



**T.C.
AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİ, ENDOMETRİAL
HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL POLİP AYIRICI
TANISINDA SERUM VE ENDOMETRİAL DOKU
ENDOCAN DÜZEYİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr.Musa BÜYÜK**

**DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Fatih ÇELİK**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALİ**

AFYONKARAHİSAR 2018

**T. C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİ, ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ
VE ENDOMETRİAL POLİP AYIRICI TANISINDA SERUM VE
ENDOMETRİAL DOKU ENDOCAN DÜZEYİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ARŞ.GRV.DR. MUSA BÜYÜK**

**TEZ DANIŞMANI
DR.ÖĞR.ÜYESİFATİH ÇELİK**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimince17.TUS.06 proje numarası ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR 2018

TezBaşlığı: Endometrium Kanseri, Endometrial Hiperplazi ve Endometrial Polip Ayırıcı Tanısında Serum ve Endometrial Doku Endocan Düzeyi

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Musa BÜYÜK

Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Fatih ÇELİK

Tez Savunma Tarihi: 31.10.2018

İşbu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Mehmet YILMAZER

ÜYE: Yrd.Doç. Dr. Fatih ÇELİK

ÜYE: Doç.Dr.ÖmerTolga GÜLER

ONAY

DEKAN: Prof.Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği geçen, asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet YILMAZER'e, tez çalışmamda yol gösterip sabırla desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇELİK'e, eğitimimi tamamlama sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ'e, Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ'a ve Doç. Dr. Mesut KÖSE 'ye ve tez jürisi hocalarımdan Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca desteğini bir an bile esirgemeyen sevgili aileme, eşim Nagihan KARACAR BÜYÜK'e ve ailesine teşekkür ederim.

Dr. Musa BÜYÜK

AFYONKARAHİSAR, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER ve KISALTMALAR	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
I . GİRİŞ	1
II . GENEL BİLGİLER	2
2.1.ENDOMETRİUM KANSERİ.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.2. HİSTOPATOLOJİ.....	2
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	2
2.1.4. KORUYUCU FAKTÖRLER	5
2.1.5. TANI	6
2.1.6. TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME	7
2.1.7. EVRELEME.....	7
2.1.8. TEDAVİ	8
2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER.....	10
2.2.1. SINIFLANDIRMA	10
2.3. ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİ (EİN)	12
2.3.1. SINIFLANDIRMASI	12
2.4. PREKANSERÖZ ENDOMETRİAL LEZYONLAR.....	15
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ	15
2.4.2. RİSK FAKTÖRLERİ	15
2.4.3. TANI	15
2.4.4. TEDAVİ	16
2.5. ENDOMETRİAL POLİPLER.....	18
2.5.1.TANIM.....	18
2.5.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	18
2.5.3. ETYOLOJİ	18
2.5.4. HİSTOLOJİK TİPLERİ	18
2.5.5. KLİNİK BULGULAR	19

2.5.6. MALİGNİTE RİSKİ	19
2.5.7. TANI.....	20
2.5.7.1.TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ.....	20
2.5.7.2. SALİN İNFİZYON SONOHİSTEROGRAGİ.....	20
2.5.7.3. HİSTEROSKOPİ	21
2.5.7.4. DİLASYON VE KÜRETAJ.....	21
2.5.8. TEDAVİ.....	21
2.6. ENDOCAN.....	21
III . GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. KAN ÖRNEKLERİ	24
3.2. ENDOMETRİAL DOKU ÖRNEKLERİ.....	24
3.3. ANALİTLERİN TAYİN YÖNTEMLERİ.....	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA	29
VI. SONUÇLAR.....	37
VII. ÖZET.....	38
VIII. ABSTRACT.....	40
IX. KAYNAKLAR.....	42
X. EKLER.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ESM-1: Endotel hücre sine özgü molekül-1, endocan

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

SİS: Salin infüzyon sonografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EİN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HUVEC: İnsan umbilikal ven endotelyal hücre

TNF- α :Tümör nekroze edici faktör-alfa

IFN- γ :İnterferon-gama

LFA-1:lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1

ICAM-1:intraselüler adezyon molekülü-1

HGF: hepatosit büyüme faktörüne

AFP: alfa-fetoprotein

vWF: von Willebrand faktör

hsCRP: Yüksek sensitif C-reaktif protein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 - Endometrium kanserinde kullanılan 2009 FIGO cerrahi evrelemesi.....	8
Tablo 2 - WHO 94 Sınıflandırmasına göre farklı endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir.....	11
Tablo 3 - EİN sınıflandırma sisteminde tanı kategorileri ve önerilen tedavi yaklaşımları.....	13
Tablo 4 - EİN sınıflamasında kullanılan öznel tanı ölçütleri.....	14
Tablo 5 - Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.....	26
Tablo 6 - Katılımcıların klinik özellikleri.....	27
Tablo 7 - Katılımcıların serum ve doku endocan düzeyleri.....	27
Tablo 8 - Endometrium kanseri olgularının klinik özellikleri.....	28

I. GİRİŞ

Endometrium kanseri, en sık rastlanan jinekolojik malignitedir. Kadınlar arasında meme kanseri, kolorektal kanser ve tiroid kanserinden sonra dördüncü en yaygın kanser türüdür. Endometrium kanseri, menstrüel kanama fazlalığı ve/veya normal dışı vajinal kanama ile kendini gösterir. Bu belirtileri olan hastalar için günümüzde kabul gören tanısall yaklaşım, makroskopik olarak endometriyal örneklemedir. Erken tanı, endometrium kanserinde sağkalımı arttırır (1).

Endocan, vasküler yapıyı örten endotel hücrelerine özgü bir proteoglikandır. Bir kondroitin-dermatan sülfat kompleksi olan endocan, primer olarak böbreklerde, akciğerlerde ve gastrointestinal sistemde bulunan endotel hücreleri tarafından üretilir (2-4). Endocan ekspresyonu ile anjiogenik bir belirteç olan ‘vasküler endotelyal büyüme faktörü’ (VEGF) ve tümör vaskülarite derecesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Bu nedenle, endocan, kanser olgularında tümör büyüklüğü ve anjiogenezinde rol oynar. Kanser ilerlemesinde ve nüksetmesinde önemli rol oynayan anjiogeneze ise kötü prognoz göstergesidir (6, 7). Hepatoselüler kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada; endotel hücrelerine göre kanser hücrelerinde endocan mRNA ekspresyonunun daha fazla olduğu, dolayısıyla endocan mRNA seviyeleri ile kanser arasında bir ilişki bulunduğu ortaya konulmuştur (8,9). Meme, böbrek ve akciğer kanserlerinde serum endocan düzeylerinin arttığı, bu artışın metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10).

Malign tümörlerin ortaya çıkmasında, malign tümörlerle ilişkili inflamasyon (11) ile anjiogeneze (12) ve tümör yayılımında rol oynadığı gösterilen endocan seviyelerinin, endometrium kanseri olgularına ait serum ve doku örneklerinde artacağı akla gelmiştir. Dolayısıyla, endometrium kanserinin diğer benign endometrium patolojilerinden ayırt edilmesinde ve endometrium kanserinin öngörülmesinde endocan düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacıyla bu tez çalışması planlanmıştır. Çalışma sonunda elde edilecek verilerin hastalığın öngörülmesine ve tanısına yardımcı olabileceği ve bu konudaki literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİUM KANSERİ

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Uluslararası Kanser Enstitüsü verilerine bakıldığında, 2010-2014 yıllarında endometrium kanseri tanı sıklığının 27.5/100000 ve endometrium kanserine bağlı yıllık ölüm oranının 4.6/100000 olduğu görülmektedir. Bu hastalığa bağlı beş yıllık ortalama sağkalım oranı ise %81.3 olarak bildirilmektedir. Endometrium kanserini en sık görüldüğü yaş aralığı, 55-64 yıl (ortalama 62 yıl) arasındadır (13). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser İstatistikleri'ne göre, 2014 yılı itibarıyla, endometrium kanseri, kadınlarda en sık görülen 4. kanserdir (14).

2.1.2. HİSTOPATOLOJİ

Endometrium kanseri histopatolojik açıdan iki grupta incelenir (15, 16).

Tip 1 kanserler, endometrium kanserlerinin %80-85'ini oluşturur. Genellikle endometrioid tümörleri içeren tip 1 kanserler, erken evrede tanı alır ve bu nedenle, iyi seyir gösterir. Bu kanserlerin çoğu, karşılanmamış östrojen etkisi sonucu meydana gelen endometrial hiperplazi veya endometrial intraepitelyal neoplazi gibi öncü lezyonların zemininde gelişir (15).

Tip 2 kanserler, endometrium kanserlerinin %15-20'sini oluşturur. Seröz papiller kanserler ve şeffaf hücreli adenokanserleri içeren tip 2 kanserler, ileri evrede tanı alan, yüksek dereceli ve oldukça kötü prognozlu tümörlerdir. Östrojen, bu kanserlerin patogeneğinde yer almaz ve bu nedenle tip 2 endometrium kanserlerinin öncül lezyonları mevcut değildir (16).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 1 endometrium kanseri için başlıca risk faktörü, endojen ve/veya ekzojen östrojene uzun süreyle maruz kalınmasıdır. Diabetes mellitus, şişmanlık, hipertansiyon, tamoksifen tedavisi ve nulliparite diğer risk faktörleri arasında yer alır (17,18).

2.1.3.1. AŞIRI ÖSTROJEN MARUZİYETİ

Östrojenin kullanım miktarına ve süresine bağlı olarak endometrium kanseri riski artar (19,20). Sistemik östrojen tedavisine progesteron eklenmediğinde endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskindeki artış daha belirgindir. Progesteronla karşılanmamış sistemik östrojen tedavisini bir yıl boyunca alan kadınlarda endometrial hiperplazi riski %20-50 arasında değişir (21).

Şişman kadınlarda yağ dokusu ve bu dokudaki androjen aromatzasyonu artmıştır. Buna bağlı olarak, endojen östrojen üretimi hızlanmıştır ve seks hormon bağlayıcı globülin seviyesi düşmüştür. Dolayısıyla, endometrium kanserinin görülme olasılığı artar (22, 23).

Bir östrojen reseptör modölatörü olan tamoksifen, menopoz sonrası dönemde bulunan kadınlarda kanser riskini artırırken menopoz öncesi dönemde bulunan hastalardaki etkisi belirsizdir (24).

Erken menarş ve geç menopoz, östrojen maruziyeti süresini uzattığı için endometrium kanseri riskini arttırmaktadır (17, 25, 26).

Bazı over tümörleri östrojen salgılayarak endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Granüloza hücreli over tümörü bulunan hastalara yapılan endometrial örnekleme sonuçlarına göre, olguların %25-50'sinde endometrial hiperplazi ve %5-10 kadarında endometrium kanseri tespit edilmiştir (27, 28).

2.1.3.2. YAŞ

Endometrium kanseri, en sık olarak 55-64 yaş aralığında görülür ve bu hastalık için ortalama görülme yaşı yaklaşık 62 yıldır. Endometrium kanserinin nispeten daha genç yaşta görülmesinin nedenleri; kronik anovulasyon, şişmanlık, nulliparite ve eş zamanlı görölen seks kord stromal over tümörleri olarak sayılabilir (29).

2.1.3.3. DİABETES MELLİTUS VE HİPERTANSİYON

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörünü etkinleştirdiğı, buna bağlı olarak mitotik etkinliğı hızlandırdığı ve endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Hiperglisemi ve hiperinsülineminin tümör hücrelerinin sayısını çoğalttığı ve metastazları kolaylaştırdığı varsayılmaktadır. Endometrium kanseri riskinin diyabetik kadınlarda 2.5-3.4 kat oranında arttığı görölmüştür (30-35).

Hipertansiyonu tanısı konulan şişman kadınlarda ise endometrium kanseri riski 3.5 kat artmıştır (36).

2.1.3.4. NULLİPARİTE VE İNFERTİLİTE

Doğum sayısındaki artış, endometrium kanseri riskini nispeten düşürmektedir. Bunun nedeni, kronik anovulasyonla ilişkili infertilitenin endometrium kanseri için risk faktörü olmasıdır (25, 37). Nullipar kadınlardaki kanser riski, primiparlara göre 2 kat daha fazladır. Kanser tanısı alan kadınların %23-31 kadarı nullipardır (38).

2.1.3.5. AİLE ÖYKÜSÜ

Birinci derece akrabalarında endometrium kanseri bulunmayan kişilerde 70 yaşına kadar endometrium kanseri riski %1.7 olarak belirlenmiştir. Birinci derece akrabalarında endometrium kanseri bulunan kişilerde ise risk %3.5 olarak saptanmıştır. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olan kadınlarda da endometrium kanseri gelişme riski artmıştır (39).

Lynch sendromu, DNA yanlış eşlenmesini onaran genlerdeki mutasyon sonucu otozomal dominant olarak ortaya çıkar. Bu mutasyon, kolon kanseri gelişme riskini artırır. Bu sendromda, ayrıca, safra yolu, mide, pankreas, üriner sistem, ince bağırsak, over ve endometrium kanseri gelişme riski de artmıştır. Lynch sendromu olgularında, yaşam boyu endometrium kanseri gelişme olasılığı %27-71 arasında değişir (40, 41). BRCA 1 mutasyonu bulunanlarda, endometrium kanseri riski %2.6 iken Cowden sendromu olgularında yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %17 civarındadır (42, 43).

