

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYAL PATOLOJİ VE ANORMAL UTERİN
KANAMA İLE BAŞVURAN HASTALARIN
ENDOMETRİYAL BİYOPSİ SONUÇLARININ ANTI
MÜLLERİAN HORMON, ÖSTRADİOL, CA125 VE HE-4
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sinem Ayşe DURU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYAL PATOLOJİ VE ANORMAL UTERİN
KANAMA İLE BAŞVURAN HASTALARIN ENDOMETRİYAL
BİYOPSİ SONUÇLARININ ANTİ MÜLLERİYAN HORMON,
ÖSTRADİYOL, CA125 VE HE-4 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Sinem Ayşe DURU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen ve bilgisi ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Z. Selçuk Tuncer' e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışmasındaki katkıları ve laboratuvar aşamasındaki desteğinden dolayı Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen'e teşekkür ederim.

Tez çalışması süresince laboratuvar örneklerinin saklanması ve çalışılması aşamasında büyük yardımları olan Acil ve Merkez Biyokimya Laboratuvar personeline ve Araş. Gör. Dr. E. Nilay Bakır'a teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Erdem Karabulut'a teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine finansal desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren sevgili annem ve babam Saime ve N. Kemal Duru'ya ve canım kardeşim Çağdaş Duru'ya teşekkürlerimi iletiyorum.

Tezimin her aşamasında desteğini hissettiğim ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen arkadaşlarım Doğa C. Gülhan ve Cem Çöteli'ye teşekkür ediyorum.

ÖZET

DURU, S.A. Endometriyal Patoloji Ve Anormal Uterin Kanama İle Başvuran Hastaların Endometriyal Biyopsi Sonuçlarının Anti Müllerian Hormon, Östradiol, CA125 ve HE-4 Düzeyi İle İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018. Anormal uterin kanama jinekoloji polikliniklerine başvurunun en sık nedenlerinden biridir. AUK ile başvuran bir hastada birincil tanısal hedef endometriyal malignite ve hiperplazinin teşhis edilebilmesidir. Bu prospektif klinik çalışmada AUK ile jinekoloji polikliniklerine başvuran hastaların değerlendirmesinde AMH, E2, CA 125 ve HE-4'ün endometriyum kanserini ön gördürücü değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma popülasyonu 118 benign (%59) patoloji, 63 malign ve prekanseröz patoloji (%31,5) ve 19 tanısal değeri olmayan (%9,5) patolojisi olan 200 hastadan oluştu. Hastaların endometriyal biyopsi sonuçlarına bakıldığında; malign ve prekanseröz lezyonlar ile benign lezyonlar ve tanısal değeri olmayan biyopsi grupları arasında CA125 anlamlı farka sahip değildi ($p=0.443$). Benign hastalarda ortalanca AMH değeri diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$). Malign ve prekanseröz hastalarda ortalanca HE-4 değeri diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$). Malign ve prekanseröz hastalarda ortalanca E2 değeri benign gruba kıyasla düşük saptandı ($p<0,001$), tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$). Malign ve prekanseröz hastalarda ortalanca ROMA skoru diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$). Yapılan alt grup analizlerinde premenopozal grupta CA125, HE-4 ve ROMA skoru maligniteyi öngörmeye anlamlılık göstermezken postmenopozal grupta HE-4 ve ROMA skorunun maligniteyi öngördüğü saptandı. Sonuç olarak AUK'lu hastalarda prekanseröz ve malign patolojileri ön görmede AMH, E2, HE-4 ve ROMA skoru özellikle postmenopozal dönemdeki hastalarda kullanılabilir. Premenopozal hastalar için ise yeni biyobelirteçlere ait daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Endometriyal Hiperplazi, AMH, E2, CA 125, HE4, ROMA skoru.

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Proje No: THD-2017-15828

ABSTRACT

DURU, S.A. Relation Between The AMH, Estradiol, CA125 and HE-4 Hormone Levels And The Endometrial Biopsy Results Of Patients With Abnormal Uterine Bleeding, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Department Of Obstetrics And Gynecology, Dissertation, Ankara 2018. Abnormal uterine bleeding (AUB) is the most frequent symptom for attendance to gynecology clinics. In a women with AUB it is important to identify endometrial cancer and hyperplasia. In this prospective, clinical study we aimed to evaluate the predictive values for AMH, E2, CA125 and HE-4 levels for endometrial malignancies in patients with AUB. Based on the histopathological findings of endometrial biopsies, the study participants were stratified as patients with benign pathologies (n=118, 59%), malignant & precancerous pathologies (n=63, 31,5%) and non-diagnostic pathologies (n=19, 9,5%). When all three groups of pathologies were included there was no significant difference in CA125 levels between all pathologies (p=0.443). The median AMH value was significantly higher with benign pathologies than other pathologies (p<0,001). The median HE4 value was significantly higher in patients with malignant & precancerous pathologies when compared with other groups (p<0,001). Also the mean E2 value was significantly lower in patients with malignant & precancerous pathologies when compared with benign pathologies, but higher than non-diagnostic group (p<0,001). The ROMA median score was significantly higher in patients with malignant & precancerous pathologies (p<0,001). In the sub-group analysis it was seen that CA125, HE-4 and ROMA score were not able to predict malignancy in the premenopausal group. In the postmenopausal group it was seen that HE-4 and ROMA score can predict malignancy but CA125 could not. As a result in patients with AUB AMH, E2, HE-4 and ROMA scores can be used to predict malignancy especially in postmenopausal patients. More research for new biomarkers is needed in premenopausal patients.

