV should be considered an inflammatory marker. If we look at the latest studies in the literature, cancer interacts with the immune system. Various cytokines and chemokines secreted from cancer cells cause systemic inflammatory responses in the body. Studies show that as the stage of cancer increases, the degree of systemic inflammatory response also increases. In studies conducted with PIV, its relationship with various cancers has been studied. Studies examining the relationship between endometrial cancer and PIV are insufficient. In our study, the relationship between endometrial cancer patients and PIV value and the prognosis of the disease was studied.

Material and Method: In our study, patients who applied to SBU Gülhane Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic between 01.01.2017 and 01.03.2023 and who underwent endometrial sampling due to complaints of abnormal uterine bleeding were screened. The group with endometrial cancer as a result of pathology constituted the patient group, and the patients with benign pathology as a result constituted the control group. Demographic and clinical characteristics of the collected patients were evaluated. The final postoperative pathology results of the patient group were evaluated and the cancer stages were studied according to FIGO 2023 staging. Statistical analysis was performed by calculating the PIV value of all patients.

Results: As a result of our study, a significant relationship was calculated between endometrial cancer patients and PIV. PIV value is higher in cancer patients than in the control group. Additionally, in our study, a significant relationship was found between endometrial cancer prognosis and PIV value. As the prognosis of the disease increases, the PIV value also increases. The cut-off value was calculated by performing ROC analysis between the control group and the patient group.

Conclusion: PIV value is an easy to calculate and cost effective indicator. PIV value can be calculated by routine complete blood count taken before endometrial sampling and can be used as an effective method to predict the prognosis of the disease.

Keywords: Pan-immune inflammation value, prognostic factor, endometrial cancer, postmenopausal bleeding, abnormal uterine bleeding, systemic inflammatory response, cut-off value

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri tüm kanserler içinde en sık beşinci ve jinekolojik kanserler içinde ise en sık görülen malignite olup, major morbidite ve mortalite sebebi olması yönüyle kadın hayatında oldukça önemli bir yere sahiptir. En önemli risk faktörleri arasında, obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite ile ilişkili olarak karşılanmamış östrojene fazla miktarda maruziyet, diyabet, ileri yaş (> 55 yaş) ve tamoksifen kullanımı yer almaktadır.

Anormal uterin kanama ve postmenopozal kanama endometrium kanserli hastaların en sık hastaneye başvuru nedenidir. Vakaların çoğu, anormal uterin kanamaya bağlı olarak erken tanı almaktadır. Ancak, ileri evre hastalıkta, belirtiler over kanserindeki gibi, abdominal gerginlik, pelvik ya da abdominal ağrı şeklinde olabilmektedir. Endometrium kanserinin kesin tanısı endometrial biyopsi, küretaj ya da histerektomiden elde edilen dokunun histopatolojik incelemesi ile konur. Uygun olan tüm hastalarda mutlaka cerrahi evreleme yapılmalıdır. Klinik evreleme ancak hastanın medikal durumu cerrahi evrelemeye müsaade etmiyorsa uygulanabilir.

Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Ayrıca; tümörün histolojik tipi ve histolojik grade'i, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve hastanın yaşı prognozu etkileyen faktörlerdir. Endometrium kanserinde ana tedavi yöntemi histerektomi, bilateral salpingoooferektomi, peritoneal sitoloji ve cerrahi evrelemedir. Hastalığın evresine göre cerrahi tedaviye adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapi eklenir.

Pan-immün inflamasyon değeri: Nötrofil x Monosit x Platelet / Lenfosit oranıyla hesaplanmaktadır. İnflamasyon ve immünoloji kanser progresyonu ve metastazında önemli rol oynamaktadır. Tümör büyümesi ve progresyonu tümör hücreleri ve konakçı bağışıklık sistemi arasında etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. İnflamasyon ve koagulasyondan oluşan immün sistem cevabı kanserin progresyonu ve kontrolünde önemli rol oynamaktadır.

Bu çalışmada endometrial örnekleme yapılan hastalardan endometrium kanseri tanısı alan hastaların pan-immün inflamasyon değerleri hesaplanarak, hastalığın evresine göre pan-immün inflamasyon değeri arasındaki ilişkinin araştırılması ve ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİUM KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Kanser dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser türü olup, dünya çapında kadınlarda kanser vakalarının yaklaşık %5'ini ve kansere bağlı ölümlerin %2'sinden fazlasını oluşturmaktadır(3). Endometrium kanseri daha çok postmenopozal kadınlarda görülen östrojene bağımlı bir tümördür(4).

2.1.2. Risk Faktörleri

2.1.2.1. Östrojen maruziyeti: Progesteron tarafından karşılanmayan östrojene maruziyet endometrium kanseri etiyolojisinde önemli bir faktördür. Endometrium kanseri genellikle endojen veya eksojen östrojen maruziyeti ile ilişkilidir(5).

Yağ dokusunda hem stromal hücrelerde hem de adipositlerde aromataz aktivitesi mevcuttur. Aromataz sayesinde androjenler yağ dokusu tarafından östrojene dönüştürülür. Böylece artan endojen östrojen salınımı endometrial dokuda proliferasyonu sağlar(6).

Karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda doz ve süre bağımlı olarak endometrial hiperplazi ve endometrial kanser gelişme riski artmıştır(7).

2.1.2.2. Yaş: Endometrium kanseri genelde 40 yaş üzerindeki, postmenopozal dönemde olan kadınlarda görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 55-64 arasındadır. Hastaların %80'i postmenopozal dönemde tanı almaktadır. 45 yaştan sonra insidans giderek artmaktadır. Premenopozal dönemde tanı alan genç hastaların etiyolojisinde daha çok karşılanmamış yüksek dozda östrojene maruziyet suçlanmaktadır(8-10).

2.1.2.3. Aile öyküsü ve genetik: Çalışmalar aile öyküsü olan bireylerin tanı yaşının olmayanlara göre daha küçük olduğunu göstermektedir(11).

Endometrium kanserli hastaların %5'inde Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser sendromunun (HNPCC/Lynch sendromu) mevcut olduğu tespit edilmiştir. HNPCC otozomal dominant bir hastalıktır. HNPCC' de MLH1, MSH 2, MSH6 ve PMS2 genlerinde bulunan mikrosatellit instabilite DNA tamirinin hatalı olmasına yol açar. Bu genetik mutasyonu taşıyan hastalarda 50 yaşından daha önce endometrial kanser görülme insidansı artmıştır, hayatları boyunca %22-50 oranda endometrial kansere yakalanma ihtimalleri mevcuttur. Bu hasta grubunda henüz kanser oluşmadan profilaktik histerektomi ve/veya bilateral salpingooferektomi bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda hayatları boyunca endometrium kanseri gelişme riski %20-60' tır. Çeşitli dernekler bu hastalarda; 35 yaştan itibaren rutin endometrial biyopsi alınarak endometrium kanser taraması yapılmasını önermektedirler(12, 13).

Cowden sendromu; PTEN gen mutasyonu ile ilişkilendirilen otozomal dominant bir sendromdur. Cowden sendromu 200000 kişiden 1'ini etkiler ve yaşam boyu meme, tiroid, renal, endometrium, kolon ve melanom kanserleri riskinde artışa neden olur. Endometrial kanser, Cowden sendromlu hastaların %21-28'inde görülür(14).

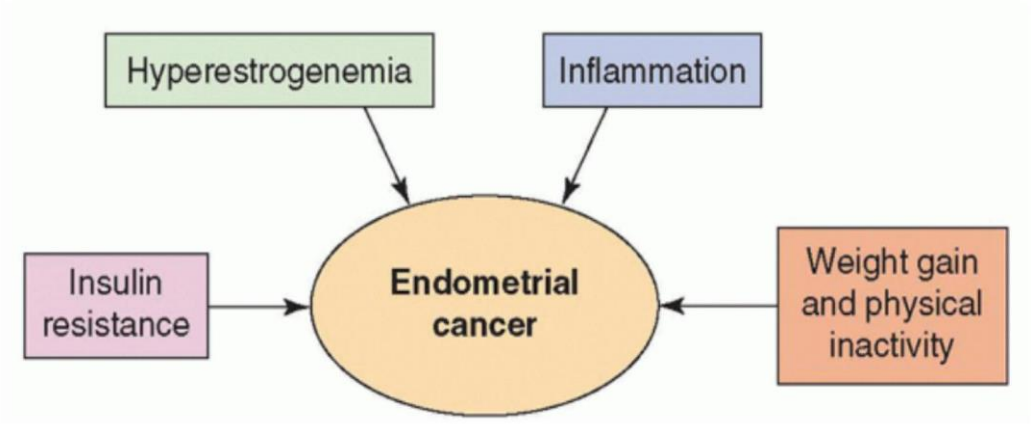
2.1.2.4. Polikistik over sendromu (PCOS): European Society for Human Reproduction and Embryology ve American Society for Reproductive Medicine derneklerinin düzenlediği Rotterdam kriterlerine göre 3 kriterden en az 2'sinin olması ile PCOS tanısı koyulmaktadır. Bu kriterler; anovulasyon, klinik veya biyokimyasal androjen yüksekliği ve polikistik over morfolojisidir. PCOS'lu hastalarda uzamış anovulasyon ile karakterize karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial karsinom riskini arttırır(15).

2.1.2.5. Hormon salgılayan tümörler: Overden kaynaklı Seks kord-stromal tümörler; Tekoma ve Granüloza hücreli tümördür. Bu tümörler östrojen üretir(16). Seks kord-stromal tümöre sahip hastalar uzun süre östrojen maruziyetinde kaldıkları için endometrial hiperplazi veya endometrial karsinomun neden olduğu AUK ile başvurabilirler(17).

2.1.2.6. Erken menarş, geç menopoz: Hem erken menarş hem de geç menopozun meme ve endometrial kanser riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (18). Karşılanmamış östrojen hipotezine bakılarak endometrial doku tekrarlayan proliferasyon döngülerine maruz kalmaktadır. Erken menarş ve geç menopozda artan maruziyet endometrial kanser riskini arttırmaktadır(19).

2.1.2.7. Obezite: Obezitenin en yakın ilişkili olduğu kanser endometrium kanseridir. Amerika'da yapılan bir çalışmada endometrium kanseri olan hastaların %57'sinin fazla kilolu ve obez olduğu tespit edilmiştir. Endometrium kanseri ve obezite arasında doz-yanıt ilişkisi mevcuttur. Beden kitle endeksi (BMI) arttıkça endometrium kanseri insidansı artmaktadır.

Visseral yağ dokusu kompleks bir endokrin organ gibi çalışır. Yağ dokusu arttıkça yağ dokudaki aromataz aktivitesi artar. Aromataz, androjenleri östrojene dönüştürür ve hiperöstrojenizme yol açar. Östrojen endometrium dokusu üzerinde hem mitojen hem mutajen olarak çalışır. Yağ dokudaki proinflamatuar adipokinler nedeniyle kronik bir inflamasyon mevcuttur ve bu durum hiperinsülinemiye; dolayısıyla İnsülin benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyinde yüksekliğe, insülin direncine ve hiperglisemiye neden olur. Tüm bu faktörler endometrium kanserine neden olan sinyal yolaklarında hiperaktiviteye yol açar (Şekil 1) (20, 21).



Şekil 1. Obezite ve Endometrium Kanseri İlişkisi(21).