2.1.3.6. MEME KANSERİ

Meme ve endometrium kanseri oluşumundaki en önemli faktörler, karşılanmamış östrojen ve genetik yatkınlık olarak bilinir. Şişmanlık ve nulliparite, iki kanser için ortak risk faktörüdür. Meme kanserindeki tamoksifen kullanımı, endometrium kanseri oluşma riskini artırır. Seröz tip endometrium kanserli hastaların %20'sinde meme kanseri öyküsü vardır (44).

2.1.4. KORUYUCU FAKTÖRLER

Endometrium kanseri için koruyucu faktörler; son doğumun ileri yaşta olması, oral kontraseptif kullanımı, diyet, sigara, egzersiz ve asetilsalisilik asit kullanımı olarak sayılabilir.

Endometrium kanseri riski, östrojen-progesteron içeren kombine oral kontraseptif kullanımı ile %50'den fazla oranda düşer. Bu etki, progesteronun östrojenin neden olduğu endometrial proliferasyonu azaltması ve endometriumdaki döngüsel dökülmeyi sağlaması ile meydana gelir. Oral kontraseptif kullanım süresinin uzunluğuna ve kullanılan progesteron dozunun yüksekliğine bağlı olarak koruyucu etki artar. Oral kontraseptif bırakıldıktan sonra da 10 ila 20 yıl süreyle ilacın koruyucu etkisi sürmektedir. Aynı koruyucu etki, yalnızca progesteron içeren mini hapların, progesteron içeren iğnelerin ve progesteronlu rahim içi araçların kullanımında da görülür (44-48).

Fiziksel etkinlik ile endometrium kanseri riski %30-40 düzeyinde azalır. Bu etki, fiziksel etkinlik artışıyla şişmanlık riskinin azalması, yağ dokusu miktarının azalmasıyla serum östrojen düzeyinin düşmesi ve seks hormon bağlayıcı globulin seviyesinin artması sonucu ortaya çıkmaktadır (49).

Kronik inflamasyon sonucu üretilen sitokinlerin anjiogenezi arttırarak endometrial karsinogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir. Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz enzimini baskılayarak kronik inflamasyonu ve dolayısıyla endometrium kanseri riskini azaltır (50).

Sigara, karaciğerdeki östrojen metabolizmasını etkiler, dolaşımdaki östrojen seviyesini azaltır, erken menopoza ve vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Bu sayede, menopoz sonrası dönemde bulunan ve/veya hormon replasman tedavisi alan kadınlarda endometrium kanseri riskini düşürür (51, 52).

Kırk yaşında ve üzerinde doğum yapan kadınlarda, son doğumunu 25 yaşın altında yapan kadınlara kıyasla endometrium kanseri riski %44 oranında düşüktür. Bunun yanı sıra, son doğum yaşındaki her 5 yıllık artış, endometrium kanseri riskini %13 oranında azaltır. Progesteron düzeyinin gebelikte yüksek seyretmesi, kanser riskinin arttığı ileri yaş kadınların endometriumuna olumlu etkiye bulunur ve malignite riski taşıyan hücrelerin doğumla beraber atılmasına katkı sağlar (53).

2.1.5. TANI

Menopoz sonrası dönemde meydana gelen normal dışı vajinal kanama, endometrium kanserinin en sık görülen belirtisidir. Hastaların sadece %20'sinde anormal vajinal kanama

yoktur. Olguların sadece %5'i, menopoz öncesi dönemdeki adet düzensizliği nedeniyle başvurur (54-56). Menopoz sonrası dönemde bulunan ve vajinal kanama nedeniyle başvuran hastalarda, sıklık sırasıyla atrofik endometrium (%45), hiperplazik endometrium (%15) ve endometrium kanseri (%7) gözlenmektedir (57).

Anormal vajinal kanama öyküsü ile gelen hastalar, ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Öncelikle uterusun şekli, boyutu ve hareketliliği incelenmelidir. Ardından, gebelik kesinlikle dışlanmalı, kanama miktarı fazlaysa mutlaka hemoglobın değeri ve pıhtılaşma bozukluğu olup olmadığına bakılmalıdır. Kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi pelvik ultrasonografidir (58). Ultrasonografide, uterus kavitesi içinde bir patoloji varlığından (polip gibi) şüphelenildiğinde salin infüzyon sonografi (SİS) ve histeroskopi uygulanmalıdır (59). Endometrium kanserinin dışlanması ve kesin tanının konulması için mutlaka endometrial biyopsi alınmalıdır (60).

Endometrium kanseri için altın standart tanı yöntemi olan endometrial biyopsi, karmen kanül veya pipel kullanılarak, muayenehane veya ameliyathane şartlarında yapılır. Muayenehane ve ameliyathane şartlarında yapılan endometrial biyopsilerin tanısal doğruluk oranları benzerdir. Muayenehane şartlarında yapılan biyopsi sonrası kanser saptanmadığı halde klinik belirtiler devam ediyorsa ameliyathane şartlarında tekrar örneklemeye yapılması gerekmektedir. Muayenehane ortamında yapılan örneklemeye, hastaların %5-8'inde başarısız olmaktadır (58).

Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler ya da adenokarsinom saptanan ve endometrium kanseri riski taşıyan hastalardan biyopsi alınmalıdır (61-63).

Rutin kontrol için gelen hastalarda; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile rastlantısal olarak endometrial kalınlaşma veya menopoz sonrası dönemde endometrial kavitede sıvı görülürse endometrium biyopsisi gibi ileri tetkikler önerilebilir. Klinik belirtisi olmayan ve endometrium kalınlığı <10 mm olarak ölçülen hastalardan alınan endometrial biyopsilerde kanser saptanma riski %6 olarak bildirilmiştir (64, 65).

2.1.6. TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Endometrium kanseri tanısı konulan olgular; asit, metastaz, uterus dışı kitle ve eşlik eden hastalık açısından değerlendirilmelidir. Serum CA 125 düzeyi, hastalığın yaygınlığı ile ilgili bilgi sağlayabilir (66). Klinik evreleme yapılması gereken ve fertilesi korunması planlanan hastalarda; ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlere kıyasla manyetik rezonans görüntüleme serviks ve myometrium tutulumunu göstermede daha yararlıdır (67, 68).

2.1.7. EVRELEME

Endometrium kanserinde evreleme, 2009 yılında yeniden düzenlenen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre cerrahi olarak yapılır (63, 69).

Tablo I: Endometrium kanserinde kullanılan 2009 FIGO cerrahi evrelemesi

Evre	Tanım
Evre I	Tümör uterus korpusuyla sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok veya %50'nin altında myometrial invazyon var
IB	%50 veya üzerinde myometrial invazyon var
Evre II	Servikal stromal invazyon var
Evre III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım var
IIIA	Tümör uterus serozasına ulaşmış ve/veya adneksiyel tutulum var
IIIB	Vajen ve/veya parametrium tutulumu var
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı var
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı var
Evre IV	Mesane ve/veya bağırsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz var
IVA	Mesane ve/veya bağırsak mukozası tutulumu var
IVB	Uzak metastaz var (intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dahil)

Evre I'de derin myometrial invazyon prognoz açısından önemlidir. Myometrial invazyonun derecesi tümör virulansı ile doğru orantılıdır (63). Standart evreleme; tip 1

(ekstrafasyal) histerektomiye, bilateral salpingo-ooforektomiye ve bilateral paraaortik-pelvik lenf nodu diseksiyonunu kapsar. Tip 2 kanser varsa omentektomi de yapılmalıdır. Cerrahi evrelemeyi değiştirmemesine rağmen batin yıkama sitolojisi alınır. Metastaz varlığında sitoredüksiyon yapılması ve şüpheli görülen alanlardan biyopsi alınması önerilir (69).

2.1.8. TEDAVİ

Endometrium kanserinin kesin tedavisi histerektomidir. Standart yaklaşım; total abdominal histerektomiye, bilateral salpingo-ooforektomiye ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu kapsar. Lenf nodu diseksiyonu; hastalığın yayılımıyla ilgili fikir edinilmesini, prognozun öngörülmesini ve cerrahi sonrası tedavinin planlanmasını sağlar (63).

Fertilitesini sürdürmek isyeten endometrium kanserli genç hastalarda, progesteron verilerek konservatif bir yaklaşım sağlanabilir (70). Bu hastaları seçmek için endometrium örneklemede grade 1 veya 2 endometrioid tip adenokarsinom tanısı konulan olgularda histerektomi sonrası frozen inceleme istenir. Serviks ya da adneks tutulumu mevcut değilse, tümör çapı <2 cm ise ve cerrahi sırasında uterus dışı hastalık şüphesi uyanmadıysa, cerrahi evreleme tam olarak yapılmayabilir (69, 71).

Endometrium kanseri olgularında, evre ve grade, adjuvan tedavi kararını belirleyen en önemli ölçütlerdir. Jinekolojik Onkoloji Grubu, yaşa ve üç ayrı patolojik ölçüte göre orta-yüksek riskli hastaları tanımlamıştır. Söz konusu patolojik ölçütler; grade 2 veya 3 tümör, lenfovasküler invazyon ve derin myometrial invazyon olarak belirtilmiştir. Bu ölçütlerin bulunmadığı olgular, düşük-orta risk grubunda yer alır. Düşük-orta risk grubu, iyi prognoza sahip olduğu için cerrahi sonrası kemoterapi veya radyoterapi uygulanmadan takip edilebilir (72). Hastalığın lokal nüksetme riskini azaltmak amacıyla orta-yüksek riskli gruplara adjuvan radyoterapi verilebilir. Ancak radyoterapinin sağkalıma etkisi yoktur (73).

Radyoterapinin uzak rekürensler e etkisi olmaması nedeniyle kombine kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, berrak hücreli veya evre 1-2 seröz endometrium kanserlerinin tedavisinde önerilir ve adjuvan tedavi yaklaşımında düşünülebilir (74). Evrelenemeyen hastalarda da, cerrahi tedavi sonrası pelvik radyoterapi verilebilir (75). Evre 3-4 (ileri evre) endometrium kanserlerinde karboplatin ve paklitaksel gibi kombine kemoterapi rejimleri adjuvan tedavi olarak uygulanabilir (76).

2.2. ENDOMETRIAL HİPERPLAZİLER

Endometrial hiperplazi, endometrium glandlarının farklı büyüklükte ve görünümdeki fizyolojik olmayan proliferasyonudur. Fizyolojik olmayan proliferasyon, azalmış stromaya ve glandüler yapıdaki değişiklikler işaret eder. Proliferatif endometriuma göre hiperplazik endometriumda gland/stroma oranı artmıştır (77, 78). Polipler, düzensiz proliferatif endometrium, kistik atrofi, tubal metaplazi, endometrial glandüler ve stromal yıkım; hiperplazilerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (79).

Vellios ve arkadaşları, hiperplazileri kistik adenomatöz ve atipik hiperplazi diye sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, yıllarca kullanılmasına rağmen nesnel bulunmamıştır (80). Kurman ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptıkları sınıflandırmada, endometrial hiperplaziler, yapısal değişiklikler (basit ve kompleks), sitolojik ve nükleer atipi (atipisiz ve atipili) içermelerine göre gruplandırılmıştır (81). Halen en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma olan bu tasnif, 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) tarafından da kabul görmüştür ve WHO 94 olarak adlandırılmıştır.

2.2.1. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLANDIRMASI (WHO 94)

Endometrial hiperplaziler, endometriumun nükleer atipi durumuna, glandüler ve stromal yapısına göre dört gruba ayrılır;

- Basit atipisiz endometrial hiperplazi,
- Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi,
- Basit atipili endometrial hiperplazi,
- Kompleks atipili endometrial hiperplazi.

Basit atipisiz endometrial hiperplazide, glandların arasında boyut ve şekil farklılığı mevcuttur, glandların bir kısmında kistik genişleme izlenmektedir ve gland/stroma oranı, gland lehine artmıştır.

Kompleks endometrial hiperplazilerde gland/stroma oranı basit hiperplazilere kıyasla artmıştır ve glandlar stromaya ve lümene doğru çıkıntı yapar. Gland epitelinde atipi olması halinde, kompleks atipili endometrial hiperplazi adı verilir (81-83).

Kurman ve arkadaşlarının çalışmasında, 13.5 yıl süreyle tedavi edilmeyen endometrial hiperplazi olguları ve sonrasında histerektomi yapılan 170 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Sonuç olarak, hiperplazi çeşitlerinin kansere olan ilerleme oranı yüzde olarak belirtilmiştir (**Tablo 2**). Bu çalışma, WHO 94 sınıflandırması için en önemli kanıt olarak gösterilmektedir. Atipi varlığı, bu sınıflandırmada endometrium kanserine ilerlemenin en önemli göstergesidir. Hiperplazilerin büyük bir kısmının kendiliğinden düzeldiği ya da değişmediği görülmüştür (81).

Tablo II: WHO 94 Sınıflandırmasına göre endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir.

Hiperplazi tipi	Gerileme (%)	Sebat etme (%)	Kansere ilerleme (%)
Basit atipisiz	80	19	1
Kompleks atipisiz	80	17	3
Basit atipili	69	23	8
Kompleks atipili	57	14	29

WHO 94 sınıflandırmasında, atipili kompleks hiperplaziyle iyi diferansiye endometrioid tip endometrium adenokarsinomunun ayırt edilmesinde sorun yaşanabilir. Trimble ve arkadaşları, atipili endometrial hiperplazi tanısı alan 289 hastanın endometrium biyopsilerini tekrardan incelediklerinde %29’unda invazif endometrium adenokarsinomu olduğunu saptamıştır (84).