2.1.2.8. Parite: Gebelik esnasında hormon düzeylerinde ve dengesinde büyük değişiklikler meydana gelir. Progesteron düzeyi gebe olmayan bir kadına göre gebelerde çok daha yüksektir. Gebelikte baskın olan hormon östrojenden progesterona kayar. Bu nedenle paritesi olan kadınların, östrojen seviyelerinin azalması nedeniyle, nullipar kadınlara kıyasla endometrium kanserine yakalanma riski daha düşüktür. Artan parite, endometrium kanseri gelişimi üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir(22).

2.1.2.9. Diyabet ve hipertansiyon: Diabetes Mellitus muhtemelen obezite ile eşlik etmesi nedeniyle endometrial kanser risk faktörüdür(23). Obezite, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemiyi içeren metabolik sendrom endometrial kanser riskini arttırır (24). Özellikle obez olan ve hipertansiyonu olan hastalarda endometrial kanser riski artmıştır(25).

2.1.2.10. Sigara: Sigara içmenin, kilo kaybı ve daha erken menopoz yaşı yoluyla antiöstrojenik etki gösterdiği öne sürülmüştür. Östrojenin endometrium kanserindeki rolünden dolayı dolaşımda düşen östrojen düzeyi aracılığı ile endometrium kanser riskini azalttığı düşünülmektedir (26).

2.1.2.11. Kombine oral kontraseptifler: İçerdiği östrojene rağmen yapılan epidemiyolojik çalışmalarda endometrium kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu koruyucu etkisini içeriğinde bulunan progestinler ile sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, koruyucu etkisinin kullanımı bırakıldıktan sonra da devam ettiği ve koruyucu etkisinin içerikten bağımsız olarak kullanım süresiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir(4).

2.1.2.12. Diyet: Yapılan çalışmalarda Akdeniz tipi beslenmenin endometrium kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Daha fazla sebze ve meyve, doymamış yağ asidi tüketiminin ve daha düşük düzeyde et, doymuş yağ asidi ve alkol tüketiminin azalmış endometrial kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(26, 27).

2.1.2.13. Tamoksifen kullanımı: Tamoksifen, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan bir adjuvan endokrin terapidir(28). Tamoksifen meme dokusu üzerinde antiöstrojenik etkiye sahiptir ancak endometriumda zayıf östrojenik

etkisi vardır. Tamoksifen kullanan bir hastada anormal uterin kanama olması halinde endometrium kanseri açısından ileri değerlendirme yapılması gerekmektedir(29).

2.1.2.14. Endometrial hiperplaziler: Endometrial hiperplazi, endometrial gland/stroma oranının gland lehine yükselmesi ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi karşılanmamış östrojen maruziyeti nedeniyle gelişmektedir. Endometrium kanseri için öncü lezyon niteliği taşımaktadır. Endometrial örneklem yapılarak tanı konulmaktadır(30).

İleri yaş(50-54), nulliparite, infertilite, erken menarş, geç menopoz, tamoksifen kullanımı, obezite, PCOS, diyabet, LYNCH sendromu, anovulasyon endometrial hiperplazi için risk faktörleridir.

Hastalar sıklıkla AUK şikayeti ile başvururlar. Ara kanama ve postmenopozal kanama şikayeti de olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün 2014 yılında yeniden düzenlediği sınıflandırmaya göre endometrial hiperplazi 2 grup altında 4 çeşide ayrılmıştır. Bunlar; basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi, basit atipili hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi'dir (Tablo 1)(31).

Tablo 1. WHO 2014 Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

		Endometrial karsinom ile birliktelik	**Endometrial karsinom rölatif riski**
Atipisiz Hiperplazi	Basit Hiperplazi	<1%	1.01-1.03
	Kompleks Hiperplazi		
Atipili Hiperplazi	Basit Hiperplazi	>60%	14-45
	Kompleks Hiperplazi		

2.1.3. Tanı

Günümüzde endometrium kanseri için henüz bir tarama testi mevcut değildir. Bu nedenle tanısı semptomlara dayanmaktadır. Hastaların %90'ı anormal uterin kanama (AUK) ile hastaneye başvurmaktadır. Ancak AUK spesifik olmayan bir semptomdur ve AUK olan kadınların %10-15'inde endometrium kanseri mevcuttur.

Endometrium kanseri tanısı koymak için öncelikle ayrıntılı öykü alınmalı, fizik muayene ve jinekolojik muayene yapılmalı, transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile değerlendirme yapılmalı ve endometrial biyopsi alınarak patolojik değerlendirme yapılmalıdır(32).

2.1.3.1. Fizik ve jinekolojik muayene: Endometrial kanserli hastalarda genellikle fizik muayene doğaldır. Fakat ilerlemiş evre hastalarda uterus büyüyebilmektedir ve/veya pelvik yan duvarlara sabitlenebilmektedir(33).

2.1.3.2. Pap smear testi: Endometrial kanserli hastaların çoğunluğunda Pap Smear testi normal sitolojik bulgular verebilir. Fakat özellikle ileri evre hastalarda atipik glandüler hücreler veya adenokarsinom ile uyumlu sitolojik bulgular olabilir(34).

2.1.3.3. Endometrial biyopsi: Endometrial biyopsi; AUK, endometrium duvar kalınlığı ve düzensizliği durumlarında tanı koymak için kullanılan jinekolojik bir girişimsel işlemdir. Endometrial biyopsi; dilatasyon ve küretaj (D&C), Pipelle® ve histeroskopi kullanılarak yapılabilmektedir(35).

2.1.3.4. Laboratuvar testleri: AUK şikayeti olan hastalarda hemogram testinde anemik parametreler gözlenebilmektedir. Bunun dışında endometrium kanserinin spesifik bir tümör belirteci olmayıp; Cancer antigen 125 (CA 125) ve Human epididymis Protein 4 (HE 4)'ün histolojik grade, evre, lenf nodu metastazı, myometrial invazyon ve servikal tutulum ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (36).

2.1.3.5. Ultrasonografi: Ultrason ile görüntüleme teknikleri, özellikle Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) hastaların iyi tolere edebildiği bir tarama tekniğidir. Ultrason ile endometrium duvarında kalınlık, kavitede sıvı akümülasyonu, şüpheli polipoid görünüm ve diğer patolojiler tanımlanabilmektedir. Postmenopozal kanama ile gelen hastada endometrial duvar kalınlığı >4mm ise endometrial kanser olasılığı riski artmaktadır(37).

2.1.4. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrium kanseri iki patogenik tipe ayrılmıştır. Tip 1 endometrial tümörler düşük dereceli olarak bilinir ve Östrojen Reseptörü (ER) pozitiftir. Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturur. Tip 2 endometrial tümörler ise yüksek derecelidir. ER negatif, kötü prognoza sahip tümörlerdir. Tip 2 endometrial tümörlerde P53 tümör supresör gen mutasyonu prevelansı yüksektir(6).

2.1.5. Sınıflandırma

Bokhman endometrial kanserleri klinik, metabolik ve endokrin özelliklerine göre iki tipe ayırmıştır. Tip 1 tümörler obez hastalardan görülen östrojen reseptörü pozitif endometrioid tipte olan ve hiperplazi zemininde gelişen tümörlerdir. Tip 1 tümörler düşük dereceli ve iyi prognozludur. Tip 2 tümörler ise östrojen bağımlı olmayan endometrial atrofik zeminde gelişen non-endometrioid tipteki tümörlerdir. Östrojen reseptörü negatif, yüksek dereceli ve kötü prognozludur. Tip1 ve Tip2 özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir(38).

Tablo 2. Endometrial Kanserin Klasik Sınıflandırması; Klinik, Histopatolojik ve Genetik İlişkilendirme ile Birlikte

	Tip 1	**Tip 2**
Sıklık	%60-70	%30-40
Menopoz başlangıcı	50 yaşından sonra	50 yaşından önce
Endometrial gelişim	Hiperplazi	Atrofi
Östrojen ilişkisi	Var	Yok
Obezite, diyabet ve hiperlipidemi ile ilişki	Var	Yok
Histolojik Grade	Düşük(grade 1-2)	Yüksek(grade 3)
Myometrial invazyon	Yüzeyel	Derin
Lenf nodu metastazı ve yayılım	Düşük risk	Yüksek risk
Prognoz	İyi	Kötü
Progesteron sensitivite	Yüksek	Düşük
5 yıllık survival	86%	59%
Histolojik tip	Endometrioid	Seröz
Östrojen ve progesteron reseptör	Pozitif	Negatif
Tanı anında evre	Erken (FIGO evre I-II)	Geç (FIGO evre III-IV)
Yaygın Genetik Değişiklikler		
PTEN mutasyonu	%52-78	%1-11
PIK3CA mutasyonu	%36-52	%24-42
PIK3R1 mutasyonu	%21-43	%0-12
KRAS mutasyonu	%15-43	%2-8
ARID1A mutasyonu	%25-48	%6-11
CTNNB1 mutasyonu	%23-24	%0-3
TP53 mutasyonu	%9-12	%60-91
PPP2R1A mutasyonu	%5-7	%15-43
HER2 amplifikasyonu	0	%27-44
Mikrosatellit instabilite	%28-40	0

2.1.5.1. Endometrioid adenokarsinom: Endometrial kanserler arasında en sık görülen (%85) histolojik tiptir. Genellikle endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Karşılanmamış östrojen ile ilişkilidir. Endometrial glandüler differansiyasyon sonucunda gland/stroma oranında artış ile karakterizedir. Çoğunluğu düşük dereceli ve iyi differansiye tümörlerdir. İyi prognozludur(39).

2.1.5.2. Musinöz karsinom: Musinöz karsinom nadir görülen (%5) endometrial karsinom türüdür. Postmenopozal hastalarda sık görülür(40). Genellikle düşük dereceli tümörlerdir. Östrojen reseptörü pozitif izlenmektedir. Tamoksifen kullanan hastalarda görülmektedir(41).

2.1.5.3. Seröz karsinom: En yaygın ikinci endometrial kanser olmasına rağmen oldukça nadir (%5-10) görülür. Agresif seyirli tip 2 tümördür. Atrofik endometrium zemininde ve polip zemininde ortaya çıkar.

Tümörde belirgin atipi ve papiller yapılar mevcuttur. Hastaların %30-40'ında psammom cisimleri görülür. Genellikle endometrioid gibi diğer histolojik tipler ile birlikte bulunurlar. Yüksek dereceli kötü prognozlu tümördür(42).

2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom: Berrak hücreli karsinom nadir görülen (%1-6) bir endometrial karsinomdur(43). Histolojik olarak papiller, kistik, solid veya tübüler yapıda olabilir. Tübüler ve kistik patern daha çok over kaynaklı tümörlerde, papiller patern ise daha çok endometrial kaynaklı tümörlerde izlenir. Tümör hücreleri fazla sayıda atipik nükleus ve berrak eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve kötü prognoza sahiptir(44).

2.1.5.5. Skuamöz hücreli karsinom: Çok nadir görülen (%0.5) endometrial kanserdir. Postmenopozal kadınlarda izlenir. Hastalar genellikle evre III-IV hastalıkta tanı alırlar. Kötü prognozludur(44).

2.1.5.6. Andiferansiye karsinom: Diğer alt tiplerden birisine diferansiye olamayan tümör hücreleridir. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Kötü prognoza sahiptir(45).

2.1.5.7. Mikst karsinom: Bu tipteki kanserler en az iki alt tipin beraber görülmesiyle oluşur. İki tipten birisinin en az %10 oranında izlenmesi gerekmektedir. En sık izlenen çeşidi endometrioid karsinoma seröz veya müsinöz komponentin eşlik etmesidir. Agresif seyreden tümör komponenti içeren tiplerin klinik önemi vardır(46).

2.1.5.8. Diğer: Endometrial transizyonel hücreli tümör, büyük hücreli andifferansiye karsinom ve küçük hücreli andifferansiye karsinom çok nadir görülen kanserlerdir. Prognozları kötüdür (47, 48).

2.1.6. Evreleme

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Komitesi (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FIGO) 2023 yılında toplanarak endometrium kanser evrelemesinin son güncellemesini yayınlamıştır. Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelenmektedir. Ancak 2023 yılında yapılan güncelleme ile kanserin cerrahi olarak evrelenmesine ek olarak mutasyonun moleküler alt tipinin belirlenmesi ve evrelemeye eklenmesi de prognozun belirlenmesi ve tedavi kararının verilmesi için gerekmektedir. Moleküler alt tip endometrial biyopsi örneğinde de yapılabilmektedir ve histerektomi materyalinde tekrarlanması şart değildir (Tablo 3 ve 4)(49).

Tablo 3. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi

Evre 1: Uterin korpus ya da overde sınırlı hastalık	Evre 1A: Endometriuma sınırlı hastalık ya da agresif olmayan histolojik tiplerde lenfovaskuler alan invazyonu (LVSI) olmayan veya fokal olan olgularda myometrial invazyonu %50'den az olan ya da iyi prognozlu hastalık	Evre 1A1:Agresif olmayan histolojik tip,endometrial polip veya endometrium ile sınırlı	
		Evre 1A2:Agresif olmayan histolojik tip myometriumun %50 den azına invaze ve lenfovasküler alan invazyonu yok	
		Evre 1A3:düşük derece endometrial karsinom uterus ve over ile sınırlı	
	Evre 1B:Agresif olmayan histolojik tip myometriumun %50 den fazlasına invaze tümör, lenfovasküler alan invazyonu yok veya fokal invazyon mevcut		
	Evre 1C:Agresif histolojik tip, polip veya endometrium ile sınırlı		
Evre 2: Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stromal invazyon ya da aşikar lenfovasküler alan invazyonu ya da myometrial invazyonu olan agresif tümörler	Evre 2A:Agresif olmayan histolojik tip servikal stromal tutulumu		
	Evre 2B:Agresif olmayan histolojik tip aşikar (substantial) lenfovasküler alan invazyonu		
	Evre 2C:Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler		
Evre 3:Lokal ve/veya rejyonel tümör yayılımı	Evre 3A:Uterin seroza adneks ya da her ikisinin tutulumu	Evre 3A1:Over ya da fallop tüp yayılımı (Evre 1A3 dışındakiler)	
		Evre 3A2:Uterin subserozal tutulum ya da uterin seroza aşımı	
	Evre 3B:Metastatik veya direkt yayılım ile vajen ve/veya parametrium ya da pelvik periton tutulumu	Evre 3B1:Vajen ve/veya parametrium direkt yayılım ya da metastaz	
		Evre 3B2:Pelvik periton tutulumu	
	Evre 3C:Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı	Evre 3C1:Pelvik lenf nodu metastazı	Evre 3C1i:Mikrometastaz
			Evre 3C1ii:Makrometastaz
		Evre 3C2:Paraaortik lenf nodu metastazı ± pelvik lenf nodu metastazı	Evre 3C2i:Mikrometastaz
			Evre 3C2ii:Makrometastaz
Evre 4:Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz	Evre 4A:Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası tutulumu		
	Evre 4B:Abdominal peritoneal metastaz		
	Evre 4C:Uzak metastaz,inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer,vs		

Tablo 4. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Moleküler Evrelemesi

1. İyi Prognoz: patojenik POLE mutasyonu (POLEmut)
2. Orta (intermediate) prognoz: mismatch repair deficiency (MMRd)/microsatellit instabilite ve no specific molecular profile (NSMP)
3. Kötü prognoz: p53 anormalliği (p53abn)
I-FIGO Evre I ve II: Cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda, moleküler sınıflama evreye alt karakter olarak "m" harfi eklenerek yazılmalıdır.
II-FIGO Evre III: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz, ancak p53 anormalliği, Evre IIIm-p53abn şeklinde belirtilir.
III-FIGO Evre IV: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz.

2.1.7. Prognoz

Endometrium kanserinde erken tanı yani erken evre en önemli prognostik faktördür. Endometrium kanserinin en önemli prognostik faktörleri arasında ise tümörün grade'i, histolojik subtipi, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, tümör boyutu, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) ve lenf nodu metastazı bulunmaktadır(32).

2.1.8. Tedavi

Endometrial kanserli hastaların temel tedavisi cerrahidir. Endometrial kanserli hastalar lenf nodu örneklemesi olsun veya olmasın histerektomi ve bilateral salpingooferektomiden oluşan ameliyat ile tedavi edilirler(50). Opere olamayacak komorbiditeli olan hastalar Radyoterapi (RT) veya Kemoterapi (KT) ile tedavi edilir. Premenopozal ve gebelik isteyen hastalarda erken evre kanser tanısı varsa hormonal tedavi denenebilir(51).

2.1.8.1. Cerrahi tedavi: Endometrial kanser cerrahi olarak evrelenmektedir ve evrelenmesi gereklidir. Total histerektomi bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklemesi primer cerrahi yöntemdir. Operasyon sırasında ekstrauterin hastalık dışlanmalıdır. Kötü prognozlu histolojik tiplerde (seröz, berrak hücreli veya karsinosarkom) omentum örneklemesi yapılmalıdır. Geleneksel olarak cerrahi evreleme için vertikal orta hat insizyon ile batına girilirdi. Fakat ilerleyen teknoloji sayesinde lenf nodu ve omentum örneklemesi laparoskopik ve robotik yöntemler ile de yapılabilmektedir. Günümüzde minimal invaziv cerrahi yöntemleri önem kazanmıştır. İleri evre hastalarda laparotomi düşünülmelidir **(51).**

2.1.8.2. Sentinel lenf nodu örneklemesi: Endometrial kanser cerrahi evrelemesinde süregelen yöntem lenf nodu diseksiyonudur. Fakat son on yıl içerisinde sentinel lenf nodu örneklemesi ortaya çıkmıştır. Sentinel lenf nodu örneklemesi sayesinde lenf düğümünün kapsamlı değerlendirilmesi ve erken evre hastalıkta lenf nodu metastazı saptanma imkânı ortaya çıkmıştır. Yapılan retrospektif ve prospektif

çalışmalarda sentinel lenf nodu örneklemesinin lenf nodu disseksiyonuna üstün olduğu gösterilmiştir(52).

2.1.8.3. Adjuvan tedavi: Adjuvan tedavi planlamasına endometrial kanser rekürrens riskine göre karar verilir. Tedavi planlamasında cerrahi evreleme, tümörün histolojik tipi ve potansiyel advers etkiler düşünülmelidir. Düşük dereceli tümörler ve düşük evrede rekürrens riski azdır. Fakat orta ve yüksek riskli hastalıkta rekürrens riski artmıştır. Genel literatürde tümör grade'i, histolojik tip, myometrial invazyon varlığı, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu ve servikal stromal tutulum değerlendirilerek adjuvan tedavi verilir. Tip II tümörlerde evreye bakılmaksızın yüksek dereceli oldukları için adjuvan tedavi önerilir(52).

2.2. KANSER VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

İnflamasyonun 4 temel belirtisi; rubor(kızarıklık), tumor(şişme), calor(ısı artışı) ve dolor(ağrı) ilk olarak milattan sonra 1. Yüzyılda Romalı Aulus Cornelius Celsus tarafından tanımlanmıştır(53). İnflamasyonun şiddetini immun sistem belirler. İmmün sistem ise iki ana gruba ayrılır; doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık(52). Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki ise 19. Yüzyılda ortaya konulmuştur. Kanser ilişkili inflamasyon tümör büyümesinde artış ve tedaviye yanıtın azalması ile ilişkili bulunmuştur. Kötü prognoz ile inflamasyon arasında pozitif yönlü bir ilişki mevcuttur(54).

Nötrofiller lökositlerin en baskın alt grubudur. Doğal bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır(55). Fagositoz mekanizması ile dokudaki yabancı mikroorganizmaları öldürürler. Çeşitli sitokinler salgılarlar. Bunlar; tumor nekrozis faktör, interlökin-1ve interferonlardır. Nötrofillerin antibakteriyel ve antifungal özellikleri iyi bilinse de, nötrofil ve nötrofil myeloid öncülleri kanser biyolojisinde önemli rol oynamaktadır(56). Nötrofil ile kanser arasındaki ilişki bilinse de mekanizması net değildir. İleri evre melanom tanılı hastaların tam kan sayımlarında nötrofili saptanmıştır(57). Bronkoalveolar karsinom, metastatik melanom ve renal karsinom hastalarında yapılan çalışmalarda nötrofili kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir(58). Nötrofil/lenfosit oranı kolorektal kanser ve büyük hücreli

akciğer kanserinde prognostik faktörler ile ilişkilendirilmiştir(59, 60). Yapılan çalışmalarda glioma ve agresif pankreas kanseri tanılı hastalarda tümör dokusunda nötrofil infiltrasyonu izlenmiştir. Ve tümör derecesi ile orantılı saptanmıştır(61, 62).

Lenfositler kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan temel immun sistem hücreleridir. B lenfosit ve T lenfosit olmak üzere 2 çeşittir(63). T lenfositler de 2 çeşittir. Bunlar; sitotoksit T lenfosit ve helper T lenfosit. T helper hücresi sitokinler ve lokal mediatörler yardımıyla makrofaj, sitotoksit T lenfositler ve B lenfositleri uyarır. Uyarılmış B lenfositler ise antijene karşı antikor salgılayarak kazanılmış bağışıklığa katkı sağlamaktadır(64). Tümör hücreleri özellikle yüksek mutasyonlu ise antijenik neoepitoplar oluştururlar. Antijenik farklılaşmış proteinler sayesinde lenfositler tarafından tanınmaları kolaylaşır. Özellikle erken evre veya kanser öncesi lezyonlar antijen barındırmayabilir ve immun sistem tarafından tanınmayabilir(65). Bu bilgileri destekler nitelikte yapılan incelemelerde tümör dokusunda yaygın lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır(66).

Bir diğer inflamatuar gösterge ise artmış trombosit sayısıdır. Tümör hücrelerinin platelet ile etkileşimi metastatik yayılımın başarısını etkiler. Tümör hücreleri hematojen yolla yayılımda mikro ortam hazırlarken çeşitli sitokinler salgılayarak trombositleri aktive ederler. Trombositler tümör hücrelerini NK hücreleri ve makrofajlardan korur. Trombositlerden salınan kemokinler sayesinde ortama vasküler duvardaki myeloidlerin invazyonu başlar ve trombüs oluşur. Ardından trombositten salgılanan büyüme faktörü tümör hücresine mezenkimal doku benzeri bir fenotip kazandırarak ekstravazasyon yapması ve uzak doku metastazı yapmasına olanak tanır (67).

Monositler immatür olarak kemik iliğinde üretildikten sonra vasküler dolaşımla dokulara migrasyon yaparak olgunlaşır ve makrofajları oluşturur. Karaciğerde Kupffer hücresi, akciğerde alveolar makrofaj, kemik dokusunda osteoklast, beyin dokusunda dentritik hücre adını alır. Makrofajlar doku remodeling, inflamasyon ve immünsistem de etkindir. Tümör dokusu incelendiğinde makrofaj hücreleri izlenir. Bu makrofajlara tümör ilişkili makrofaj adı verilir. Tümör ilişkili makrofajların neredeyse tamamı vasküler dolaşımdan direkt dokuya migrasyon yapan

monositlerden oluşmaktadır(68). Makrofajların tümör destekleyici etkileri kompleks ve net anlaşılamamıştır. Fakat yapılan son çalışmalarda tümör dokusundaki hipoksi sonucuyla makrofajların tetiklenerek büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü salgılaması ardından mitojenik aktivitede artış ve anjiogenezisin tetiklenmesiyle tümör dokusunun büyümesi desteklenmektedir(68, 69). Tümör ilişkili makrofajlar yapılan son çalışmalarda çeşitli kanserlerde (meme kanseri, tiroid kanseri, prostat kanseri ve Hodgkin lenfoma) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(70).