Tanı ölçütlerinin öznel olması, dolayısıyla tanının tekrarlanabilirliğinin ve tanıları arasındaki uyumun düşük olması; WHO 94 sınıflamasının en önemli olumsuzluğudur. Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından, 2006 yılında, atipili endometrial hiperplazi tanısı almış olan 306 hastanın endometrial biyopsileri üç ayrı patolog tarafından tekrar incelenmiştir. İnceleme sonucunda en az 2 patoloji uzmanının aynı fikirde olduğu görülmüştür ve bu durum, çoğunluk tanısı olarak kabul edilmiştir. Hastaların %40’ının tanısında, üç ayrı patolog hemfikir olmuştur. Çoğunluk tanısı, hastaların %7’sinde normal, %18’inde atipisiz endometrial hiperplazi ve %29’unda adenokarsinom olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak, atipili endometrial hiperplazi tanısı konusunda uzlaşma ve tekrarlanabilirlik oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür. Söz konusu çalışmada atipili endometrial hiperplazi tespit edilen hastaların histerektomisi 12 hafta içinde yapılmış ve hastaların

%43'ünde endometrium kanseri saptanmıştır (85, 86). Pek çok çalışmada, atipili endometrial hiperplazi belirlenen hastalarda invazif kanser sıklığının %17-52 oranında değiştiği görülmüştür (87).

Özetle, WHO 94 sınıflandırması, endometrium hiperplazilerine özgü bir tedavi yaklaşımına işaret etmediği ve önemli olumsuzluklara yol açabildiği için yeni bir sınıflandırma sistemine gereksinim duyulmuştur ve 2000'li yılların başında Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir (88).

2.3. ENDOMETRIAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (EİN)

Endometrium adenokarsinomunun öncül lezyonları, EİN sınıflandırma sistemine göre isimlendirilmektedir (89).

2.3.1. SINIFLANDIRMA

Hastaların tedavisinin daha iyi planlanması için oluşturulmuş bir yöntem olan EİN sınıflandırması; benign, premalign ve malign ayrımını yapabilmek için genetik, histomorfolojik ve klinik bilgiler toplanarak ortaya konulan nesnel patolojik ölçütleri içermektedir (88, 90, 91). Bu sınıflandırma; tanısal, topografik, fonksiyonel kategori ve tedavi başlıkları altında yapılmaktadır. EİN sınıflandırmasında tanı kategorileri ve önerilen tedavi yaklaşımları aşağıda gösterilmiştir (**Tablo 3**).

Tablo III: EİN sınıflandırma sisteminde tanı kategorileri ve önerilen tedavi yaklaşımları

Tanı	Topografi	Fonksiyonel Kategori	Tedavi
Endometrial hiperplazi	Fokal	Östrojen etkisi	Hormonal
Endometrial intraepitelial neoplazi	Fokal başlar, diffüze ilerler	Pre-kanser	Hormonal veya cerrahi

Endometrial kanser	Fokal başlar, diffüze ilerler	Kanser	Cerrahi
-----------------------	----------------------------------	--------	---------

WHO 94 sistemindeki kompleks atipili endometrial hiperplazilerin hepsi yeni sınıflama sisteminde EİN tanısı almamaktadır. Bir başka ifadeyle, EİN ve WHO 94 sınıflandırma sistemi birbirleriyle tam uyuşmamaktadır. Aynı şekilde, basit ve kompleks atipisiz endometrial hiperplazi tanısı alan hastaların örnekleri tekrar incelendiğinde de EİN tanısı konulabilir. WHO 94 sınıflandırmasına göre kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı konulan hastaların yaklaşık %64'ü EİN tanısı alabilir (92).

Gerçek bir endometrium kanseri öncülü olan EİN tanısı konulurken birtakım moleküler testler yapılmalıdır. Testlerde monoklonalitenin ve PTEN mutasyonunun yanında kompüterize morfolometrik analiz yapılarak hesaplanan D skorunun da 1'in altında olduğu gösterilmelidir (90, 93-95). Kompüterize morfolometrik analiz ile hesaplanan D skoru ≤ 1 olanlar, D skoru > 1 olanlarla karşılaştırıldığında; endometrium kanseri gelişme riskinin yaklaşık 45 kat arttığı görülmüştür (96, 97).

Kompüterize morfolometrik analiz yöntemi, pratik kullanıma uygun olmadığı için EİN tanısını koymak amacıyla hematoksilin-eozinle boyalı preparatlar ve konvansiyonel ışık mikroskobu kullanılarak bazı öznel tanı ölçütleri oluşturulmuştur (**Tablo 4**). Öznel tanı için bu ölçütlerin tamamının bulunması gerekir (91).

Tablo IV: EİN sınıflamasında kullanılan öznel tanı ölçütleri

Ölçüt	Yorum
Yapı	Gland > stroma Alanı
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap >1 mm
Taklit eden lezyonların dışlanması	Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, polipler ve onarım süreci

Progesteron tedavisi alan hastalarda stromal psödodesidualizasyon meydana geleceği için stroma kalınlaşacak ve glandlar birbirinden uzaklaşacaktır. Bu durum, subjektif tanı ölçütlerinden olan lezyon boyutunu ve gland yoğunluğunu değiştireceği için tanı koyarken güçlüklerle neden olabilir. Bu sebeple, jinekologlar hastanın tedavi alıp almadığını mutlaka belirtmelidir. Hormonal tedavi nedeniyle tanı koymada güçlük çekilmemesi için çekilme kanamasından 2-4 hafta sonra endometrial biyopsi yapılması daha uygun olacaktır (98).

Baak ve arkadaşlarının çalışmasında, hiperplazi tanısı konulan ve sonrasında endometrium kanseri gelişen 67 hastadan alınan endometrial örneklerin %97'sinde EİN ve sadece %78'inde atipili endometrial hiperplazi belirlenmiştir. Dolayısıyla, endometrium kanseri olan hastalarda öncül lezyonun EİN olma ihtimali, atipili endometrial hiperplazi olma ihtimalinden fazladır (99).Yapılan bir başka çalışma ise, iyi diferansiye endometrioid tip endometrium adenokarsinomu için öncül lezyonun EİN olduğunu göstermektedir (93).

EİN olgularında, tanı anında %40'a kadar yükselme ihtimali olan iyi diferansiye endometrium kanseri bulunma riski, en önemli sorundur (100, 101). Buna karşılık, EİN sınıflandırması, WHO 94 sınıflandırmasındaki tanı uyumsuzluklarını ortadan kaldırmış gibi görünmektedir (92).

2.4. PREKANSERÖZ ENDOMETRİAL LEZYONLAR

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrial hiperplazi tanısı, en sık 50-54 yaşları arasında konulur. Anormal uterin kanaması olanların %1.5-15 kadarında ve histerektomilerin %5'inde mevcuttur (83, 102). EİN tanısı ise ortalama olarak 53 yaşında alınır ve tüm endometrial örneklemelerin %1.4'ünde saptanır. Bir çalışmaya göre, EİN tanısı endometrial kanser tanısı alınmadan ortalama 4 yıl önce konulur (99, 100, 103).

2.4.2. RİSK FAKTÖRLERİ

EİN gelişimi, tip 1 endometrium kanseri gelişimine benzer olarak, endojen veya ekzojen östrojene maruziyetin karşılanamaması sonucu meydana gelir. Bu durum için risk faktörleri, tip 1 endometrium kanseri için belirlenmiş risk faktörlerine benzerdir. Şişmanlık, progesteronsuz postmenopozal östrojen tedavisi, nulliparite, tamoksifen kullanımı, kronik anovulasyona neden olan polikistik over sendromu gibi durumlar ve östrojen salgılayan tümörler (tekomalara, granüloza hücreli tümör), risk faktörleridir(17, 18).

2.4.3. TANI

Endometrial hiperplazi ve EIN genelde klinik bulgu verir. Menopoz öncesi dönemde bulunan kadınlar, menoraji ve/veya metroraji nedeniyle hekime başvururken menopoz sonrası dönemde bulunan kadınlar, vajinal kanama yakınmasıyla gelir. Hastaya endometrial biyopsi yapılarak endometrial patolojinin bulunup bulunmadığına bakılır. Bunun yanında, ayrıntılı bir öykü alınır, fizik muayene ve ultrasonografi görüntülemesi yapılır. Bu değerlendirmeler, hem risk faktörlerinin hem anormal uterin kanama nedenlerinin belirlenmesinde yararlıdır.

2.4.4. TEDAVİ

EİN ve endometrial hiperplazisi olgularının tedavisi planlanırken öncelikle hiperplazinin atipili veya atipisiz olması ve hastanın doğurganlık arzusu dikkate alınmalıdır. Daha sonra, hastanın yaşına, cerrahi açıdan risk olup olmadığına ve menopoz durumuna bakılır.

Atipisiz endometrial hiperplazilerin kansere dönüşme ihtimali daha düşük olduğundan tıbbi tedavi ve izleme önerilir. İzleme yaklaşımında, normal endometrium histolojisi elde edilene kadar 3-6 ay aralıklarla endometrial biyopsi uygulanır. Bu yaklaşım, özellikle progesteron tedavisinin uygulanmadığı veya progesteron tedavisinin yan etkiye yol açtığı olgularda tercih edilir. Bu tedavi yöntemi ile olguların %70'inde hiperplazi geriler. Hastalık tekrar ederse veya ilerlerse başka bir tedaviye geçilir (104).

Tıbbi tedavinin ilk basamağında progestinler yer alır. Progestinler, östradiolü daha az etkin olan östrona çevirerek östrojenin mitojenik etkisini azaltmaktadır. Ayrıca, selektif östrojen reseptör modülatörleri, danazol, aromataz inhibitörleri ve gonadotropin serbestleyici hormon agonistleri de tedavide kullanılabilir. Anovulasyon tanısında ise kombine oral kontraseptif tedavisi veya ovulasyon indüksiyonu uygulanabilir (77, 105).

Tedavide en çok kullanılan progestin, medroksiprogesteron asetatdır. Medroksiprogesteron asetat, 3-6 ay süre ile ayda 12-14 gün boyunca, ağız yoluyla, 5-10 mg dozunda verilir. Endometrial örnekleme, 3-6 ay aralarla tekrar edilir. Genel olarak, 3-6 ay içinde klinik tablonun gerilemesi beklenir. Hastaların %80-90'ında lezyon gerilerken %10'unda hastalık tekrarlar. Uygulanan tedavi sonrası lezyon gerilemezse veya ilerlerse medroksiprogesteron asetat dozu arttırılır veya cerrahi tedavi düşünülebilir (77).

Atipili endometrial hiperplazinin kansere ilerleme ihtimali daha yüksek olduğu için hem klinik belirtileri düzeltecek hem hastalığın kansere ilerlemesini önleyecek bir tedavi planlanmalıdır. Eğer hasta menopozda ise veya doğurganlık arzusu yoksa cerrahi tedavi önerilmelidir. Fertilite arzusu varsa, yüksek doz megestrol asetat uygulanır ve 3 ay sonra kontrol endometrial biyopsi yapılır. Klinik tabloda ilerleme mevcutsa megestrol asetat dozu arttırılır. Megestrol asetat tedavisi uygulanırken 6-9 ay içerisinde gerileme beklenir. Lezyon gerilediğinde hastanın gebe kalınması önerilir. Gebelik istemi olmayan olgularda tıbbi tedaviye devam edilir ve 6-12 ay aralarla endometrium örnekleme yapılır. Atipili endometrial hiperplazide uygulanan tıbbi tedavi ile %60-85 oranında gerileme sağlanır. Olguların %40'ında tablo aynı şekilde devam eder ve %25'inde nüksetme riski artar (77, 106-109).

Atipili endometrial hiperplazide cerrahi tedavi tercih edildiğinde, servikal tutulum riski açısından total ekstrasfasyal histerektomi planlanmalı ve mümkünse frozen incelemesi de yapılmalıdır (110). Menopoz sonrası dönemde bulunan hastalarda, bilateral salpingooferektomi de gerçekleştirilmelidir. Frozen sonucu kanser değilse ve hasta menopoz öncesi dönemde bulunmaktaysa overler ve tuba korunabilir. Frozen sonucunun kanser olarak rapor edilmesi durumunda yaklaşık %5 oranındaki over metastazı riski ve özellikle genç hastalardaki %15 oranına varan eş zamanlı over kanseri riski düşünülerek bilateral salpingooferektomi yapılmalıdır (84, 111, 112).

EİN sınıflanmasına göre tanı konulan hastaların tıbbi tedavisi için uygulanacak progesteron dozu henüz netleşmemiştir. Hormon tedavisiyle %75 ile %80 oranında cevap alınır, ancak üç ayda bir endometrial biyopsi gerekmektedir. Hormon tedavisi, sebat eden EIN riskini %90 ve kanser gelişme riskini %75 oranında azaltır. Doğurganlık arzusunun olmaması veya tıbbi tedavinin başarısız olması durumunda frozen şartlarında histerektomi yapılmalıdır (100).

2.5 . ENDOMETRİAL POLİPLER

2.5.1. TANIM

Endometrial polipler, endometrium yüzeyinden kaynaklanan, pedinkül ile veya pedinkül olmaksızın endometriuma bağlı yapılardır. Çoğunlukla uterus fundusunda yer alan endometrial polipler, makroskopik olarak kırmızı-kahverengi renkte, düzgün yüzeyli ve ovoid yapılardır. Normal endometrium gibi menstrüel siklusun herhangi bir fazını taklit edebilirler.

2.5.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrial poliplerin prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık %8'dir (113,114). Anormal uterin kanamalı hastalarda prevalans %13-%50'ye kadar çıkar (113,114). Lynch sendromlu olgularda, genel popülasyona göre endometrial polip görülme riski artmıştır (115).