2.3. PAN-İMMÜN İNFLAMASYON DEĞERİ

Sistemik inflamatuar yanıtın tümör progresyonu ve prognozu için önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu sistemik yanıtın tümör ilişkili inflamatuar marker'ları tanımlanmıştır. Bunlar; nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve sistemik inflamatuar indekstir(71).

Son yıllarda yeni bir inflamasyon marker'ı daha tanımlanmıştır. Pan immün inflamasyon değeri(PIV) tam kandan bakılan ve nötrofil x platelet x monosit/lenfosit oranıdır. Son yapılan meta analizlerde yüksek PIV değeri kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(72).

4000 hastadan oluşan bir meta analizde hem metastatik hem de metastatik olmayan; kolorektal karsinom, malign melanom, küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri hastalarında yüksek PIV değerinin kötü prognoz ile ilişkisi saptanmıştır(73).

Literatürde PIV değeri ile endometrial kanser arasında prognostik ilişkiyi belirtecek bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Her ne kadar inflamasyon kanserin önlenmesi için hayati öneme sahip olsa da, kontrolsüz inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler tarafından DNA hasarı ve artan genomik değişiklikler kanser gelişimi üzerinde ters etkiye sahip olabilir(74).

Çoğu hastada kanser ilişkili inflamasyon yaygındır. İnflamasyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapılan son çalışmalarda kanser ilişkili inflamasyonun derecesi postoperatif iyileşme ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin en yaygın indikatörlerden nötrofil, monosit ve platelet yüksekliği; postoperatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi(SBÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.06.2023 tarihli toplantısında alınan 2023/140 no'lu kararla etik açıdan uygun bulunmuş olup çalışma protokolümüz Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Toplanan veriler bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır ve hastaların kişisel verileri üçüncü şahıs ve kurumların erişimine açılmamıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı türde bir araştırmadır. 01.01.2017-01.03.2023 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 40 yaş üzerinde olup anormal uterin kanama ve postmenopozal kanama şikayeti ile endometrial örnekleme yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların endometrial örneklemeden en fazla 2 hafta öncesine kadar tam kan sayımı mevcuttur. Çalışmaya 112 kontrol, 110 çalışma grubu olmak üzere 222 hasta dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışma grubu:

1- SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde endometrial örnekleme yapılan ve patoloji sonucu endometrium kanseri olan hastalar

2- 40-80 yaş arası hastalar

3- İmmunsupresif tedavi almayan, kronik inflamatuar hastalığı olmayan, bilinen malignitesi olmayan, devamlı antienflamatuar kullanmayan, renal ve hepatik yetmezliği olmayan hastalar

4- SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde endometrial örneklemeden en fazla 2 hafta önce yapılan tam kan sayımı sonucu olan hastalar

Kontrol grubu:

1- SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde endometrial örnekleme yapılan ve patoloji sonucu endometrium kanseri olmayan hastalar

2- İmmunsupresif tedavi almayan, kronik inflamatuar hastalığı olmayan, bilinen malignitesi olmayan, devamlı antienflamatuar kullanmayan, renal ve hepatik yetmezliği olmayan 40-80 yaş arası hastalar

3.4. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

1- 40 yaş altındaki ve 80 yaşın üstündeki hastalar

2- İmmünsupresif tedavi alan hastalar

3- Kronik inflamatuar hastalığı olan hastalar

4- Bilinen başka bir malignite tanısı olan hastalar

5- Renal ve hepatik yetmezlik tanısı olan hastalar

6- Son 3 ay içerisinde kan transfüzyonu yapılan hastalar

7- Son 1 ay içerisinde sistemik enfeksiyöz hastalık nedeniyle antibiyoterapi tedavisi yapılan hastalar

8- Son 3 ay içerisinde cerrahi müdahale geçirmiş olan hastalar

9- Tam kan tahlili SBÜ Gülhane EAH dışında yapılmış olan hastalar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma kriterlerini karşılamış hastalardan patoloji sonucu endometrial kanser olan ve kanser cerrahisi SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirilmiş olan hastalar çalışma grubunu ve endometrium kanseri dışındaki patoloji sonuçları olan hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların verilerine hastanenin tıbbi veri kayıt sistemi (Fonet) üzerinden ulaşılmıştır. Veri toplama formu oluşturulmuştur.

Veri toplama formu ile toplanan veriler aşağıda belirtilmiştir;

- Yaş
- Menopoz yaşı
- Gravida
- Parite
- Kronik hastalık
- Endometrial örnekleme nedeni
- Kanser hastalarında operasyon sonrası final patoloji sonucu
- Histolojik tip
- Tümör grade'i
- Tümör boyutu
- Lenfovasküler invazyon durumu
- Metastaz
- Myometrial invazyon (%50 den az veya %50 den fazla)
- Kanser evresi (FIGO 2023 endometrial kanser evrelemesine göre düzenlenmiştir)
- Nötrofil, platelet, monosit, lenfosit sayısı

Hastaların tam kan sayımı üzerinden Pan-immün inflamasyon, NLR, PLR ve MLR değerleri hesaplanmış ve patoloji sistemi üzerinden cerrahi evreleme sonuçlarına ulaşılmıştır. Elde edilen verilerle istatistiksel analiz yapılmıştır.

3.5.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS 27.0 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yüzde ve frekans; sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum (min)-maksimum(max) değerler olarak ifade edilmiştir.

Sayısal değişkenler için önce Kolmogorov-Smirnov ile normallik testi yapılmıştır. Bu test sonucunda normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için iki bağımsız grup için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki Kare testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

2017-2023 yılı tarihleri arasında SBÜ Gülhane EAH'de endometrial örneklemesi yapılan 222 hasta retrospektif olarak incelendi. 222 hastanın 112 tanesi kontrol grubunu oluştururken, 110 tanesi endometrial kanser tanısı alan hasta grubunu oluşturmuştur.

Kontrol grubu ile hasta grubunun poliklinik başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda en sık endometrial örnekleme nedeni anormal uterin kanama şikayeti iken hasta grubunda postmenopozal kanama şikayetidir (Tablo 5).

Tablo 5. Endometrial Örnekleme Nedeni Oranları

Parametreler		**Hasta, n(%)**	**Kontrol, n(%)**	**P**
Endometrial Biyopsi Nedeni	**AUK**	28 (%25,5)	66 (%58,9)	**0,000**
	EEK	18 (%16,4)	24 (%21,4)	
	PMK	64 (%58,2)	22 (%19,6)	

.Ki Kare testi yapılmıştır.

Olguların yaş ortalaması endometrial kanser tanılı hastalarda 59,3 ±8,1 iken kontrol grubunda 49,7 ±6,6 olarak saptandı. Yaş ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptandı (P<0,001). Kanser olan hastaların yaşı daha yüksektir (Tablo 6).

İki grubun da kronik hastalıkları kayıt altına alınmıştır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi hastalıkları incelenerek Ki-kare testi yardımıyla yapılan istatistiksel incelemede Kronik hastalık ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Hasta grubunda hipertansiyon ve diyabetes mellitus daha fazla görülmüştür.

Hasta grubunun menopoz yaşı ortalaması 49,7±4,2 kontrol grubunun menopoz yaşı ortalaması 46,3±3,5 olarak hesaplanmıştır. Yapılan istatistiksel incelemede Menopoz yaşı ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek

derecede anlamlı bir fark saptanmıştır(P<0,001). Hasta grubunda menopoz yaşı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Hasta grubunun gravida ortalaması 3,2±2,1 kontrol grubunun gravida ortalaması 3,0±1,6 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun parite ortalaması 2,5±1,6 iken kontrol grubunun parite ortalaması 2,6±1,3 olarak hesaplanmıştır. Gravida ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (P>0,05). Parite ile Hasta/Kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (P>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol Grubu ile Hasta Grubu Arasındaki Gravida, Parite, Yaş ve Menopoz Yaşı Karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta (n=110) Ortalama±SS**	**Kontrol (n=112) Ortalama±SS**	**P**
Gravida	3,23±2,14	3,04±1,56	0,576
Parite	2,54±1,6	2,56±1,26	0,806
Yaş	59,29±8,11	49,73±6,56	**0,000**
Menopoz yaşı	49,73±4,2	46,29±3,46	**0,000**

Hasta grubunun PIV değeri ortalaması 410.1±246,2 kontrol grubunun PIV değeri ortalaması 271,2±112,6 olarak hesaplanmıştır. PIV değeri ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark vardır (P<0,001). Yapılan korelasyon testi ile hasta grubundaki hastaların yaşı ile PIV değerleri arasındaki incelemede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (P>0,05) (Tablo 11). Endometrial biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde; hasta grubunda 1 (%0,9) hastanın sonucu berrak hücreli kanser, 18 (%16,4) hastanın sonucu EIN, 2 (%1,8) hastanın sonucu malign epitelyal tümör, 5 (%4,5) hastanın sonucu seröz karsinom, 84(%76,4) hastanın sonucu endometrioid tip endometrial karsinom olarak raporlanmıştır. Kontrol grubuna bakıldığında; 45 (%40.2) hastanın sonucu malign olmayan endometrial doku, 20 (%17.9) hastanın sonucu endometrial polip, 47(%42) hastanın sonucu proliferatif endometrium olarak raporlanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Endometrial Biyopsi Sonucu

			GRUP		TOPLAM
			HASTA	KONTROL	
ENDOMETRİAL BİYOPSİ SONUCU	BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM	Sayı	1	0	1
		Yüzde %	0,9%	0,0%	0,5%
	EIN	Sayı	18	0	18
		Yüzde %	16,4%	0,0%	8,1%
	MALİGN OLMAYAN ENDOMETRİAL DOKU	Sayı	0	45	45
		Yüzde %	0,0%	40,2%	20,3%
	ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİAL KARSİNOM	Sayı	84	0	84
		Yüzde %	76,4%	0,0%	37,8%
	MALİGN EPİTELYAL TÜMÖR	Sayı	2	0	2
		Yüzde %	1,8%	0,0%	0,9%
	ENDOMETRİAL POLİP	Sayı	0	20	20
		Yüzde %	0,0%	17,9%	9,0%
	PROLİFERATİF ENDOMETRİUM	Sayı	0	47	47
		Yüzde %	0,0%	42,0%	21,2%
	SERÖZ KARSİNOM	Sayı	5	0	5
		Yüzde %	4,5%	0,0%	2,3%
	TOPLAM	Sayı	110	112	222
		Yüzde %	100,0%	100,0%	100,0%

Hasta grubunun kanser evrelemesi FIGO 2023 şablonuna göre hesaplanarak hastaların evreleri evre 1A1'den 4C' ye kadar sıralanmıştır. Yapılan korelasyon testi ile hastalığın evresi ile PIV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır($P<0,05$). Hastalığın evresi arttıkça PIV değeri de artmaktadır. Hastaların evrelere göre sayı ve yüzde dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. FIGO 2023'e Göre Hastaların Kanser Evresi

			GRUP HASTA	TOPLAM
KANSER EVRESİ	EVRE 1A1	SAYI	64	64
		YÜZDE %	58,2%	58,2%
	EVRE 1A2	SAYI	4	4
		YÜZDE %	3,6%	3,6%
	EVRE 1B	SAYI	16	16
		YÜZDE %	14,5%	14,5%
	EVRE 1C	SAYI	4	4
		YÜZDE %	3,6%	3,6%
	EVRE 2A	SAYI	2	2
		YÜZDE %	1,8%	1,8%
	EVRE 2B	SAYI	2	2
		YÜZDE %	1,8%	1,8%
	EVRE 2C	SAYI	8	8
		YÜZDE %	7,3%	7,3%
	EVRE 3C1ii	SAYI	3	3
		YÜZDE %	2,7%	2,7%
	EVRE 3C2ii	SAYI	6	6
		YÜZDE %	5,5%	5,5%
	EVRE 4C	SAYI	1	1
		YÜZDE %	0,9%	0,9%
TOPLAM		SAYI	110	110
		YÜZDE %	100,0%	100,0%

Lenfovasküler alan invazyonuna bakıldığında; 46(%41.8) hastanın pozitif, 64(%58.2) hastanın negatif izlenmiştir. Lenfovasküler alan invazyonu olan hastaların PIV değerleri ile korelasyon çalışıldığında ise PIV değeri ile Lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0,01$). Lenfovasküler alan invazyonu olan hastaların PIV değeri daha yüksektir (Tablo 10).