2.5.3. ETYOLOJİ

Proliferatif endometrial hastalıkların ortaya çıkmasındaki temel etken, progesteronla karşılanmamış östrojenin mitojenik etkisine endometriumun uzun süreli maruziyetidir (116). Ancak, bu görüş, menopoza sonrası dönemde görülen endometrial poliplerin nasıl ortaya çıktığını açıklayamamaktadır (116). Şişman kadınlarda endometrial polip sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni, yağ dokusunda androjenlerin östrojenlere periferik aromatisasyon sonucu dönüşümü ile oluşan hiperöstrojenik ortamdır ya da artmış insülinidir (117). Polip oluşumunda diğer bir etken de tamoksifendir (118).

2.5.4. HİSTOLOJİK TİPLER

Üreme dönemindeki polipler iki tipte olabilir. Hiperplastik tip, bazal tabakadan kaynaklanır östrojenlerin etkisiyle uyarılır. Diğer tip ise döngüsel hormonal değişikliklere yanıt veren glandları içerir ve morfolojik olarak çevresindeki endometrium dokusuyla benzerdir.

Menopoz sonrası dönemde görülen poliplerin çoğu, stromanın fibrotik dönüşümü sonucu atrofik morfolojiye sahip olur. Poliplerin atrofik olması nedeniyle menopoz sonrası dönemde gelişen polipler küretaj ile tamamen alınamayabilir, polipler sebat edebilir veya nüksedebilir (117).

Adenomatöz polip ise stromal bileşeni büyük oranda düz kas içeren ve nadir görülen polip tipidir (119).

2.5.5. KLİNİK BULGULAR

Poliplerin çoğu klinik bulguya sebep olmaz ve başka nedenlerle yapılan endometrial biyopsi ile tesadüfen polip tanısı konulur. Klinik olarak en sık anormal kanama izlenir. Poliple ilişkili anormal kanamalardan en sık görüleni metroraji olmakla birlikte menoraji, kahverengi lekelenme ya da menopoiz sonrası kanama da izlenebilir. Polipin ucundaki endometriumun hormon çekilmesine ilk yanıt veren ve proliferasyon döneminde de son rejenere olan kısım olması nedeniyle menstrüasyon öncesi ve sonrası lekelenme tarzında kanama ortaya çıkar. Uzun saplı polipler, sık olmasa da servikal kanaldan dışarı uzanabilir. Polipi dışarı atmak isteyen uterusun kontraksiyonlarına bağılı ağrılar görülebilir.

Endometrial poliplerin infertiliteye ya da kötü gebelik sonuçlarına neden olup olmadığı halen tartışmalıdır. Gebeliğin oluşmasına implantasyonu etkileyerek engel olabileceğı gibi oluşmuş gebeliğin kaybını da tetikleyebilir (120). Açıklanamayan infertilite olgularının %20'sinde sebebin endometrial polipler olabileceğı düşünülmektedir (120). Polipektomi sonrası intrauterin inseminasyon yapılanlarda yalnızca intrauterin inseminasyon yapılanlara göre gebelik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (121).

2.5.6. MALİGNİTE RİSKİ

Poliplerin %92-97'sinin benign olduğu ya da atipisiz hiperplazi içerdiği, %1-3'ünün atipili hiperplazi içerdiği (prealign polip) ve %1-3'ünün ise malign olduğu gösterilmiştir (122-125). Menopoiz öncesi dönemde bulunan ve klinik belirtisi olmayan hastalardaki çapı 1 cm'den küçük poliplerin çoğı (%57) kendiliğinden gerilemektedir (126). Şişmanlık, ileri yaş ve diabetes mellitus prealign ve malign polip için risk oluşturur (127). Yaş ilerledikçe endometrial poliplerin malignite olasılığı giderek artmaktadır. En yüksek malignansi riskinin 65 yaş üstü hastalarda olduğu ve polip zemininde malignite gelişen hastaların %32'sinin 65 yaşından büyük olduğu belirlenmiştir (125). Anormal kanamay yol açan endometrial polip olgularıyla karşılaştırıldığında, klinik belirti vermeyen endometrial polip olgularında kanser sıklığının 10 kat daha düşük (%0.1) olduğu bildirilmiştir (128). Menopoiz sonrası dönemde olup polip saptanan bir hastadaki endometrial adenokarsinom gelişme riski, menopoiz sonrası dönemde olup polipi olmayan bir hastaya göre dokuz kat daha yüksektir (116). Menopoiz sonrası dönemde bulunan ve kanaması olan hastalarda hiperplastik ve malign polip prevalansları sırasıyla %11.8 ve %10.9 olarak bildirilmiştir (114).

Tamoksifen kullanan hastalardaki poliplerin malignleşme sıklığı, tamoksifen kullanmayanlarınkine göre daha fazladır (129).

2.5.7. TANI

Küretaj, endometrial biyopsi ya da histerektomi ile elde edilen materyalin mikroskopik incelemesi sonucu endometrial polip tanısı konulur. Lezyonların eksizyonu ile hem tanı hem tedavi sağlanmış olur.

2.5.7.1. TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ

İlk basamakta uygulanan ve invazif olmayan bir yöntemdir. Hastanın transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmesinin en uygun olduğu dönem, endometrial kalınlığın en az olduğu siklusun 4-6. günleridir.

2.5.7.2. SALİN İNFÜZYON SONOHİSTEROGRAFİ

Anormal uterin kanaması olan hastalarda polip tanısında en yararlı olan ve invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Kavite içerisine yavaş yavaş yapılan salin infüzyonu sonrası transvajinal ultrasonografi yapılarak kavitenin içi değerlendirilir. Dilatasyon-küretaj ve histeroskopi gibi yöntemlere göre daha az invazif, daha ucuz ve hasta açısından daha konforlu bir yaklaşımdır (130). Endometrial patolojilerin tespitinde pelvik manyetik rezonansa göre daha duyarlıdır (%83-88'e %76) (130). Transvajinal ultrasonografiye göre daha yüksek özgüllüğe (%76'ya %94) ve duyarlılığa (%65'e %93) sahiptir (131). Bu yöntemin en önemli olumsuzluğu, histolojik inceleme için bir örnek alınamamasıdır. Körleme endometrial biyopsi ile birlikte uygulandığında, birçok hastada histeroskopiye gerek kalmadan tanı koydurucu olmaktadır (132, 133).

2.5.7.3. HİSTEROSKOPİ

Histeroskopi endometrial kavitenin doğrudan görüntülenmesine dayanan bir tanı yöntemidir. İşlem sırasında görüntülen lezyonun çıkarılmasına da olanak sağladığı için aynı zamanda bir tedavi şeklidir.

2.5.7.4. DİLATASYON VE KÜRETAJ

Endometrial kavitenin örneklenmesi ve kavitedeki lezyonun doğrudan görüntülenmeksizin çıkarılmaya çalışılması esasına dayanır. Fokal lezyonların çıkarılamama riski olduğu için mümkünse histeroskopi tercih edilmelidir (134).

2.5.8. TEDAVİ

Poliplerin çıkarılmasında körleme küretaj yerine histeroskopik polipektomi tercih edilmelidir (135). Anormal uterin kanaması olan ve menopoza öncesi dönemde bulunan hastalarda yapılan histeroskopik polipektomi, aylık kan kaybını azaltmakta ve hasta memnuniyetini arttırmaktadır (136, 137). İnfertilitede endometrial poliplerin rolü konusunda çelişkili görüşler olmasına rağmen poliplerin çıkarılması tercih edilir (117).

Risk faktörü taşımayan ve klinik belirtisi olmayan hastalarda çoklu polip varsa ya da menopoza öncesi dönemde polip çapı 2 cm'yi geçmişse polipektomi önerilir (122). Nüksetme açısından bakıldığında, hastaların %10'undan fazlasında daha önce polipektomi yapılmış olduğu görülmüştür (114).

2.6 ENDOCAN

Endotel hücrelerine özgü molekül-1 (ESM-1) olarak da adlandırılan endocan, 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından insan umbilikal ven endotel hücresi (HUVEC) cDNA kütüphanesinden elde edilmiştir(2). Protein kısmı tek gen tarafından üretilen ve glikozaminoglikan(GAG) olarak dermatan sülfat (DS) içeren bir proteoglikandır (2). ESM-1 molekülündeki protein kısmın yaklaşık % 10'unu sistein rezidüleri oluşturur (2). ESM-1, proanjiojenik büyüme faktörlerine ve proinflamatuvar sitokinlere cevaben tümör endotel hücrelerinden, böbrek ve akciğer endotelinden salgılanır (2, 3, 138).

ESM-1, protein yapısı bakımından insülin benzeri büyüme faktörü-bağlayıcı protein (IGFBP) ailesine % 15-28 oranında benzerlik gösterdiği için IGFBP ile ilişkili protein 6 (IGFBPrP6) olarak da adlandırılmıştır (2, 139). Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), HUVEC kültüründe ESM-1 üretimini ve salgısını arttırmaktadır. İnterferon-gama (IFN- γ), ESM-1 salgılanmasını baskılar (140).

ESM-1 proteoglikanı, sağlıklı insan serumunda düşük konsantrasyonlarda bulunur (3). İnflamasyon ve kanser ve patogenezinde potansiyel bir etkisinin olduğu düşünülen ESM-1, hücre adezyonunda önemli rol oynar (141). ESM-1'in inflamatuvar reaksiyonlardaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, akut ve şiddetli sepsis olgularında dolaşımda ESM-1 düzeyinin arttığı, serum ESM-1 düzeylerinin sepsis şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkili olduğu görülmüştür (140, 142). Diğer taraftan TNF- α tarafından üretilen ESM-1 (140), lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) aracılığıyla lökositlere bağlanarak, LFA-1 ile intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) 'in etkileşimini baskılar (141, 143). Lökositlerin etkinleşmesini ve adezyonunu önlediği için ESM-1'in antiinflamatuvar etkinliğe olduğu

düşünülmüştür. ESM-1 düzeylerinin, antiinflamatuvar sitokinlerden interlökin-10 düzeyleriyle korele olması da bu düşüncüyü desteklemektedir (144). ESM-1'in proinflamatuvar etkinliği ise, bazı hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmakta, bu moleküller de inflamasyonun olduğu endotel bölgesine lökositlerin göçünü ve adezyonunu hızlandırmaktadır (145-147).

Serum ESM-1 düzeyleri; glioblastoma (148), hipofiz adenomu (149), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (150), mide kanseri (151), kolorektal kanser (152), böbrek kanseri (153), mesane kanseri (7), over kanseri (154), hepatoselüler kanser (8, 155, 156) olgularında ölçülmüştür ve normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Bundan başka, yüksek ESM-1 mRNA düzeylerinin sayılan kanser tiplerinde kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 148-156).

Lenfanjiogenez, anjiogenez ve kanser ilerlemesinde rol oynayan VEGF-A ve VEGF-C gibi proanjiogenik moleküller, ESM-1 ekspresyonunu artırır (157). VEGF reseptör-2 aracılığıyla VEGF-A'nın in vivo ve in vitro ESM-1 ekspresyonunu tetiklediği görülmüştür. Dolayısıyla, ESM-1, VEGF-A ve VEGF reseptör-2 aracılığıyla hızlanan tümör anjiogenezinde rol alabilir (158).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.02.2018 tarihli ve 2018/2-58 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi bünyesinde yer alan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliğiyle Şubat 2018 ve Nisan 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Jinekoloji polikliniğine menometroraji şikayeti ile başvuran ve endometrial biyopsi alınan 90 hasta çalışmaya alındı. Endometrial biyopsi sonuçlarına göre 13 hastaya (%14.4) endometrium kanseri, 12 hastaya (%13.3) endometrial hiperplazi ve 65 hastaya (%72.2) endometrial polip tanısı konulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve hepsinden yazılı olarak onam alınmıştır.

Yaşı 25 ile 90 arasında değişen, çalışmaya katılmaya gönüllü olan, eş zamanlı kanseri veya malign tümörü olmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan, vücut kitle indeksi < 30

kg/m² olan, anormal vajinal kanama nedeniyle yapılan biyopsi sonucu endometrium kanseri, endometrial hiperplazi veya endometrial polip olarak rapor edilen hastalar çalışmaya alındı.

Yaşı 25'ten küçük ve 90'dan büyük olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, eş zamanlı kanseri veya malign tümörü olan, gebelik saptanan, sigara ve alkol alışkanlığı olan, vücut kitle indeksi >30 kg/m² olan, kemoterapi, radyoterapi veya hormon tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, gravidite, parite, yaşayan çocuk sayısı, menopoz durumu, eşlik eden hastalıkları, oral kontraseptif kullanımı, serum ve endometrial dokuda endocan düzeyleri ile ilgili veriler kaydedildi. Vücut kitle indeksi, aşağıdaki bağıntıya göre hesaplandı.

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

3.1. KAN ÖRNEKLERİ

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden, herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da cerrahi müdahale yapılmadan önce, standart biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Bu örnekler, +4 °C'de 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı başka bir tüpe aktarıldı ve çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

3.2. ENDOMETRİAL DOKU ÖRNEKLERİ

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden, herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan ya da cerrahi müdahale yapılmadan önce, dilatasyon ve küretaj yöntemiyle endometrium doku örneklemesi yapıldı. Bu doku örneklerinden 0,1 g tartıldı ve 0,1 M pH: 7,4 fosfat tamponundan 1 ml ilave edilerek Ultra Turrax (IKA Works, USA) marka homojenizatörle buz içerisinde 24,000 devir/dk da 1 dakika homojenize edildi. Homojenatlara daha sonra DrHielscher (Germany) marka sonikatörle 20,000 cycle/sec olacak şekilde 1 dakika ultrasonikasyon gerçekleştirildi. Ardından homojenatlar 10,000 g de 15 dksantrifüj edilerek supernatant ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20 °C'de saklandı.