Myometrial invazyon çalışıldığında ise 75(%68.2) hastanın invazyon derinliği ½'den az, 35(%31.8) hastanın myometrial invazyon derinliği ½'den fazladır. Endometrial kanser hastalarında myometrial invazyonun yarıdan fazla olması hastalığın evresini ve böylece prognozunu değiştirmektedir. İncelediğimiz verilerde Myometrial invazyon derinliği ile PIV değeri arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır ($P<0,01$). Myometrial invazyonu %50'den fazla olan hastaların PIV değeri daha yüksektir (Tablo 10).

Hasta grubunda prognostik faktör olan metastaz karşılaştırılmıştır. 21 (%19.2) hastada metastaz izlenirken, 89 (%80.9) hastada metastaz izlenmemiştir. PIV değeri ile Metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Metastazı olan hastaların PIV değeri daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Hasta grubunda Seröz ve endometrioid tip kanser hastaları mevcuttur. Seröz tip endometrial kanserin prognozunun kötü olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmamızda histolojik tipler ile PIV değeri arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (P<0,001). Seröz tip hastaların Endometrioid tip hastalara göre PIV değeri daha yüksek saptanmıştır (Tablo 9 ve10).

Tablo 9. Hastaların Histolojik Tip Sayı ve Yüzdelik Dağılımı

			GRUP HASTA	TOPLAM
HİSTOLOJİK TİP	SERÖZ TİP	Sayı	13	13
		Yüzde %	11,8%	11,8%
	ENDOMETRİOİD TİP	Sayı	97	97
		Yüzde %	88,2%	88,2%
TOPLAM		Sayı	110	110
		Yüzde %	100,0%	100,0%

Tablo 10. Endometrial Kanser Prognostik Faktörlerin PIV Değeri ile Korelasyonu

Parametreler		**PIV, Ortalama±SS, n**	**P**
Lenfovasküler İnvazyon	**Var**	471,7±250,11 n(46)	**0,001**
	Yok	365,89±235,41 n(64)	
Metastaz	**Var**	584,78±284,82 n(21)	**0,000**
	Yok	368,93±218,26 n(89)	
Myometrial İnvazyon	**%50 den az**	367,74±218,52 n(75)	**0,001**
	%50 den fazla	500,99±279,11 n(35)	
Histolojik Tip	**Seröz**	534,42±113,31 n(13)	**0,000**
	Endometrioid	393,48±254,63 n(97)	

Hasta grubunun NLR değeri ortalaması 2,7±1,1 kontrol grubunun NLR değeri ortalaması 1,9±0,8 olarak hesaplanmıştır. NLR ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001) (Tablo 11).

Hasta grubunun PLR değeri ortalaması 159,5±54 kontrol grubunun PLR değeri ortalaması 123,7±40,9 olarak hesaplanmıştır. PLR değeri ile Hasta/Kontrol grubu

arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. İnflamatuar Parametrelerin Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Parametreler	**Hasta (n=110) Ortalama±SS**	**Kontrol (n=112) Ortalama±SS**	**P**
PIV	410,14±246,18	271,15±112,59	**0,000**
NLR	2,67±1,13	1,94±0,76	**0,000**
PLR	159,52±53,99	123,71±40,87	**0,000**

Hasta grubunun tümör boyutları karşılaştırıldığında; 46 hastanın (%42,2) 1-3 cm arası, 44 hastanın (%40.4) 4-6 cm arası ve 19 hastanın (%17,4) 7 cm ve üzeri olacak şekilde 3 ana gruba bölünerek PIV değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Mann-Whitney Testi kullanılarak tümör boyutlarının 2'li gruplar halinde PIV değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Tümör Boyutu Sayı ve Oranları

			GRUP HASTA	TOPLAM
TÜMÖR BOYUTU	[1-3]cm	Sayı	46	46
		Yüzde %	42,2%	42,2%
	[4-6]cm	Sayı	44	44
		Yüzde %	40,4%	40,4%
	[7 cm ve daha fazla]	Sayı	19	19
		Yüzde %	17,4%	17,4%
TOPLAM		Sayı	109	109
		Yüzde %	100,0%	100,0%

Tümör boyutu 1-3 cm ile 7 cm'den büyük olanlar karşılaştırıldığında;

PIV değeri ile Tümör boyutu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Tümör boyutu büyüdükçe PIV değeri artmaktadır (TABLO 13).

Tümör boyutu 4-6 cm ile 7 cm'den büyük olanlar karşılaştırıldığında;

PIV değeri ile Tümör boyutu arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,01). Tümör boyutu büyüdükçe PIV değeri artmaktadır (TABLO 13).

Tümör boyutu 1-3 cm ile 4-6 cm karşılaştırıldığında;

PIV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (P>0,01) (TABLO 13).

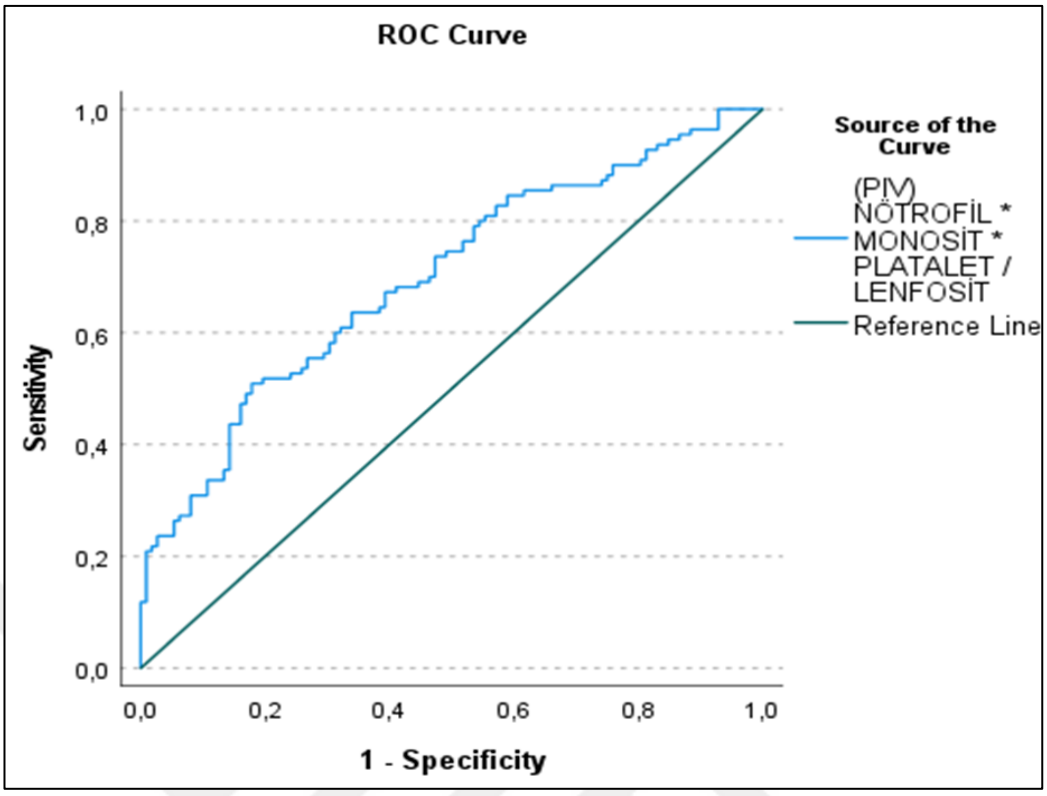
Hastaların tümör histolojik grade'ine bakıldığında; PIV değeri ile Histolojik Grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (P<0,05). Hastalığın grade'i arttıkça PIV değeri artmaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör Boyutu PIV Değeri Karşılaştırılması, Histolojik Grade PIV Değeri Karşılaştırılması

Parametreler			**PIV, Ortalama±SS, n**	
Tümör boyutu (cm)	**[1-3] cm**	**[7 +] cm**	355,3±206,9 n(46)	582,3±305,5 n(19)
	[4-6] cm	**[7 +] cm**	397,2±229,1 n(44)	582,3±305,5 n(19)
	[1-3] cm	**[4-6] cm**	355,3±206,9 n(46)	397,2±229,1 n(44)
Histolojik grade	**Grade 1**	**Grade 2**	316,84±145,21 n(36)	305,01±20 n(54)
	Grade 1	**Grade 3**	316,84±145,21 n(36)	505,1±145,88 n(20)
	Grade 2	**Grade 3**	305,01±20 n(54)	505,1±145,88 n(20)

PIV cut-off değerinin hesaplanabilmesi için ROC analizi testi ile istatistiksel hesaplama yapılmıştır. Buna göre PIV değerinin kanser olma durumu hakkındaki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır(P<0.05). Area Under the Curve(AUC)=0,698 olarak sonuçlanmış olup, tanı testi için kabul edilebilir bir ayrım gücüne sahiptir. Hesaplamamıza göre endometrial kanser tanısında, PIV değerinin en uygun pozitiflik sınır değeri(cut-off value) 356,85'dir.

PIV değeri ≥ **356,85** için duyarlılık (Sensitivity)=0,509, özgüllük (Specificity)=0,821 ve (1-özg.)=0.179 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. PIV Cut-Off Değerinin Kanser Varlığını Ayırt Etmedeki Rolünü Gösteren Roc Eğrisi Analiz Grafiği

5. TARTIŞMA

Endometrial kanser dünyada en yaygın görülen jinekolojik malignitedir. Bu nedenle bir toplum sağlığı sorunudur. Hastalar genellikle anormal uterin kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Hastaların tanısı yapılan endometrial örnekleme ile konulmaktadır. Hastalığın evrelemesi cerrahi yöntem ile yapılmaktadır(75). Hastalığın prognostik faktörlerini ise; tümörün grade'i, histolojik subtipi, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, tümör boyutu, LVSI ve lenf nodu metastazı oluşturmaktadır(32).

Her ne kadar hastalığın tanısı için endometrial biyopsi şart olsa da inflamatuar parametrelerin hastalığın prognozunu ön görmede ve operasyon planında önemli bir belirteç olabileceği görüşü literatürde yerini almıştır. Günümüzde yeni inflamatuar belirteçler hakkında çalışmalar oldukça fazladır. Basit bir tam kan sayımında oldukça efektif ve konağın immun sistemi hakkında bilgi sağlayacak parametreler mevcuttur. Pan-immün inflamasyon değeri tam kan sayımından hesaplanan (nötrofil sayısı x platelet sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı) yeni bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır(76). Yapılan son çalışmalarda PIV değeri çeşitli kanserlerde prognostik bir belirteç olarak işlev görmektedir(77).