3.3. ANALİTLERİN TAYİN YÖNTEMLERİ

Serum ve doku ESM-1 seviyeleri SunRed marka kitlerde (Shanghai Sunred Biological Technology) çalışıldı. Absorbans okumaları ChemWell marka okuyucuyla (ChemWell

Awareness Technology Inc. ELİSA Reader) yapıldı. Serum ve doku örnekleri, sırasıyla ng/l ve pg/ml biriminden ifade edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 20.0 (SPSS Inc., SPSS IBM, Armonk, NY, ABD) yardımıyla analiz edildi. Tanımlayıcı veriler, kategorik değişkenler için sayı ve % olarak belirtilirken sürekli değişkenler için ortanca (aralık: minimum-maksimum) veya ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Tablo V'te, katılımcıların sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, endometrium kanseri olgularının ortalama yaşı, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularının ortalama yaşından anlamlı olarak büyüktür (63.2 ± 11.5 yıl vs 46.8 ± 11.6 yıl, $p=0.001$ ve 63.2 ± 11.5 yıl vs 45.9 ± 11.6 yıl, $p=0.01$).

Endometrium kanseri olgularının ortalama boyu, endometrial polip olgularının ortalama boyundan anlamlı olarak kısadır (159.0 ± 2.6 cm vs 163.1 ± 5.3 cm, $p=0.003$). Endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularının ortalama vücut ağırlıkları istatistiksel olarak benzer bulundu (73.9 ± 6.4 kg vs 74.5 ± 11.1 kg vs 71.8 ± 11.5 kg, $p=0.491$). Benzer biçimde, endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularının ortalama vücut kitle indeksleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($30.0 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ vs $30.7 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ vs $28.2 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$, $p=0.184$).

Endometrium kanseri olgularının ortalama graviditesi, endometrial polip olgularının ortalama graviditesinden anlamlı olarak fazladır (4.0 ± 1.3 vs 3.2 ± 1.5 , $p=0.023$). Endometrial hiperplazi olgularının ortalama graviditesi, endometrial polip olgularının ortalama graviditesinden anlamlı olarak fazladır (4.3 ± 1.8 vs 3.2 ± 1.5 , $p=0.023$). Endometrium kanseri olgularının ortalama paritesi, endometrial polip olgularının ortalama paritesinden anlamlı olarak fazladır (3.1 ± 0.8 vs 2.6 ± 1.1 , $p=0.045$). Benzer biçimde, endometrium kanseri

olgularının ortalama yaşıyan çocuk sayısı, endometrial polip olgularının ortalama yaşıyan çocuk sayısından anlamlı olarak fazladır (3.1 ± 0.8 vs 2.6 ± 1.1 , $p=0.045$).

Tablo V: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	Endometrial Polip (n=65)	Endometrial Hiperplazi (n=12)	Endometrium Kanseri (n=13)	p
Yaş (yıl)	45.9 (26-85)	46.8 (30-70)	63.2 (45-77)	0.001 ^a , 0.01 ^b
Boy (cm)	163.1 (146-176)	161 (150-166)	159 (155-163)	0.003 ^a
Ağırlık (kg)	71.8 (49-113)	74.5 (55-90)	73.9 (65-90)	0.491
VKİ (kg/m ²)	28.2 (19-50)	30.7 (25-38)	30 (25-42)	0.184
Gravida	3.2 (0-9)	4.3 (2-8)	4 (2-6)	0.023 ^{a,c}
Parite	2.6 (0-7)	3.1 (2-6)	3.1 (2-5)	0.045 ^a
Yaşıyan çocuk	2.6 (0-7)	3.1 (2-6)	3.1 (2-5)	0.045 ^a

VKİ: vücut kitle indeksi

^aEndometrial polip ve endometrium kanseri grupları arasında anlamlı fark bulundu.

^bEndometrial hiperplazi ve endometrium kanseri grupları arasında anlamlı fark bulundu.

^cEndometrial polip ve endometrial hiperplazi grupları arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo VI’da katılımcıların klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, katılımcıların %26.2’si menopoz dönemindedir. Endometrium kanseri olgularındaki menopoz sıklığı endometrial polip ve endometrial hiperplazi olgularındaki menopoz sıklığından anlamlı olarak fazladır (%92.3 vs %26.2, $p=0.001$ ve %92.3 vs %33.3, $p=0.01$). Katılımcıların %7.8’inde oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttur. Endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olguları, oral kontraseptif kullanım sıklığı bakımından benzer bulunmuştur (%9.2 vs %8.3 vs %0.0, $p=0.524$).

Tüm katılımcıların %24.4’ünde diabetes mellitus olduğu belirlenmiştir. Endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olguları, diabetes mellitus sıklığı bakımından istatistiksel olarak benzerdir (%23.1 vs %16.7 vs %38.5, $p=0.398$). Tüm katılımcıların %26.7’sinde hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olguları, hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (%21.5 vs %33.3 vs %46.2, $p=0.160$).

Tablo VI: Katılımcıların klinik özellikleri

	Endometrial Polip (n=65)	Endometrial Hiperplazi (n=12)	Endometrium Kanseri (n=13)	p
Menopoz	17 (%26.2)	4 (%33.3)	12 (%92.3)	0.001 ^a , 0.01 ^b
KOK	6 (%9.2)	1 (%8.2)	0 (%0.0)	0.524
DM	15 (%23.1)	2 (%16.7)	5 (%38.5)	0.398
HT	14 (%21.5)	4 (%33.3)	6 (%46.2)	0.160

KOK: kombine oral kontraseptif, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon

^aEndometrial polip ve endometrium kanseri grupları arasında anlamlı fark bulundu.

^bEndometrial hiperplazi ve endometrium kanseri grupları arasında anlamlı fark bulundu.

^cEndometrial polip ve endometrial hiperplazi grupları arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo VII’de katılımcıların serum ve endometrial dokudaki endocan düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre; endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olguları, istatistiksel olarak benzer serum endocan düzeylerine sahiptir (322.5 ± 17.2 pg/ml vs 430.1 ± 82.4 pg/ml vs 330.9 ± 53.4 pg/ml, $p=0.249$). Benzer biçimde; endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olgularının endometrial dokudaki endocan düzeyleri de istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (3.3 ± 0.9 ng/g vs 2.9 ± 1.0 ng/g vs 3.4 ± 0.6 ng/g, $p=0.675$).

Tablo VII: Katılımcıların serum ve doku endocan değerleri

	Endometrial Polip (n=65)	Endometrial Hiperplazi (n=12)	Endometrium Kanseri (n=13)	p
Seum endocan (pg/ml)	322.5 (106-1942.3)	430.1 (97-2905.7)	330.9 (100.6-1767.5)	0.249
Doku endocan (ng/g)	3.3 (0.15-5.2)	4.2 (1.2-4.2)	3.4 (2.2-4.6)	0.675

Tablo VIII’de, çalışmada incelenen endometrium kanseri olgularının klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo VIII: Endometrium kanseri olgularının klinik özellikleri

Olgu	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Gravidite	Parite	Evre	Grade	Serum endocan (pg/ml)	Doku endocan (ng/g)
1	71	30,0	5	3	2	2	300.64	3.07
2	77	29,0	6	5	3	3	105.33	3.58
3	45	27,0	2	2	2	3	115.26	2.77
4	74	32,0	4	4	3	3	125.73	4.56
5	51	25,0	2	2	2	2	171.70	2.23
6	77	29,0	3	2	3	3	181.27	3.49
7	55	26,0	4	3	2	2	213.83	2.76
8	57	29,0	3	3	2	2	232.97	2.87
9	72	42,0	6	4	3	3	246.38	3.63
10	54	30,0	3	3	2	2	247.02	3.36
11	52	31,0	5	3	2	2	300.44	4.61
12	61	30,0	5	3	2	3	593.70	3.61
13	76	30,0	4	4	3	3	1767.52	3.83

V. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium kanseri %80-85 oranında endometrioid tip endometrium adenokarsinomu şeklinde ortaya çıkmaktadır (15, 159, 160). Endometrium kanserinin oluşum basamakları iyi bilinmekte olup endometriumun östrojen tarafından aşırı ve uzun süreli uyarılması buradaki en önemli faktördür. Progesteronla karşılanmamış aşırı östrojenik uyarı belli genetik mekanizmaların (başlıca PTEN tümör supresör gen mutasyonunun) da katkısıyla en sonunda adenokarsinom oluşumu ile sonuçlanır (15).

Normal endometrial dokudan adenokarsinoma kadar uzanan bu süreçte bir prekanseröz lezyon aşaması da bulunmaktadır. Bu aşamada tanı ve etkin tedavi ile hem klinik belirti kontrolünü sağlayabilmek, hem de kansere ilerlemeyi önleyebilmek olasıdır. Bununla birlikte, prekanseröz lezyon tanısı alan bir hastada tanı anında belli oranda invazif endometrium kanseri de görülebilir (161-165).

Endometrium kanserinde erken tanı için tümör belirteci gibi invazif olmayan tetkiklerin tanı değeri hala istenilen düzeylerde değildir. Hastaların yakın aralıklarla takibinin gerekmesi, araştırmacıları invazif ve morbiditesi yüksek girişimlerin yerine yeni biyokimyasal belirteçler tanımlamaya yöneltmiştir.

Malign tümörlerin başlamasında, ilerlemesinde, metastazında, malign tümörlerle ilişkili inflamasyonda rol oynayan, tümör oluşumu için gereken anjiogenezi ve tümör yayılımını artırdığı gösterilen endocanın, endometrium kanseri olgularının serum ve endometrial doku örneklerinde artacağı düşünülebilir. Bu nedenle, bu tez çalışması, serum ve endometrial doku örneklerindeki endocan düzeylerinin endometrium kanseri diğer benign endometrial patolojilerden ayırt etmek ve endometrium kanserini öngörmek amacıyla kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Yeni damarlanmanın meydana gelmesi olarak tanımlanan anjiogenezi, tümörün büyümesinde, yayılımında ve metastazında önemlidir. Damar yoğunluğundaki artış, anjiogenik etkinliğin bir göstergesidir. Bu gösterge, özellikle solid kanserlerdeki anjiogenezi değerlendirmek için kullanılır (154). Ayrıca anjiogenezi de rol alan endotel belirteçlerinin,

tümör dokularında, kan dolaşımında ve idrardaki düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (166-169).

Lokeshwar ve arkadaşları, mesane kanserli hastaların idrarında, tümör anjiogenezinde ve metastazında rol alan glikozaminoglikanlardan hiyaluronik asit ve onu parçalayan enzim olan hiyalüronidaz seviyelerini ELISA metodu ile tespit etmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mesane kanserli hastalarda hiyaluronik asit ve hiyalüronidaz düzeylerini daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, idrardaki hiyaluronik ve hiyalüronidaz ölçümlerinin mesane kanserinin tanısında ve evresinin belirlenmesinde yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ifade edilmiştir (162). Bu çalışmada, serum ve endometrial dokudaki düzeylerini ölçtüğümüz endocan molekülü, tıpkı hiyaluronik asit gibi, hem tümör anjiogenezinde hem de inflamasyonda rol oynayan ve glikozaminoglikan yapısında olan bir belirteçtir.

Anjiogeneze görevli büyüme faktörü olan VEGF-A proteininin in vivo ve in vitro olarak endocan yapımını arttırdığı gözlenmiştir (7). Endocan molekülünün yapımından sorumlu olan gen baskılandığında ise yeni damarlanmanın meydana gelmediği gözlenmiştir. Buna göre, endocan molekülünün tümör nedeniyle artan VEGF aracılığıyla üretiminin arttığı ve artan endocan düzeylerinin damar oluşumunu tetiklediği kanısına varılmıştır. Neticede, endocan, anjiogenezi artırarak tümörün yayılımında görev alabilir.

Endocan yapısındaki üronik asid, karboksil ve sülfat grupları nedeniyle fizyolojik pH varlığında negatif yüklüdür ve bu sinyal iletiminde görevli olan pozitif yüklü sitokin ve büyüme faktörleri için birer bağlanma yeridir. Hücre yüzeyindeki glikozaminoglikanlar ile sinyal molekülleri arasındaki bağlanmanın olması, sinyal moleküllerini proteolitik yıkımdan koruyarak yarılanma ömürlerini uzatır ve bu moleküllerin reseptörlerine bağlanmalarını kolaylaştırır (170). Zaten, Roudnický ve meslektaşları, VEGF-A tarafından yapımı uyarılan endocan molekülünün, hücre yüzeyindeki VEGF-A ile etkileşiminin VEGFR-2'ye bağlanmasını kolaylaştırdığını ve bundan dolayı da VEGF-A'nın sinyal üretme gücünün arttığını gözlemlemiştir (5). Yapılan hücre kültürü çalışmalarında da, endocan molekülünün hepatosit büyüme faktörüne bağlanarak aynı mekanizma ile bu faktörün mitojenik etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (171, 172).

Ziol ve meslektaşları, radyofrekans ablasyon tedavisi yapılan 150 hepatoselüler kanserli hastanın tümör biyopsilerinde bulunan endotel hücrelerindeki endocan ekspresyonunu

incelemiştir. Buna göre, 58 hastada endocan ekspresyonu olduğu ve endocan ekspresyonunun, yüksek serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri ve tümör büyüklüğü ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın neticesinde, AFP ve endocan düzeylerinin nüksetmeyi ve dolayısıyla prognozu gösteren iki bağımsız belirteç olarak tanımlanmıştır (166).

Chen ve arkadaşları, hepatoselüler kanserli hastalarda, tümör dokusu ve kanser izlenmeyen komşu karaciğer dokusundaki endocan ekspresyon düzeylerini karşılaştırmış ve kanser dokusundaki endocan ekspresyonunu daha yüksek saptamıştır. Ayrıca, kanserli dokuda artan endocan mRNA düzeylerinin serum AFP düzeyi, VEGF mRNA ekspresyonu ve kanserin vasküler invazyonu ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Tümör endotel hücrelerindeki aşırı endocan ekspresyonunun hepatoselüler kanserin invazyonu ve anjiogenez potansiyeliyle ilişkili olduğu ve kanserin ilerlemesini göstermede kullanılabileceği ifade edilmiştir (8).

Kang ve meslektaşları, erken ve ileri evre hepatoselüler kanserli hastalarda serum VEGF, endocan, syndecan-1 ve glypican-3 düzeylerini incelemiş; kanser olmayan alkolik sirozlu hastalara kanser olgularındaki serum endocan düzeylerini daha yüksek gözlemiştir. Kanser hastalarındaki serum endocan düzeyinin, sağkalım süresi ve invazyonla ilişkili olduğu, tümör endotel hücrelerinden sentezlendiği için iyi bir tümör anjiogenez belirteci olabileceği ve hatta anti-anjiogenik tedavide potansiyel bir hedef olabileceği bildirilmiştir (153).

Leroy ve arkadaşları, şeffaf hücreli böbrek tümörü olgularında serum endocan seviyelerini ölçmüşler ve sağlıklı bireylere göre serum endocan düzeylerinin 3-10 kat yükseldiğini belirlemişlerdir. Dolayısıyla, endocan, şeffaf hücreli böbrek tümörlerinin anti-anjiogenik tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (168).

Grigoriu ve meslektaşları, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde serum VEGF-A ve endocan seviyelerini yüksek gözlemlemiştir. Endocan anjiyogenezde rol aldığı için tümör büyümesi, metastaz, kötü prognoz ve kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (148).

Matano ve arkadaşları, hipofiz adenomlu hastalarda tümörün invazyonu ile endocan ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelemiş; artan endocan düzeyinin tümör anjiogenezinde rol aldığını ve hipofiz adenomlarının komşuluğundaki kavernoöz sinüse invazyonunu

gösterebileceğini söylemiştir. Bu çalışmada, endocan ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve tümör morfolojisi ile ilişkili olmadığı ve dolayısıyla hipofiz adenomlarının invazyonu ve anjiogenezi belirlemede yararlı olabileceği bildirilmiştir (169). Ayrıca, over kanserli hastaların doku örneklerinde de endocan ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (154).

Kanser hücrelerinde farklılaşma; bu hücrelerin hem morfolojik hem işlevsel açıdan normal hücrelere benzemesidir. Hücreler, iyi farklılaşmış tümörlerde köken aldığı dokuya benzerken kötü veya az farklılaşmış tümörlerde köken aldığı hücreye benzemez (173, 174). Zhang ve meslektaşları, mide kanserli hastalarda, tümör dokusundaki endocan ekspresyonunun yüksek olduğunu ve endocan ekspresyon düzeyi ile kanserin farklılaşma derecesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (171). Zuo ve arkadaşları da, kolorektal kanserli hastalarda endocan ekspresyonu ile kanserin diferansiyasyonu arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (172).

Tedavi edilmemiş akut myeloid lösemili hastalarda, ekspresyonu çeşitli inflamatuvar sitokinler tarafından tetiklenen endocan molekülünün serum seviyeleri artar. Öte yandan, bu hastalara kemoterapi uygulandığında serum endocan düzeyleri düşer. Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı komplikasyon meydana gelmesi ve kemik iliği rejenerasyonu olması durumunda, tedavi görmüş olan myeloid lösemi olgularında serum endocan düzeylerinin tekrar yükseldiği gözlemlenmiştir. Buna karşılık, antibiyotik tedavisinin, serum endocan düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Bundan dolayı, endocan molekülünün akut myeloid lösemi için bir belirteç olabileceği ve serum endocan düzeylerinin enfeksiyon ve kemik iliği rejenerasyonundan etkilenebileceği düşünülmüştür (175-180).

Lassalle ve meslektaşları, inflamasyonda endocan molekülünün rolünü araştırmıştır. Bu çalışmada; HUVEC kültür ortamına TNF- α , interlökin-4, IFN- γ , ve interlökin-1 β ilave edilmiş ve endocan mRNA ekspresyonundaki değişim gözlenmiştir. Buna göre, TNF- α veya interlökin-1 β ilave edildikten sonraki 2. saatte endocan mRNA düzeyinin artmaya başladığı ve 18. saatte tepe noktasına ulaştığı izlenmiştir. Aynı çalışmada, kültür ortamına TNF- α ve IFN- γ beraber eklendiğinde, interlökin-6, interlökin-8 ve adezyon molekülleri gibi çeşitli proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonunun uyarıldığı belirlenmiştir. Öte yandan, deney ortamına eklenen IFN- γ , TNF- α aracılı endocan mRNA ekspresyonundaki artışı baskılamıştır. Özetle, endocan ekspresyonunun sitokinlerle düzenlendiği gösterilmiştir (2).

Çeşitli bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkarit, sepsis patogenezinde rol alan ve inflamasyon yanıtını uyaran bir moleküldür (181, 182). Lee ve arkadaşları, lipopolisakkaritin endocan yapım ve salınımını hem in vivo hem in vitro olarak tetikleyip tetiklemediğini inceledikleri çalışmalarında, farelere ve HUVEC ortamına lipopolisakkarit uygulayarak inflamatuvar yanıt elde etmiştir (143). Bu çalışmada, lipopolisakkarit uygulamasına bağlı gelişen sepsis modelinde, salınan inflamatuvar aracılardan endocan değerini artırdığı gözlemlenmiştir.

Dolaşımdaki lökositlerin inflamasyon bölgesine göçü, inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki en önemli basamaktır (183). Farelere önce Evans mavisi boyası daha sonra endocan enjeksiyonu yapılan bir hayvan çalışmasında, Evans mavisi boyasının plazmadan periton boşluğuna geçişinin arttığı, bir başka ifadeyle, endocan uygulamasının endotel geçirgenliğini artırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada, başka bir grup fareye yapılan endocan enjeksiyonunun lökosit göçüne neden olduğu görülmüştür (145). Endocan, VEGF-A'nın reseptörü olan VEGFR-2'ye bağlanmasını kolaylaştırır (7, 184). VEGF, hem angiogenez hem inflamasyon sırasında damar geçirgenliğini artırır ve bu etkinliğini VEGF-A üzerinden yapar (145).

Sepsiste serum endocan seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (184, 185). Şiddetli sepsis olgularında hafif olgularla karşılaştırıldığında serum endocan düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bundan dolayı, serum endocan seviyelerinin sepsisi ve sepsis şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (145).

Scherpereel ve meslektaşları, sepsis olgularını, hastalığın şiddetine göre gruplandırmış ve serum endocan seviyelerini sepsis şiddetiyle korele olduğunu saptamıştır. Ayrıca, endotel hücrelerinin hasarını gösteren bir belirteç olan von Willebrand faktör (vWF) ile ESM-1 düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, septik şok ve şoka bağlı ölüm riskini tahminde, endocan değerinin vWF değerinden daha kullanışlı bir belirteç olduğu ve bundan dolayı, serum endocan düzeylerinin sepsis şiddetini ve prognozunu göstermede daha yararlı olabileceği ifade edilmiştir (140). Bundan başka, endocan, organa özgü inflamasyonda ve damar endoteliyle ilgili patolojilerde rol oynar ve dolayısıyla, endotel hücrelerindeki işlev bozukluğunu gösteren yeni bir belirteç olabilir (140, 185).

İnflamasyon, hipertansiyon patofizyolojisinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynar (180-182). Balta ve arkadaşları, esansiyel hipertansiyonu olan hastalardaki serum endocan düzeylerini sağlıklı kişilere göre daha yüksek gözlemlemiştir. Ayrıca, hipertansiyon olgularında yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve endocan düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Endocan artışının damar hasarına bir cevap olduğu ve aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde, hsCRP gibi özgül olmayan belirteçlerden daha yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, esansiyel hipertansiyonlu hastalardaki yüksek endocan düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin habercisi olabileceği ve bu nedenle riskli hastaların belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (178). Bunun nedeni, anjiogenezin hem aterosklerozun hem hipertansiyonun ortak özelliği olması; lenfanjiogenez, anjiogenez ve kanserin ilerlemesinde rol alan VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenik faktörler tarafından endocan yapımının tetiklendiği gösterilmiştir (158).

Behçet hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik olarak eğilimli bireylerde enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtla bağlı olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Behçet hastalığının patofizyolojisinde hücresel immun cevap ve sitokin üreten hücrelerin işlev bozukluğu önemlidir (180). Balta ve arkadaşları, Behçet hastalığı olgularındaki serum endocan düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini ve endocan düzeyleriyle hsCRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalığın etkinliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (182).

Psöriyazis vulgarisin immünopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda, artmış T hücre otoreaktivitesi gösterilmiş ve psöriatik lezyonlarda yoğun bir inflamasyon ile buna bağlı olarak IFN- γ , TNF- α , interleukin-2 gibi sitokinlerde artış bulunmuştur. Balta ve meslektaşları, psöriyazis vulgarisli hastalardaki serum endocan düzeylerini anlamlı ölçüde yükseldiğini ve endocan düzeylerinin hastalığın etkinliği ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu rapor edilmiştir (183).

Endocan molekülünün inflamasyon yanıtında rol oynadığı ileri sürülen yukarıdaki çalışmaların aksine bu molekülün anti-inflamatuvar özelliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (141). Bechard ve arkadaşları, hücre kültürü çalışmalarında, endocan molekülünün lenfosit ve monosit hücre yüzeyinde bulunan ve hücrelerin birbirini tanımasında rol oynayan bir glikoprotein olan LFA-1'e Ca^{+2} , Mg^{+2} ve Mn^{+2} iyonlarının varlığında doğrudan bağlandığını gözlemiştir. Bu nedenle, endocan molekülünün LFA-1'e

bağlanmasının, LFA-1 aracılı lökositlerin etkinliğini ve/veya adezyonunu önlediğini ifade edilmiştir (11). Sıçanlara endotoksin vererek inflamasyon modeli oluşturulduğunda dolaşımda artan endocan düzeylerinin lökositlerin damar endoteline adezyonunu önlediği gösterilmiştir (185). Bu çalışmalar, endocan molekülünün LFA-1 aracılı lökosit adezyonunu baskılayarak inflamatuvar cevabı önlediğini göstermektedir.

Literatürde endocan molekülünün hem inflamatuvar hem anti-inflamatuvar özellikte bir belirteç olarak sunulması nedeniyle bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak söz konusu çelişkiler aydınlatılmalıdır.

Bu tez çalışmasında ise, endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip tanısı alan bireylerin endometrial doku ve serum örneklerindeki endocan düzeyleri ölçülmüştür. Literatür taramasında görüldüğü kadarıyla, bu tez çalışması, endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularındaki endocan düzeylerini ölçen ilk çalışmadır. Ancak, endometrium kanseri olgularındaki serum ve endometrial doku endocan seviyelerinin istatistiksel olarak değişmediği sonucuna varılmıştır. Beklendiğinin aksine, endometrium kanseri olgularındaki serum ve endometrium dokusu endocan düzeylerinin yükselmemesinin çok farklı nedenleri olabilir. Çalışmanın yürütüldüğü kohortun nispeten küçük olması ve uzun dönem verilerin olmaması, en olası sebeplerdir. Şişmanlık, diabetes mellitus, hipertansiyon ve oral kontraseptif kullanımının serum ve endometrial dokudaki endocan seviyelerini etkileyebileceği bilinmektedir. Buna karşılık; endometrium kanseri olgularının az sayıda olması nedeniyle yalnızca şişman olgular çalışma dışı bırakılmış; diabetes mellitusu ve hipertansiyonu olan ve oral kontraseptif kullanım öyküsü bulunan kadınlar çalışma dışı tutulamamıştır.

VI. SONUÇLAR

Bu tez çalışması; endometrium kanseri olgularının ayırıcı tanısında ve endometrium kanserinin öngörülmesinde serum ve endometrial dokudaki endocan düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip tanısı alan bireylerin endometrial doku ve serum örneklerindeki endocan düzeyleri ölçülmüştür. Literatür taramasında görüldüğü kadarıyla, bu tez çalışması, endometrium kanseri, endometrial

hiperplazi ve endometrial polip olgularındaki endocan düzeylerini ölçen ilk çalışmadır. Ancak, endometrium kanseri olgularındaki serum ve endometrial doku endocan seviyelerinin anlamlı olarak yükselmediği sonucuna varılmıştır. Bu çelişkili sonuç, çalışmanın yürütüldüğü kohortun nispeten küçük olması, uzun dönem verilerin olmaması, diabetes mellitus, hipertansiyon ve oral kontraseptif kullanan olguların çalışma dışı bırakılmaması gibi etkenlerden kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, endometrium kanserinin ayırıcı tanısında ve öngörülmesinde serum ve endometrial dokudaki endocan düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını anlamak amacıyla, geniş ölçekli ve ileriye dönük çalışmaların planlanması gerekmektedir.