Literatür tarandığında PIV'in kolorektal kanser, meme kanseri, malign melanom ve özofageal karsinom'un prognostik faktörlerine etkisinin çalışıldığı görülmüştür(77-80). Fakat henüz PIV değerinin endometrial kanser prognozuna etkisi hakkında bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız literatürde PIV değeri ve endometrial kanser prognozu arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Clarke ve arkadaşlarının derlediği toplam 40790 hasta içeren 129 çalışmanın meta analizinde postmenopozal kanama şikayetinin endometrial kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %90'nında mevcut olduğu görülmüştür(3). Bizim çalışmamızda da bununla paralel olarak endometrium kanser tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayetinin postmenopozal kanama olduğu saptanmıştır.

Celik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaşta endometrial kanser riskinde artış saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada yaş arttıkça prognozun kötü olduğu sonucuna ulaşmışlardır(81). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunun yaş ortalaması 49,7 ±6,6 hasta grubunun yaş ortalaması 59,3 ±8,1 olarak hesaplanmıştır. Kanser hastalarında yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur.

Wiederpass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek vücut kitle endeksine sahip veya diyabetes mellitus hastalığı olan hastaların endometrial kanser riskinde artış saptanmıştır(25). Literatürde hipertansiyon ve endometrial kanser ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Widerpass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastalarda hipertansiyonun endometrial kanser risk faktörü olduğu gösterilmiştir [23]. Olson ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da hipertansiyon ile endometrial kanser arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(82). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak diyabetes mellitus ve endometrial kanser arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürde tartışmalı olan hipertansiyon ile ilgili olarak çalışmamızda endometrial kanser ve hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Wernli ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmada erken menarş ve geç menopozun endometrial kanser risk faktörü olduğu gösterilmiştir(83). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun menopoz yaşı ortalaması 49,7±4,2 kontrol grubunun menopoz yaşı ortalaması 46,3±3,5 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda menopoz yaşı daha yüksek bulunmuştur.

Karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial kanser riskini arttırmaktadır. Gebelik sırasında progesteron baskın hale gelmektedir. Bu nedenle gebelik öyküsü olan kadınların nullipar kadınlara göre endometrial kansere yakalanma oranı azalmaktadır(22). Karageorgi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada artan parite sayısının endometrial kansere yakalanma riskini azalttığı görülmüştür(84). Literatür tarandığında; Albrektsen ve arkadaşları, Kvale ve arkadaşları, Lambe ve arkadaşlarının çalışmalarında da artan gravida ve parite sayısının endometrial kanser riskini azalttığı gösterilmiştir(85-87). Bizim çalışmamızda literatürün aksine gravida ve parite ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (P>0,05). Örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeni ile bu sonucu elde ettiğimizi

düşünmekteyiz. Daha fazla hasta ile ayrıntılı anemnez alınarak gravida ve paritenin endometrial kanser riskine etkisini araştıracak çalışma yapılması gerekmektedir.

PIV nispeten yeni çalışılmaya başlanan immun sistemin kanser ile ilişkisini gösterebilecek bir belirteçtir. Hastanın bağışıklığını ve sistemik inflamasyonu kapsamlı bir şekilde temsil etme potansiyeli nedeniyle PIV, özellikle ileri evre kanser hastalarında yüksek beklenmektedir(88). Son çalışmalarda tümör ilişkili inflamasyon ile sistemik inflamasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bir diğer belirteç olan NLR değeri ise sistemik inflamatuar yanıtın arttığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek NLR değeri kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(89). PLR belirteci de sistemik inflamatuar yanıtı gösteren bir parametre olup kanser prognozu ile ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur(90). Ligorio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HER2 pozitif meme kanserli hastalarda PIV, NLR, PLR değerleri hesaplanmıştır. PIV ile korale olarak diğer inflamatuar belirteçlerin toplam sağkalımda yüksek derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir(80). Endometrial kanser ile inflamatuar yanıtın arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada NLR ve PLR belirteçleri ile endometrial kanserli hastalarda servikal stromal tutulum arasındaki ilişki araştırılmıştır. Servikal stromal tutulumu olan endometrial kanserli hastalarda NLR ve PLR belirteçleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(91). Dong Hoon ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir retrospektif çalışmada ise; NLR ve PLR düzeyleri ile endometrial kanserli hastaların lenf nodu metastazı arasındaki ilişki çalışılmıştır. Lenf nodu metastazı izlenen hastalar ile NLR ve PLR belirteçleri arasında anlamlı ilişki görülmüştür(92). Bacanakgil ve arkadaşlarının 247 hastadan oluşan retrospektif çalışmasında NLR ile endometrial kanser arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada endometrial kanser tanısı alan ve kontrol grubu arasındaki NLR belirteci karşılaştırılmış olup, endometrial kanser ile NLR arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(93). Ural ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada NLR değeri ile endometrial kanser arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş, PLR ile endometrial kanser arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(94).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun PIV değeri ortalaması 410.1±246,2 kontrol grubunun PIV değeri ortalaması 271,2±112,6 olarak hesaplanmıştır. PIV

değeri ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Yapılan korelasyon testi ile hasta grubundaki hastaların yaşı ile PIV değerleri arasındaki incelemede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(P>0,05). Hasta grubunun NLR değeri ortalaması 2,7±1,1 kontrol grubunun NLR değeri ortalaması 1,9±0,8 olarak hesaplanmıştır. NLR ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Hasta grubunun PLR değeri ortalaması 159,5±54 kontrol grubunun PLR değeri ortalaması 123,7±40,9 olarak hesaplanmıştır. PLR değeri ile Hasta/Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001).

Lin ve arkadaşlarınn yaptığı çalışmada meme kanseri evreleri ile PIV değeri karşılaştırılmıştır. Çalışmada evre 1-3 arası 1312 hasta retrospektif değerlendirilerek PIV değeri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada evre arttıkça PIV değeri ortalamasının yükseldiği ve bu nedenle PIV değeri ile hastalığın prognozu arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır(72). Baba ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, özofagus kanseri ile PIV değeri karşılaştırılmıştır. Çalışmada kanserin evresi ile PIV değeri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(76). Gambichler ve arkadaşlarının Merkel hücreli karsinom ile PIV değeri arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalarında, Merkel hücreli karsinom evresi arttıkça PIV değerinin de arttığı gösterilmiştir(95). Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon testi ile hastalığın evresi ve PIV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır(P<0,05). Hastalığın evresi arttıkça PIV değeri de artmaktadır.

Martelo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metastatik colorektal karsinom hastalarında lenf nodu metastaz varlığı ile PIV değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(96). Temur ve arkadaşlarının 763 hastadan oluşan çalışmasında NLR ve PLR belirteçleri ile endometrial kanser prognostik faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yapılan analizde NLR ve PLR ile LVSI ve myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki gözlemlenmiştir(97). Bizim çalışmamızda LVSI'na bakıldığında; 46(%41.8) hastanın pozitif, 64(%58.2) hastanın negatif izlenmiştir. Lenfovasküler alan invazyonu olan hastaların PIV değerleri ile korelasyon çalışıldığında ise PIV değeri ile Lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel

olarak yüksek derecede anlamlı bir fark bulunmuştur (P<0,01). İncelediğimiz verilerde Myometrial invazyon derinliği ile PIV değeri arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,01). Myometrial invazyonu %50'den fazla olan hastaların PIV değeri daha yüksek gözlemlenmiştir.

Wang ve arkadaşların yapmış olduğu çalışmada endometrial kanser hastalarında NLR ve PLR'nin prognoza etkisi araştırılmıştır. 318 hasta üzerinde yapılan çalışmada servikal stromal tutulum, LVSI, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda servikal stromal tutulum, LVSI ve metastaz ile NLR ve PLR değeri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur(91). Bizim çalışmamızda; 21 (%19.2) hastada metastaz izlenirken, 89 (%80.9) hastada metastaz izlenmemiştir. PIV değeri ile Metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Metastazı olan hastaların PIV değeri daha yüksek bulunmuştur.

Temur ve arkadaşlarının çalışmasında tip1-tip2 endometrial kanserler arsasında NLR ve PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda histolojik tip ile sistemik inflamatuar belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(97). Bizim çalışmamızda ise seröz ve endometrioid tip karşılaştırıldığında; PIV değeri arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (P<0,001). Seröz tip hastalarda Endometrioid tip hastalara göre PIV değeri daha yüksek bulunmuştur.

M. Doll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrial kanser hastalarının tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada tümör boyutu 2cm'den büyük ve alt uterin segment tutulumu olan hastaların pelvik lenf nodu metastazı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna ek olarak tümör boyutu 2 cm'den büyük ve alt uterin segment tutulumu olan hastaların çoğunlukla histolojik grade'inin 2-3 olduğu saptanmıştır. Alt uterin segment tutulumu olup 2 cm'den büyük erken evre tümörlerde rekürrens riskinde artış saptanmıştır(98). C. Schink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör boyutu 2cm'den küçük olan hastaların lenf nodu metastazı insidansı %4, tümör boyutu 2 cm'den büyük olan hastaların lenf nodu metastaz insidans %15 ve tüm uterin kaviteyi dolduran tümörü olan hastaların lenf nodu metastaz insidansı %35 olarak hesaplanmıştır. Tümör boyutunun prognostik

faktör olduğu ve genel hayatta kalma oranını etkilediği vurgulanmıştır(99). Literatür tarandığında sistemik inflamatuar belirteçler ile endometrial kanser tümör boyutu arasında korelasyon olup olmadığı hakkında çalışmalar yetersizdir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun tümör boyutları karşılaştırıldığında; 46 hastanın (%42,2) 1-3 cm arası, 44 hastanın (%40.4) 4-6 cm arası ve 19 hastanın (%17,4) 7 cm ve üzeri olacak şekilde 3 ana gruba bölünerek PIV değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Tümör boyutu 1-3 cm ile 7 cm'den büyük olanlar karşılaştırıldığında; PIV değeri ile Tümör boyutu arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,001). Tümör boyutu 4-6 cm ile 7 cm'den büyük olanlar karşılaştırıldığında; PIV değeri ile Tümör boyutu arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir fark saptanmıştır (P<0,01). Tümör boyutu 1-3 cm ile 4-6 cm karşılaştırıldığında;

PIV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (P>0,01).

Literatürde endometrial kanser ile PIV arasında cut-off değeri ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri ile PIV arasındaki ilişki araştırılmıştır. İleri evre 53 hasta ile yaptıkları çalışmada medyan değer alarak PIV cut-off değerini: 581,95 hesaplamışlardır(100). Sahin ve arkadaşları 743 hastadan oluşan meme kanseri ve PIV karşılaştırmasında; ROC eğrisi kullanarak PIV cut off değerini: 306,4 , Ligorio ve arkadaşları 56 meme kanseri hastasından oluşan çalışmalarında medyan değer alarak PIV cut-off değerini: 285 hesaplamışlardır(80, 101). Fuca ve arkadaşlarının yaptığı 438 kolorektal karsinom tanılı hastadan oluşan çalışmada maksimum çeşitlilik örnekleme tekniği kullanarak PIV cut-off değerini: 390 olarak hesaplamışlardır(77). Bizim çalışmamızda ise PIV cut-off değerinin hesaplanabilmesi için ROC analizi testi ile istatistiksel hesaplama yapılmıştır. Endometrial kanser için PIV değerinin en uygun pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 356,85'dir. PIV değeri **≥ 356,85** için duyarlılık (Sensitivity)=0,509, özgüllük (Specificity)=0,821 ve (1-özg.)=0.179 olarak hesaplanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Endometrial kanser tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayeti postmenopozal kanamadır. Diğer benign nedenli hastalıkları için en sık başvuru şikayeti ise anormal uterin kanamadır.