VII. ÖZET

Amaç: Malign tümörlerin ortaya çıkmasında, malign tümörlerle ilişkili inflamasyon ile anjiogeneze ve tümör yayılımında rol oynadığı gösterilen endocan seviyelerinin, endometrium kanseri olgularına ait serum ve doku örneklerinde artacağı düşünülmüştür. Dolayısıyla, endometrium kanserinin diğer benign endometrium patolojilerinden ayırt edilmesinde ve endometrium kanserinin öngörülmesinde endocan düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacıyla bu tez çalışması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Jinekoloji polikliniğine menometroraji şikayeti ile başvuran ve endometrial biyopsi alınan 90 hasta çalışmaya alındı. Yaşı 25 ile 90 arasında değişen, çalışmaya katılmaya gönüllü olan, eş zamanlı kanseri veya malign tümörü olmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan ve vücut kitle indeksi $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar çalışmaya alındı. Yaşı 25'ten küçük ve 90'dan büyük olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, eş zamanlı kanseri veya malign tümörü olan, gebelik saptanan, sigara ve alkol alışkanlığı olan, vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan, kemoterapi, radyoterapi veya hormon tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, gravidite, parite, yaşayan çocuk sayısı, menopoz durumu, ek hastalıkları, oral kontraseptif kullanımı, serum ve endometrial dokuda endocan düzeyleri ile ilgili veriler kaydedildi.

Bulgular: Hastaların patolojik tanılarına göre dağılımı incelendiğinde, 13'ünde (%14.4) endometrium kanseri, 12'sinde (%13.3) endometrial hiperplazi ve 65'inde (%72.2) endometrial polip belirlenmiştir. Endometrium kanseri olgularının ortalama yaşı ve menopoz

sıklığı, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularının ortalama yaşı ve menopoş sıklığından anlamlı olarak yüksektir (her iki değişken için sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.01$). Endometrium kanseri olgularının ortalama boyu, endometrial polip olgularının ortalama boyundan anlamlı olarak kısadır ($p=0.003$); ortalama graviditesi, paritesi ve yaşayan çocuk sayısı endometrial polip olgularının ortalama graviditesinden anlamlı olarak fazladır (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.045$ ve $p=0.045$). Endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olguları; ortalama vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri, oral kontraseptif kullanım öyküleri, diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.491$, $p=0.184$, $p=0.524$, $p=0.398$ ve $p=0.160$). Endometrial polip, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olguları, istatistiksel olarak benzer serum ve endometrial doku endocan düzeylerine sahiptir (sırasıyla $p=0.249$ ve $p=0.675$).

Sonuç: Literatür taramasında görüldüğü kadarıyla, bu tez çalışması, endometrium kanseri, endometrial hiperplazi ve endometrial polip olgularındaki endocan düzeylerini ölçen ilk çalışmadır. Ancak, endometrium kanseri olgularındaki serum ve endometrial doku endocan seviyelerinin anlamlı olarak yükselmediği sonucuna varılmıştır. Bu çelişkili sonuç, çalışmanın yürütüldüğü kohortun nispeten küçük olması, uzun dönem verilerin olmaması, diabetes mellitus, hipertansiyon ve oral kontraseptif kullanan olguların çalışma dışı bırakılmaması gibi etkenlerden kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, endometrium kanserinin ayırıcı tanısında ve öngörülmesinde serum ve endometrial dokudaki endocan düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını anlamak amacıyla, geniş ölçekli ve ileriye dönük çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, endometrial hiperplazi, endometrial polip, endocan

VIII. ABSTRACT

Objective: It has been hypothesized that serum and endometrial concentrations of endocan can be elevated in endometrial cancer patients because endocan participates in the development of malignancies, pathogenesis of malignancy associated inflammation, angiogenesis and metastases. Therefore, this thesis has been designed to evaluate whether serum and endometrial concentrations of endocan can be used to predict endometrial cancer and distinguish endometrial cancer from benign endometrial pathologies.

Methods: This is a cross-sectional review of 90 patients who underwent endometrial biopsy due to abnormal vaginal bleeding. Endometrial cancer was diagnosed in 13 patients while endometrial hyperplasia was detected in 12 patients and endometrial polyp was specified in 65 patients. The inclusion criteria were being older than 25 years, being younger than 90 years, volunteering for enrollment and having a body mass index $< 30 \text{ kg/m}^2$. The exclusion criteria were being younger than 25 years, being older than 90 years, smoking, consuming alcohol, having a body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ and concurrent tumors, undergoing chemotherapy, radiotherapy and/or hormonal treatment. Data related with age, height, weight, gravidity, body mass index, parity, number of living children, menopause, concurrent diseases, oral contraceptive use, serum and endometrial concentrations of endocan were recorded.

Results: The patients with endometrial cancer had significantly older mean age and higher frequency of menopause than those of the patients with endometrial hyperplasia and endometrial polyp mean age (respectively $p=0.001$ and $p=0.01$ for both variables). The patients with endometrial cancer had significantly lower height but higher gravidity, parity and number of living children than those of the patients with endometrial polyp (respectively $p=0.003$, $p=0.023$, $p=0.045$ and $p=0.045$). The endometrial cancer, endometrial hyperplasia and endometrial polyp groups were statistically similar with respect to body weight, body mass index, oral contraceptive use, diabetes mellitus and hypertension (respectively $p=0.491$, $p=0.184$, $p=0.524$, $p=0.398$ and $p=0.160$). The patients with endometrial cancer, endometrial hyperplasia and endometrial polyp had statistically similar serum and endometrial concentrations of endocan (respectively $p=0.249$ and $p=0.675$).

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study in literature to investigate serum and endometrial concentrations of endocan in patients with endometrial polyps, endometrial hyperplasia and endometrial cancer. However, this study shows that serum and endometrial concentrations of endocan are not significantly elevated in endometrial cancer patients. Such discrepancy can be attributed to the relatively small study cohort, lack of longitudinal data and inability to exclude patients with diabetes mellitus, hypertension and history of oral contraceptive use. Large scale and prospective studies should be planned to assess whether serum and endometrial concentrations of endocan could be used to predict endometrial cancer and distinguish endometrial cancer from other benign endometrial pathologies.

Keyword: Endometrial cancer, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, endocan

IX. KAYNAKLAR

1. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer Am Fam Physician 2016; 93(6): 468-74.
2. Lassalle P, Molet S, Janin A, , [Heyden JV](#), [Tavernier J](#), [Fiers W](#), [Devos R](#), [Tonnel AB](#). ESM-1 is a novel human endothelial cell specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996; 271(34): 20458-64.
3. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, [Depontieu F](#), [Motte V](#), [Landolfi C](#), [Lortat-Jacob H](#), [Bechard D](#), [Lassalle P](#), [Delehedde M](#). Endocan or endothelial cell specific molecule-1(ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancertherapy. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1765(1): 25-37.
4. Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis. *Leg Med (Tokyo)* 2014; 16(1): 1-7.
5. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, [Krampitz S](#), [Negrini F](#), [Huggenberger R](#), [Rogler A](#), [Stöhr R](#), [Hartmann A](#), [Provenzano M](#), [Otto VI](#), [Detmar M](#). Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res* 2013; 73(3): 1097-106.
6. Ozaki K, Toshikuni N, George J, [Minato T](#), [Matsue Y](#), [Arisawa T](#), [Tsutsumi M](#). Serum Endocan as a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* 2014; 5(3): 221-30.
7. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, [He YD](#), [Hart AA](#), [Mao M](#), [Peterse HL](#), [van der Kooy K](#), [Marton MJ](#), [Witteveen AT](#), [Schreiber GJ](#), [Kerkhoven RM](#), [Roberts C](#), [Linsley PS](#), [Bernards R](#), [Friend SH](#). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-6.
8. Chen LY, Liu X, Wang SL, Qin CY. Over-Expression of the Endocan Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma is Associated with Angiogenesis and Tumour Invasion. *J Int Med Res* 2010; 38(2): 498-510.
9. Huang GW, Tao YM, Ding X. Endocan expression correlated with poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2009; 54(2): 389-94.
10. [Laloglu E](#), [Kumtepe Y](#), [Aksoy H](#), [Topdagi Yilmaz EP](#). Serum endocan levels in endometrial and ovarian cancers. *J Clin Lab Anal* 2017 Sep; 31(5).
11. Bechard D, Scherpereel A, Hammad H, [Gentina T](#), [Tsicopoulos A](#), [Aumercier M](#), [Pestel J](#), [Dessaint JP](#), [Tonnel AB](#), [Lassalle P](#). Human endothelial-cell specific

molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001; 167(6): 3099-106.

12. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008; 112(6): 2318-26.
13. 2014 Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
14. 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017.
15. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10-7.
16. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21(11): 1851-6.
17. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(5): 1317-25.
18. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001; 51(1): 38-75.
19. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(6 Pt 2): 1859-64.
20. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, Million Women Study C. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(4): 296-305.
21. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5 Pt 1): 1213-23.
22. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989; 49(23): 6828-31.

23. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366(9484): 491-505.
24. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
25. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143(12): 1195-202.
26. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73(3): 667-71.
27. Schummer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1180-9.
28. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4): 431-8.
29. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 575-80.
30. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106(11): 2376-81.
31. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, 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(2): 185-92.
32. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99(7): 1170-5.
33. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 3-15.
34. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35(11-12): 694-704.
35. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damario MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(5): 405-7.

36. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104(6): 669-76.
37. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76(6): 784-6.
38. Ronnett BZE, LH; Kurman, RJ. *Endometrial Carcinoma*. 5th ed: Spinger; 2002.
39. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: asystematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1): 89-98.
40. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 400-8.
41. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75(2): 141-9.
42. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358-65.
43. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48(8): 505-12.
44. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, [Fadare O](#), [Schwartz PE](#), [Chambers SK](#), [Kong B](#), [Zheng W](#). Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011; 128(4): 763-70.
45. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): R263-71.
46. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 385-9.
47. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1): 23-9.
48. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, [Cheng JR](#), [Gao J](#), [Xiang YB](#), [Shu XO](#). Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006; 119(9): 2142-7.

49. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132(11 Suppl): 3456S-64S.
50. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM, [Australian National Endometrial Cancer Study Group](#). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132(5): 1146-55.
51. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(6): 501-8. e3.
52. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 470-80.
53. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, [Brinton LA](#), [Cai H](#), [Cerhan JR](#), [Cozen W](#), [Chen C](#), [Doherty J](#), [Freudenheim JL](#), [Goodman MT](#), [Hankinson SE](#), [Lacey JV Jr](#), [Liang X](#), [Lissowska J](#), [Lu L](#), [Lurie G](#), [Mack T](#), [Matsuno RK](#), [McCann S](#), [Moysich KB](#), [Olson SH](#), [Rastogi R](#), [Rebbeck TR](#), [Risch H](#), [Robien K](#), [Schairer C](#), [Shu XO](#), [Spurdle AB](#), [Strom BL](#), [Thompson PJ](#), [Ursin G](#), [Webb PM](#), [Weiss NS](#), [Wentzensen N](#), [Xiang YB](#), [Yang HP](#), [Yu H](#), [Horn-Ross PL](#), [De Vivo I](#); [Australian National Endometrial Cancer Study Group](#). Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(4): 269-78.
54. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, Rein DT. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009; 62(2): 176-8.
55. Sirjusingh A, Bassaw B, Roopnarinesingh S, Ali A. Risk factors and treatment of endometrial carcinoma. *West Indian Med J* 1993; 42(4): 147-8.
56. Okaro EBS. Abnormal Vaginal Bleeding. *Current Diagnosis & Treatment, Obstetrics & Gynecology*: McGraw; 2002. p. 334-40.
57. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(1): 41-3.
58. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002; 109(3): 313-21.

59. La Sala GB, Blasi I, Gallinelli A, Debbi C, Lopopolo G, Vinci V, Villani MT, Iannotti F. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol* 2011; 63(5): 421-7.
60. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2720-5.
61. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol* 2009; 53(2): 153-9.
62. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, 2006 [ASCCP-Sponsored Consensus Conference](#). 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(4): 201-22.
63. Di Saia PCWM, R.; McMeekin, DS; Mutch, D. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th ed: Elsevier; 2017.
64. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006; 55(4): 334-7.
65. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 177: 29-33.
66. Hsieh CH, Chang Chien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang CY. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86(1): 28-33.
67. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212(3): 711-8.
68. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, Crawford R, Sala E. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012; 262(2): 530-7.
69. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103-4.

70. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1315-24.
71. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109(1): 11-8.
72. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, [Pearlman A](#), [Maiman MA](#), [Bell JG](#); [Gynecologic Oncology Group](#). A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiationtherapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3): 744-51.
73. [ASTEC/EN.5 Study Group](#), [Blake P](#), [Swart AM](#), [Orton J](#), [Kitchener H](#), [Whelan T](#), [Lukka H](#), [Eisenhauer E](#), [Bacon M](#), [Tu D](#), [Parmar MK](#), [Amos C](#), [Murray C](#), [Qian W](#). Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematicreview, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9658): 137-46.
74. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Gehrig PA. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105(3): 677-82.
75. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, [Lutgens LC](#), [Pras E](#), [van de Poll-Franse LV](#), [van Putten WL](#); [PORTECStudy Group](#). Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e631-8.
76. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(5): CD010681.
77. Trimble CL, Method M, Leitaio M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1160-75.
78. Scully RE. Definition of precursors in gynecologic cancer. *Cancer*. 1981; 48(2Suppl): 531-7.
79. Kurman RJ, McConnell TG. Precursors of endometrial and ovariancarcinoma. *Virchows Arch* 2010; 456(1): 1-12.
80. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1972; 7: 201-29.

81. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56(2): 403-12.
82. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13(3): 309-27.
83. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63(1): 39-44.
84. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106(4): 812-9.
85. Landrum LZ, RE; Walker, JL. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy and the Prevention of Endometrial Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8th ed: Elsevier; 2012. p. 121-39.
86. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106(4): 804-11.
87. Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28(6): 632-3.
88. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76(3): 287-90.
89. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55(5): 326-31.
90. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190(4): 462-9.
91. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO 94. *J Clin Pathol* 2005; 58(1): 1-6.
92. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005; 18(3): 324-30.
93. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996; 56(8): 1917-21.

94. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001; 61(11): 4311-4.
95. Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, [Snijders W](#), [Boodt PJ](#), [Fons G](#), [Burger C](#), [Verheijen RH](#), [Houben PW](#), [The HS](#), [Kenemans P](#). Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7): 930-5.
96. Baak JP, Nauta JJ, Wisse-Brekelmans EC, Bezemer PD. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone. *J Pathol* 1988; 154(4): 335-41.
97. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, [Slappendel A](#), [Tichelaar HJ](#). Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol* 2000; 53(9): 697-703.
98. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26(2): 103-14.
99. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103(11): 2304-12.
100. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1): 21-8.
101. Mutter GL, Kauderer J, Baak JP, Alberts D, Gynecologic Oncology Group. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008; 39(6): 866-74.
102. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplin M, Garcia R, Allison K, [Voigt LF](#), [Weiss NS](#). Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6): 678. e1-6.

103. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology* 2008; 53(3): 325-32.
104. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, [Jordan D](#), [Swisher E](#), [Weiss NS](#). Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009; 113(3): 655-62.
105. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19(5): 562-71.
106. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 266. e1-12.
107. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, [Nakanishi T](#), [Sasaki H](#), [Saji F](#), [Iwasaka T](#), [Hatae M](#), [Kodama S](#), [Saito T](#), [Terakawa N](#), [Yaegashi N](#), [Hiura M](#), [Sakamoto A](#), [Tsuda H](#), [Fukunaga M](#), [Kamura T](#). Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2798-803.
108. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125(2): 477-82.
109. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3): 434-40.
110. Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, Yuce K. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009; 36(1): 31-4.
111. Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre-malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(5): 435-40.

112. Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(5): e40-2.
113. Dreisler E, Sorensen SS, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36-74 years. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 147.
114. Kassab A, Trotter P, Fox R. Risk of cancer in symptomatic postmenopausal women with endometrial polyps at scan. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28(5): 522-5.
115. Lecuru F, Metzger U, Scarabin C, [Le Frère Belda MA](#), [Olschwang S](#), [Laurent Puig P](#). Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007; 6(3): 295.
116. Pal L, Niklaus AL, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod* 2008; 23(1): 80-4.
117. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps, a clinical study of 245 studies. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 262(3-4): 133-9.
118. Deligdisch L. Hormonal Pathology of the Endometrium. *Mod Pathol* 2000; 13(3): 285-94.
119. Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H, Shimazu H, Nishitani T. A case of adenomyomatous polyp of the uterus associated with tamoksifen therapy. *Radiat Med* 2005; 23(6): 432-4.
120. Peng X, Li T, Xia E, Xia C, Liu Y, Yu D. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(4): 340-46.
121. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, [Redondo T](#), [Sanfrutos L](#), [Alvarez P](#), [Engels V](#). Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20(6): 1632-5.
122. Savelli L, De Iaco P, Santini D, [Rosati F](#), [Ghi T](#), [Pignotti E](#), [Bovicelli L](#). Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4): 927.
123. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, Fratini D, Di Renzo GC. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(5): 462. e1-4.

124. Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M , [Costa JV](#), [Pinto-Neto AM](#). Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas* 2007; 57(4): 415-21.
125. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1): 8.
126. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1): 3-7.
127. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, Kondi-Pafiti A, Creatsas G. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric* 2009; 12(5): 454-8.
128. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP [Savelli L](#), [Omodei U](#), [Moscarini M](#), [Barbieri M](#), [Cammarelli G](#), [Capobianco G](#), [Cicinelli E](#), [Coccia ME](#), [Donarini G](#), [Fiore S](#), [Litta P](#), [Sideri M](#), [Solima E](#), [Spazzini D](#), [Testa AC](#), [Vignali M](#). et al. How Often Are Endometrial Polyps Malignant in Asymptomatic Postmenopausal Women? A Multicenter Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 235.e1-6.
129. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 256-66.
130. Ghatte SV, Crockett MM, Boyd BK, Paulson EK. Sonohysterography: do 3D reconstructed images provide additional value? *Am J Roentgenol* 2008; 190(4): W227-33.
131. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1): 60-4.
132. Krampfl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(7): 616-22.
133. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2003; 110(10): 938-47.
134. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(12): 1131-6.

135. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 705-9.
136. van Dongen H, Janssen C, Smeets M, Emanuel M, Jansen F. The clinical relevance of hysteroscopic polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *BJOG* 2009; 116(10): 1387-90.
137. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(4): 260-8.
138. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999; 20(6): 761-87.
139. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, [Oudin S](#), [Kervoaze G](#), [Bertheau P](#), [Janin A](#), [Tonnel A](#), [Lassalle P](#). Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res* 2000; 37(5): 417-25.
140. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB, Lassalle P. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 532-7.
141. Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, Wei W, Wang Y. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012; 87(3): 172-8.
142. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351(9107): 950-3.
143. Lee W, Ku SK, Kim SW, Bae JS. Endocan Elicits Severe Vascular Inflammatory Responses In Vitro and In Vivo. *J Cell Physiol* 2014; 229(5): 620-30.
144. Kirkpatrick CJ, Wagner M, Hermanns I, Klein CL, Köhler H, Otto M, van Kooten TG, Bittinger F. Physiology and cell biology of the endothelium: a dynamic interface for cell communication. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17(5): 231-40.
145. Panés J, Perry M, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 1999; 126(3): 537-50.
146. Maura CA, Adam E, Mineo JF, [Sarrazin S](#), [Debunne M](#), [Siminski RM](#), [Baroncini M](#), [Lassalle P](#), [Blond S](#), [Delehedde M](#). Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(6): 633-41.
147. Cornelius A, Cortet-Rudelli C, Assaker R, [Kerdran O](#), [Gevaert MH](#), [Prévot V](#), [Lassalle P](#), [Trouillas J](#), [Delehedde M](#), [Maurage CA](#). Endothelial expression of

endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. *Brain Pathol* 2012; 22(6): 757-64.

148. Grigoriu B D, Depontieu F, Scherpereel A, [Gourcerol D](#), [Devos P](#), [Ouatas T](#), [Lafitte JJ](#), [Copin MC](#), [Tonnel AB](#), [Lassalle P](#) et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15): 4575-82.
149. Liu N, Zhang LH, Du H, [Hu Y](#), [Zhang GG](#), [Wang XH](#), [Li JY](#), [Ji JF](#). Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(10): 2628-39.
150. Ji NY, Kim YH, Jang YJ, [Kang YH](#), [Lee CI](#), [Kim JW](#), [Yeom YI](#), [Chun HK](#), [Choi YH](#), [Kim JH](#), [Kim JW](#), [Lee HG](#), [Song EY](#). Identification of endothelial cell-specific molecule- 1 as a potential serum marker for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(10): 2248-53.
151. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, [Petersson L](#), [Botling J](#), [Ameur A](#), [Westholm JO](#), [Komorowski J](#), [Lassalle P](#), [Cross MJ](#), [Gerwins P](#). Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res* 2007; 313(7): 1285-94.
152. El Behery MM, Seksaka MA, Ibrahiem MA, Saleh HS, El Alfay Y. Clinicopathological correlation of endocan expression and survival in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(6): 1371-6.
153. Kang YH, Ji NY, Lee CI, [Lee HG](#), [Kim JW](#), [Yeom YI](#), [Kim DG](#), [Yoon SK](#), [Kim JW](#), [Park PJ](#), [Song EY](#). ESM-1 silencing decreased cell survival, migration, and invasion and modulated cell cycle progression in hepatocellular carcinoma. *Amino Acids* 2011; 40(3): 1003-13.
154. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
155. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.
156. Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28(6): 632-3.

157. Mutter GL, Kauderer J, Baak JP, Alberts D; Gynecologic Oncology Group. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008; 39(6): 866-74.
158. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2010; 21(2): 97-101.
159. Nakanishi R, Oka N, Nakatsuji H, [Koizumi T](#), [Sakaki M](#), [Takahashi M](#), [Fukumori T](#), [Kanayama HO](#). Effect of vascular endothelial growth factor and its receptor inhibitor on proliferation and invasion in bladder cancer. *Urol Int* 2009; 83(1): 98-106.
160. Cheng D, Liang B, Li Y. Clinical value of vascular endothelial growth factor and endostatin in urine for diagnosis of bladder cancer. *Tumori* 2012; 98(6): 762-7.
161. Kopparapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, [Downes M](#), [Gudas LJ](#), [Mongan NP](#), [Persson JL](#). Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(6): 2381-90.
162. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, [Wei D](#), [Young MJ](#), [Duncan RC](#), [Soloway MS](#), [Block NL](#). Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol* 2000; 163(1): 348-56.
163. Zhang L. Glycosaminoglycan (GAG) biosynthesis and GAG-binding proteins. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 93: 1-17.
164. Bechard D, Gentina T, Delehedde M, [Scherpereel A](#), [Lyon M](#), [Aumercier M](#), [Vazeux R](#), [Richet C](#), [Degand P](#), [Jude B](#), [Janin A](#), [Fernig DG](#), [Tonnel AB](#), [Lassalle P](#). Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem* 2001; 276(51): 48341-49.
165. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, [Guerrini M](#), [Lassalle P](#), [Delehedde M](#), [Lortat-Jacob H](#). Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology* 2010; 20(11): 1380-8.
166. Zioli M, Sutton A, Calderaro J, [Barget N](#), [Aout M](#), [Leroy V](#), [Blanc JF](#), [Sturm N](#), [Bioulac-Sage P](#), [Nahon P](#), [Nault JC](#), [Charnaux N](#), [N'kontchou G](#), [Trinchet JC](#), [Delehedde M](#), [Seror O](#), [Beaugrand M](#), [Vicaut E](#), [Ganne-Carrié N](#). ESM-1

expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59(6): 1264-70.

167. Nault JC, Guyot E, Laguillier C, [Chevret S](#), [Ganne-Carrie N](#), [N'Kontchou G](#), [Beaugrand M](#), [Seror O](#), [Trinchet JC](#), [Coelho J](#), [Lasalle P](#), [Charnaux N](#), [Delehedde M](#), [Sutton A](#), [Nahon P](#). Serum proteoglycans as prognostic biomarkers of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(8): 1343-52.
168. Leroy X, Aubert S, Zini L, [Franquet H](#), [Kervoaze G](#), [Villers A](#), [Delehedde M](#), [Copin MC](#), [Lassalle P](#). Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology* 2010; 56(2): 180-7.
169. Matano F, Yoshida D, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014; 117(3): 485-91.
170. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Çeviri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2013: 67-8.
171. Zhang S, Zuo L, Gui S, Zhou Q, Wei W, Wang Y. Induction of cell differentiation and promotion of endocan gene expression in stomach cancer by melatonin. *Mol Biol Rep* 2012; 39(3): 2843-9.
172. Zuo L, Zhang SM, Hu RL, [Zhu HQ](#), [Zhou Q](#), [Gui SY](#), [Wu Q](#), [Wang Y](#). Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(28): 4562-68.
173. Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, Lindås R, Wendelboe Ø, Bruserud Ø. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Hematology* 2011; 16(6): 351-6.
174. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1): 49-57.
175. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8(8): 504-12.
176. Yano K, Liaw PC, Mullington JM, [Shih SC](#), [Okada H](#), [Bodyak N](#), [Kang PM](#), [Toltl L](#), [Belikoff B](#), [Buras J](#), [Simms BT](#), [Mizgerd JP](#), [Carmeliet P](#), [Karumanchi SA](#), [Aird WC](#). Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J Exp Med* 2006; 203(6): 1447-58.

177. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, [Draskovic BG](#), [Mitic GP](#), [Novakov Mikic AS](#), [Cebovic TN](#). Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res* 2014; 93: 92-7.
178. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, [Ozturk C](#), [Kurtoglu E](#), [Demir M](#), [Celik T](#), [Turker T](#), [Iyisoy A](#). Endocan-A Novel Inflammatory Indicator in Newly Diagnosed Patients With Hypertension: A Pilot Study. *Angiology* 2014; 65(9): 773-7.
179. Unlu M, Karaman M, Ay SA, [Balta S](#), [Cakar M](#), [Demirkol S](#), [Celik T](#), [Arslan E](#), [Demirbas S](#), [Turker T](#), [Yaman H](#), [Bulucu F](#), [Sağlam K](#). The comparative effects of valsartan andamlodipine on vascular microinflammation in newly diagnosed hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35(6): 418-23.
180. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985; 393-8.
181. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 1008-10.
182. Balta I, Balta S, Koryurek OM, [Demirkol S](#), [Mikhailidis DP](#), [Celik T](#), [Cakar M](#), [Kucuk U](#), [Eksioglu M](#), [Kurt YG](#). Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 291-6.
183. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994; 94(1): 202-9.
184. Balta I, Balta S, Demirkol S, [Mikhailidis DP](#), [Celik T](#), [Akhan M](#), [Kurt O](#), [Kurt YG](#), [Aydin I](#), [Kilic S](#). Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* 2013; 169(5): 1066-70.
185. Tissier S, Lancel S, Marechal X, [Mordon S](#), [Depontieu F](#), [Scherpereel A](#), [Chopin C](#), [Neviere R](#). Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock* 2004; 21(4): 352-7.

EK-1: Tıbbi etik kurul kararı