- Endometrial kanser tanısı alan hastaların yaş ortalaması daha yüksektir. İleri yaş endometrial kanser riskini arttırmaktadır.

- Hasta grubunda hipertansiyon ve diyabetes mellitus daha sık görülmektedir. Endometrial kanser risk faktörleri arasında görülen diyabet ve hipertansiyon ile endometrial kanser arasında anlamlı ilişki vardır.

- Endometrial kanser tanısı alan hastaların menopoz yaşı daha yüksektir. Geç menopoz endometrial kanser riskini arttırmaktadır.

- Endometrial kanser tanısı alan hastalar ile kontrol grubu arasında gravida ve parite sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

- Endometrial kanser tanılı hastalar ile PIV arasında anlamlı bir ilişki vardır. Kanser tanılı hastaların PIV belirteci kontrol grubundan yüksektir.

- Endometrial kanser tanılı hastalar ile NLR arasında anlamlı bir ilişki vardır. Kanser tanılı hastaların NLR belirteci kontrol grubundan yüksektir.

- Endometrial kanser tanılı hastalar ile PLR arasında anlamlı bir ilişki vardır. Kanser tanılı hastaların PLR belirteci kontrol grubundan yüksektir.

- Kanser hastalarının evresi ile PIV arasında anlamlı bir ilişki vardır. Endometrial kanser hastalığının evresi arttıkça PIV değeri artmaktadır.

- Hasta grubunda lenfovasküler alan invazyonu ile PIV arasında anlamlı bir ilişki vardır. Lenfovasküler alan invazyonu mevcut hastaların PIV belirteci daha yüksektir.

- Hasta grubunda myometrial invazyon derinliği ile PIV arasında anlamlı bir ilişki vardır. %50'den fazla myometrial invazyonu mevcut hastaların PIV belirteci daha yüksektir.

- Endometrial kanser metastazı ile PIV arasında anlamlı bir ilişki vardır. Metastazı olan hastaların PIV sonucu daha yüksektir.

- Endometrial kanser histolojik tipleri ile PIV arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Seröz tip (kötü prognoz) hastalığı olanların PIV sonucu daha yüksektir. Hücresel grade ile PIV arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hücresel grade arttıkça PIV değeri artmaktadır.

- Hasta grubunun tümör boyutları ile PIV arasındaki ilişki araştırıldığında;

Tümör boyutu 7 cm ve daha büyük olan hastaların tümör boyutu daha küçük olan hastalara göre PIV değeri daha yüksektir. Tümör boyutu 1-3 cm arasında olan hastalar ile 4-6 cm arası olan hastalar arasında PIV değeri açısından anlamlı bir ilişki yoktur.

- PIV belirteci için en uygun pozitiflik sınır değeri (cut-off value) 356,85'dir. PIV> 356,85 olan hastalar büyük ihtimalle endometrial kanserdir.

Bazı kanser türlerinde PIV ile prognoz arasındaki ilişki çalışılmıştır. Fakat endometrial kanser ve PIV arasındaki ilişki ile ilgili veriler sınırlıdır. Literatür tarandığında sistemik inflamatuar belirteçler hakkında son zamanlarda çalışmaların arttığı gözlemlenmektedir. Sistemik inflamatuar belirteçler zamanla gelişerek güncelliğini günümüze kadar korumuştur. Günümüzde en popüler belirteç PIV olarak görülmektedir. Kesin bir konsensus olmasa da çalışmalardaki ortak fikir, sistemik inflamatuar belirteçlerin kanser prognozuna etkisinin olduğu ve erken tanıda faydalı olacağı yönündedir. PIV çalışılması kolay ve maliyeti çok düşük bir belirteç olarak farklı branşlarda ilgi çeken bir araştırma konusu olmuştur.

Endometrial kanserin prognostik özellikleri; histolojik grade, histolojik tip, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastazdır. Çalışmamızda

PIV'in endometrial kanser prognozuna etkisi araştırılmış olup, prognostik faktörler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın literatüre bir diğer katkısı ise endometrial kanser için ilk PIV cut-off değerinin çalışılmış olmasıdır. Kadın Hastalıkları ve Doğum branşında endometrial kanser sık karşılaşılan bir hastalıktır. Bu nedenle PIV'in, hastaların olası tanısında maliyet etkin bir yöntem olarak kullanılması düşünülebilir. Ayrıca prognozu ön görmeye ve cerrahi planlamaya önceden katkısı olacak bir belirteç olarak literatüre eklenebilir. Fakat öncesinde çok merkezli, yüksek hasta sayılı, ayrıntılı parametrelerin inceleneceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, Bapayeva G, Aitbayeva B, Terzic S, et al. Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: Current knowledge and future perspectives. International journal of molecular sciences. 2021;22(17):9274.
2. Vitale SG, Capriglione S, Zito G, Lopez S, Gulino FA, Di Guardo F, et al. Management of endometrial, ovarian and cervical cancer in the elderly: current approach to a challenging condition. Archives of gynecology and obstetrics. 2019;299:299-315.
3. Clarke MA, Long BJ, Morillo ADM, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. JAMA internal medicine. 2018;178(9):1210-22.
4. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;997(1):199-208.
5. Sarink D, Wilkens LR, White KK, Le Marchand L, Wu AH, Setiawan VW, et al. Racial/ethnic differences in anthropometric and hormone-related factors and endometrial cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. British Journal of Cancer. 2021;124(10):1724-33.
6. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions. Hormones and Cancer. 2019;10:51-63.
7. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004(3).
8. Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG, Mourits MJ, Hollema H, Pras E, et al. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1999;82(2):139-41.
9. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. Journal of Cellular Biochemistry. 1995;59(S23):151-9.
10. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstetrics & Gynecology. 2005;105(3):575-80.
11. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopulos GJ, Smiley LM, Posten WM, et al. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. Gynecologic oncology. 1992;47(2):167-71.
12. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). Journal of medical genetics. 2007;44(6):353-62.
13. Rock JA, Jones HW, Te Linde RW. Te Linde's operative gynecology. (No Title). 2008.
14. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic susceptibility to endometrial cancer: Risk factors and clinical management. Cancers. 2020;12(9):2407.

15. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. Hippokratia. 2009;13(2):90.
16. Arteaga E, Valenzuela F, Martinez A, Huete A, Aspee M. Ovarian thecoma: A very unusual cause of postmenopausal bleeding. Post Reproductive Health. 2021;27(3):175-7.
17. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. Journal of clinical oncology. 2003;21(6):1180-9.
18. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. Women's Health. 2009;5(2):175-90.
19. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch EE, Adams-Campbell LL, Wise LA. Reproductive factors and incidence of endometrial cancer in US black women. Cancer Causes & Control. 2017;28:579-88.
20. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. Obstetrical & Gynecological Survey. 2017;72(3):169-70.
21. Babu SA. Te Linde's Operative Gynecology: Wolters Kluwer India Pvt. Ltd.; 2021.
22. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. Journal of Cancer. 2015;6(11):1087.
23. Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA, Colombo PE, Fujii S, Reinhold C, et al. From staging to prognostication: achievements and challenges of MR imaging in the assessment of endometrial cancer. Magnetic Resonance Imaging Clinics. 2017;25(3):611-33.
24. Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, Csizmadi I, Courneya KS, Magliocco AM, et al. Case–control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2011;20(11):2384-95.
25. Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). Cancer Causes & Control. 2000;11:185-92.
26. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu L-C, McDuffie K, Liu LQ, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. Cancer research. 1997;57(22):5077-85.
27. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. British journal of cancer. 2015;112(11):1816-21.
28. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Yonsei medical journal. 2020;61(4):317.
29. Burke C. Endometrial cancer and tamoxifen. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2005;9(2):247.
30. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer Science & Business Media; 2013.
31. Auclair M-H, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline no. 390-classification and management of endometrial hyperplasia. Journal of obstetrics and gynaecology Canada. 2019;41(12):1789-800.

32. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, Colas E. Prognostic biomarkers in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(6):1900.
33. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. American family physician. 2004;69(8):1915-26.
34. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H, et al. Preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. Gynecologic oncology. 1999;72(3):273-7.
35. Vitale SG, Buzzaccarini G, Riemma G, Pacheco LA, Sardo ADS, Carugno J, et al. Endometrial biopsy: indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2023:102588.
36. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016;26(1).
37. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. Molecular cancer. 2023;22(1):53.
38. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. The Lancet Oncology. 2014;15(7):e268-e78.
39. Di Cristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2007;2:57-85.
40. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R, Haley MM, Yoon J, Mahan M, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. International Journal of Gynecologic Cancer. 2012;22(5).
41. Musa F, Huang M, Adams B, Pirog E, Holcomb K. Mucinous histology is a risk factor for nodal metastases in endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2012;125(3):541-5.
42. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NY, Morice P, Enomoto T, et al. Uterine serous carcinoma. Gynecologic oncology. 2021;162(1):226-34.
43. Olawaiye AB, Boruta II DM. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. Gynecologic oncology. 2009;113(2):277-83.
44. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. Advances in anatomic pathology. 2004;11(3):117-42.
45. Abeler VM, Nesland JM, Kj∅ rstad KE. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. A histopathologic and clinical study of 31 cases. Cancer. 1991;68(1):98-105.
46. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma a morphologically diverse neoplasm with unifying Clinicopathologic features. The American journal of surgical pathology. 1992;16(6):600-10.
47. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;162(2):418-26.

48. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small-cell carcinoma of the endometrium. The American journal of surgical pathology. 1994;18(4):364-75.
49. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2023;162(2):383-94.
50. Wortman BG, Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL. Selecting adjuvant treatment for endometrial carcinoma using molecular risk factors. Current Oncology Reports. 2019;21:1-9.
51. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, Hampel H, Slavin TP, Hall MJ, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 3.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(12):1465-75.
52. Passarello K, Kurian S, Villanueva V, editors. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. Seminars in oncology nursing; 2019: Elsevier.
53. Xiao TS. Innate immunity and inflammation. Cellular & molecular immunology. 2017;14(1):1-3.
54. Yang X-C, Liu H, Liu D-C, Tong C, Liang X-W, Chen R-H. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology. 2022;12:1036890.
55. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. The Lancet. 2001;357(9270):1777-89.
56. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? Carcinogenesis. 2012;33(5):949-55.
57. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. British journal of cancer. 2005;93(3):273-8.
58. Bellocq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin J-F, et al. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. The American journal of pathology. 1998;152(1):83.
59. Walsh S, Cook E, Goulder F, Justin T, Keeling N. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. Journal of surgical oncology. 2005;91(3):181-4.
60. KM S. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137:425-8.
61. Fossati G, Ricevuti G, Edwards SW, Walker C, Dalton A, Rossi ML. Neutrophil infiltration into human gliomas. Acta neuropathologica. 1999;98:349-54.
62. Reid MD, Basturk O, Thirabanjasak D, Hruban RH, Klimstra DS, Bagci P, et al. Tumor-infiltrating neutrophils in pancreatic neoplasia. Modern Pathology. 2011;24(12):1612-9.
63. LaRosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;121(2):S364-S9.
64. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Lymphocytes and the cellular basis of adaptive immunity. Molecular Biology of the Cell 4th edition: Garland Science; 2002.
65. Chou C, MO L. Re (de) fining innate lymphocyte lineages in the face of cancer. Cancer Immunol Res. 2018; 6: 372–377. doi: 10.1158/2326-6066. CIR-17-0440.

66. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. nature. 2008;454(7203):436-44.
67. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. Journal of hematology & oncology. 2018;11(1):125.
68. Bingle L, Brown N, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2002;196(3):254-65.
69. Turner L, Scotton C, Negus R, Balkwill F. Hypoxia inhibits macrophage migration. European journal of immunology. 1999;29(7):2280-7.
70. Wei IH, Harmon CM, Arcerito M, Cheng DF, Minter RM, Simeone DM. Tumor-associated macrophages are a useful biomarker to predict recurrence after surgical resection of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. Annals of surgery. 2014;260(6):1088-94.
71. Zhu M, Zhou Y, Liu Z, Jiang Z, Qi W, Chen S, et al. Diagnostic Efficiency of Pan-Immune-Inflammation Value to Predict Prostate Cancer in Patients with Prostate-Specific Antigen between 4 and 20 ng/mL. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(3):820.
72. Lin F, Zhang L-P, Xie S-Y, Huang H-Y, Chen X-Y, Jiang T-C, et al. Pan-immune-inflammation value: a new prognostic index in operative breast cancer. Frontiers in Oncology. 2022;12:830138.
73. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The association between the pan-immune-inflammation value and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. Cancers. 2022;14(11):2675.
74. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. Annals of African medicine. 2019;18(3):121-6.
75. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(2):201-9.
76. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, et al. Pan-immune-inflammation value and prognosis in patients with esophageal cancer. Annals of Surgery Open. 2022;3(1):e113.
77. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: Results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. British journal of cancer. 2020;123(3):403-9.
78. Corti F, Lonardi S, Intini R, Salati M, Fenocchio E, Belli C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. European journal of cancer. 2021;150:155-67.
79. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The pan-immune-inflammation value in patients with metastatic melanoma receiving first-line therapy. Targeted Oncology. 2021;16(4):529-36.

80. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, et al. The pan-immune-inflammation-value predicts the survival of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)—positive advanced breast cancer treated with first-line taxane-trastuzumab-pertuzumab. Cancers. 2021;13(8):1964.
81. Yucel Celik O, Unsal M, Kilic F, Unsal P, Aytekin O, Cakir C, et al. Defining prognostic factors in older patients with endometrial cancer. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2022;191(3):1123-31.
82. Olson SH, Trevisan M, Marshall JR, Graham S, Zielezny M, Vena JE, et al. Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer. 1995.
83. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. Cancer Causes & Control. 2006;17:949-55.
84. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. International journal of cancer. 2010;126(1):208-16.
85. Lambe M, Wuu J, Weiderpass E, Hsieh C-C. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes & Control. 1999;10:43-9.
86. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. International journal of cancer. 1995;61(4):485-90.
87. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S. Reproductive factors and cancers of the breast and genital organs--are the different cancer sites similarly affected? Cancer Detection and Prevention. 1991;15(5):369-77.
88. Gasparri ML, Albasini S, Truffi M, Favilla K, Tagliaferri B, Piccotti F, et al. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio and pan-immune-inflammation-value predict nodal pathologic complete response in 1274 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a multicenter analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2023;15:17588359231193732.
89. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer. 2018;9(5):861.
90. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, Kubo N, Hiroshige S, Yano T. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. PloS one. 2017;12(5):e0177137.
91. Wang D, Yang J-X, Cao D-Y, Wan X-R, Feng F-Z, Huang H-F, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. OncoTargets and therapy. 2013:211-6.
92. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial

adenocarcinoma. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2012;162(2):206-10.

93. Bacanakgil BH, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim SG. Predictive value of hematological inflammatory markers in endometrial neoplasia. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018;19(6):1529.
94. Mete Ural Ü, Şehitoğlu İ, Bayoğlu Tekin Y, Kir Şahin F. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2015;41(3):445-8.
95. Gambichler T, Said S, Abu Rached N, Scheel C, Susok L, Stranzenbach R, et al. Pan-immune-inflammation value independently predicts disease recurrence in patients with Merkel cell carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2022;148(11):3183-9.
96. Pérez-Martelo M, González-García A, Vidal-Ínsua Y, Blanco-Freire C, Brozos-Vázquez EM, Abdulkader-Nallib I, et al. Clinical significance of baseline Pan-Immune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy. Scientific Reports. 2022;12(1):6893.
97. Temur I, Gulec UK, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2018;226:25-9.
98. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. Gynecologic oncology. 2014;132(1):44-9.
99. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. Cancer. 1991;67(11):2791-4.
100. Zeng R, Liu F, Fang C, Yang J, Luo L, Yue P, et al. PIV and PILE score at baseline predict clinical outcome of anti-PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer patients. Frontiers in Immunology. 2021;12:724443.
101. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Scientific Reports. 2021;11(1):14662.

8. EKLER

EK-1. TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME AKADEMİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 25.04.2023-237459

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--237459 25.04.2023
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 19.04.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 65 (altmış beş) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

50.	Dr. Hakan SANDIKÇI	Ankara Şehir SUAM	Ekstramedüller plazmasitomu olan Multiple Myelom hastaları ile ekstramedüller plazmasitomu olmayan Multiple Myelom hastalarında Otolog kök hücre naklinin etkinliğinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
51.	Dr.Ali KARACA	Ankara Şehir SUAM	Yükseköğretim kurulu tez merkezi veri tabanında bulunan ve aile hekimliği uzmanlık öğrencileri tarafından yapılan diabetes mellitus ile ilgili tezlerin içerik analizi '	Kabul Edildi.
52.	Dr. Merve SİFİL	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	İnvaziv kandidiyazis tanısı alan hastaların retrospektif olarak incelenerek epidemiyolojik özelliklerinin risk faktörlerinin mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve yıllara göre değişiminin incelenmesi	Kabul Edildi.
53.	Dr.Aslıhan BİÇER SAKİN	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Keratakonus şüphesinde kornea topografi parametrelerinin kornea epitel haritalaması ile ilişkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
54.	Dr. Ayşe MAVİ	Ankara Şehir SUAM	Remisyon dönemimdeki suç işleyen ve işlemeyen şizofreni hastalarında saldırganlık, empati ve duygu düzenleme güçlüğünün kan oksitosin düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
55.	Dr. Cansu DOĞAN DALKIRAN	GTF Deri ve Zührevi Hst AD.Bşk.lığı	Hidradenitis Supurativa (HS)'11 Hastalarda Sigara içme Davranışı ile Psikiyatrik Değişkenler Arasındaki İlişkiler ve Sigara Bırakma= Önündeki Engeller	Kabul Edildi.
56.	Dr.Dilruba İlayda ÖZEL BOZDAĞ	GTF İç Hst AD.Bşk.lığı	S.B.Ü. Gülhane Tıp Fakültesi öğrencilerinin TÜRKÖK ile ilgili farkındalıkları ve gönüllü kök hücre donörü olma konusundaki yatkınlıklarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
57.	Dr.Pelin MEŞE ÇOŞKUN	GTF Kardiyoloji AD.Bşk.lığı	Kalp yetersizliği ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda intravenöz demir replasman tedavisinin sol ventrikül strain ekokardiyografi bulgularına etkisi	Kabul Edildi.
58.	Dr.Sanan ALLAHVERDİYEV	GTF Kardiyoloji AD.Bşk.lığı	İskemik ve Non-İskemik Kardiyomiyopati ile Takipli Hastalarda Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Öncesi ve Sonrası Klinik ve Ekokardiyografi Parametreleri	Kabul Edildi.
59.	Dr. Gözde Büşra SARIYERLİ DURSUN	GTF Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD.Bşk.lığı	SCUBA dalışlarında hiperlidemi varlığının endotel fonksiyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
60.	Dr. Ceyhun ŞENER'	GTF Halk Sağ AD.Bşk.lığı	Ankara'da bir tıp fakültesi 5. sınıf öğrencilerinin aklimatizasyon hakkında bilgi düzeyinin saptanması ve eğitim müdahalesinin etkisi	Kabul Edildi.
61.	Dr. Halil YÜNCÜ	Ankara Sağlık SUAM	Koroner arter hastalarında sarkopeni riski ile polifarmasi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
62.	Dr. Oğuzhan KAYA	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliklerine başvuran 18-65 yaş arası hastalarda siberkondri ile algılanan stres düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
63.	Dr. Zeliha YILDIZ	GTF Tıbbi Patoloji	Tiroid karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü 5. Edisyonuna göre yeniden değerlendirilmesi ile Tiroid Papiller ve Anaplastik Karsinomlarında Nörotropik Reseptör Trozin Kinaz (NTRK) Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal olarak araştırılması ve Floresan İnsitu Hibridizasyon (FİSH) yöntemiyle korelasyonu	Kabul Edildi.
64.	Dr.Emirhan ŞENER	GTF Kadın Hst.ve Doğum AD.	Endometrium kanserli hastalarda pan-immün inflamasyon değerinin prognoza etkisi	Kabul Edildi.
65.	Dr.Ceren ERDEM	GTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.	Gülhane EAH Kadın Hst.ve Doğum kliniğinde ağrısız doğumlarda uygulanan dural puncture epidural (dpe) anestezi ile epidural anestezinin (ea) randomize şekilde karşılaştırılması	Kabul Edildi.

EK-2. EĞİTİM PLANLAMA KURULU ONAYI

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı :E-50687469-799
Konu :Dr. Emirhan ŞENER' in Tıpta Uzmanlık Tezi Hk.

27 Nisan 2023

GÜLHANE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(Eğitim Planlama Kurulu Birimine (EPK))

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görevli Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR'in sorumlu araştırmacısı olduğu, uzmanlık öğrencisi Asistan Dr.Emirhan ŞENER'in "Endometrium Kanserli Hastalarda Pan-İmmün İnflamasyon Değerinin Prognaza Etkisi" konulu tıpta uzmanlık tez çalışmasının SBU Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı/Kliniğimizde yapılması/yürütülmesine izin veriyorum.

Prof. Dr. Hanefi
Başhekim

EK-3. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium kanserli hastalarda Pan-immün inflamasyon değerinin prognoza etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/140

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah., General Doktor Tevfik Sağlam Cad., No:1, Keçiören, Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	gulhaneetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Özhan ÖZDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Kliniği			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ I	☐		
			☐		
			☐		
			☐		
		[illegible] ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

anı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium kanserli hastalarda Pan-immün inflamasyon değerinin prognoza etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/140

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No**: 2023/140	**Tarih:** 07.06.2023	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Özhan ÖZDEMİR ' e ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, **araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca** bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***		**İmza**
Prof. Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hastalıkları	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktuğ Bahadır	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam Özünlü	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Burcu Kılıç	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin Tekin	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryumu EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Et ı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI
İm

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı soyadı: Emirhan ŞENER

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu:

İletişim Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Keçiören/ANKARA

İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

Mezun olduğu üniversite/Fakülte: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2019

Mezun olduğu lise: Jale Tezer Anadolu Lisesi 2013

III. Ünvanları

Tıp Doktoru (2019)

IV. Mesleki Deneyimi

Gaziantep Araban Devlet Hastanesi, Acil Servis, Pratisyen Hekim (2019)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Asistan Doktor (2020-2024)

V. Sertifikalar

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitim Sertifikası, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2021)