Keywords: Endometrial Cancer, Endometrial Hyperplasia, AMH, E2, CA125, HE-4, ROMA score.

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit.
Project ID: THD-2017-15828

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anormal Uterin Kanama	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.4. Tanı	7
2.1.5. Sınıflandırma ve Yönetim	11
2.2. Endometriyal Hiperplazi	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Epidemiyoloji	15
2.2.3. Sınıflandırma	15
2.2.4. Tanı	17
2.2.5. Yönetim	17
2.3. Endometriyal Kanser	18
2.3.1. Epidemiyoloji	18
2.3.2. Histopatoloji	18
2.3.3. Risk Faktörleri	19
2.3.4. Tanı	22
2.3.5. Sınıflandırılma-Histolojik Tipler	22
2.3.6. Tedavi	24

2.4. Endometriyal Patolojilerde Kanser Antijen 125 (CA125) Ve Human Epididimis Protein 4 (HE-4)	26
2.4.1. CA125	26
2.4.2. HE-4	27
2.5 Endometriyal Patolojilerde Östradiol (E2) ve Anti Müllerian Hormon (AMH)	28
2.5.1. Östradiol (E2)	28
2.5.2. Anti Müllerian Hormon (AMH)	29
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	31
3.1 Çalışmanın Popülasyonu	31
3.2. Etik Onay ve Maddi Destek	31
3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri ile İlgili Tanımlar	32
3.4. Pelvik Ultrasonografi	32
3.5. Endometriyal Biyopsi	33
3.6. Kan Serumunun Alınması ve Biyokimyasal Analizi	33
3.7. İstatistik Verilerinin Analizi	33
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik Özellikler	35
4.2. Ultrasonografi (USG) Bulguları	37
4.3. Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçları	38
4.4. Hastaların Tedavisi ve Postoperatif Patoloji Sonuçları	39
4.5. Hastaların Laboratuvar Bulguları	42
4.6. Hastaların Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi	42
4.6.1. Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme	42
4.6.2. Sonuçların Malign ve Prekanseroz Hastalar ile Benign Hastalarda Menopoz Durumlarına Göre Değerlendirilmesi	46
4.7. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörler	50
4.7.1. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Tüm Hasta Gruplarda İncelenmesi	50
4.7.2. ROMA skoru, AMH, HE-4 ve E2 İle İlişkili Faktörler	54
4.7.3. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Premenopozal ve Postmenopozal gruplarda incelenmesi	57

4.8. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Düzensiz Proliferatif Endometrium Grubu, Benign ile Malign ve Prekanseröz Gruplarda İncelenmesi	59
4.9. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Postoperatif Malign ve Prekanseröz Patoloji Tiplerinde İncelenmesi	60
4.10. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Yalnızca Postoperatif Malign Patoloji Tiplerinde İncelenmesi	60
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	73



KISALTMALAR

ACOG- The American College of Obstetricians & Gynecologists
AMH- Anti Müllerian Hormon
ANOVA- Varyans Analizi (ANalysis Of VAriance)
AUC- Area under curve (Eğri altında kalan alan)
AUK- Anormal Uterin Kanama
CA125- Kanser antijen 125
CC- Klomifen Sitrat Tedavisi
D&C- Dilatasyon Küretaj
E2- Östradiol
EIN- Endometrial İntraepitelyal Neoplazi,
FDA- Food and Drug Administration
FIGO- International Federation of Gynecology and Obstetrics
H&PMB- Heavy and Prolonged Menstrual Bleeding / Şiddetli ve Uzun
Menstruel Kanama
HE-4- Human epididimis protein 4
HMB- Heavy Menstrual Bleeding / Şiddetli Menstrual Kanama
IMB- Intermenstrual Bleeding / Ara Kanama
IUI- İntrauterin İnseminasyon
IVF- İn vitro Fertilizasyon
KOK- Kombine Oral Kontraseptif
LVSI- Lenfovasküler Stromal İnvasyon
MELF- Microcystic, elongated and fragmented
MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCOS- Polikistik Over Sendromu
RCOG- Royal College of Obstetricians & Gynecologists
ROC- Receiver Operating Characteristics
ROMA- Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
SEER- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
USG- Ultrasonografi
VKİ- Vücut Kitle İndeksi

WHO- Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil-1. Menstruel siklus sırasında endometrium	6
Şekil-2. Anormal uterin kanama ile başvuran hastaların değerlendirilmesi.	10
Şekil-3. Anormal Uterin Kanamalarda PALM-COEIN Sınıflandırması	11
Şekil-4. FIGO leiomyom sınıflaması	13
Şekil-5. Hastaların Menapozal Duruma Göre Dağılımı	35
Şekil-6. Bağımsız Prediktörler Ve AMH, HE-4, E2 Risk Faktörlerinin Maligniteyi Öngörmede Tanısal Performans Değerlendirmesi	52
Şekil-7. Premenopozal grupta CA125, HE-4 ve ROMA skoru maligniteyi öngörmede tanısal performans değerlendirilmesi.	57
Şekil-8. Postmenopozal grupta CA125, HE-4 ve Roma skoru maligniteyi öngörmede tanısal performans değerlendirilmesi	58

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo-1. Günümüzde kullanılması önerilmeyen menstruel terminoloji	3
Tablo-2. Üreme Çağında Menstruel Parametreler İçin Önerilen Normal Limitler	5
Tablo-3. Yaşlara Ve Görülme Sıklığına Göre AUK Nedenleri.	6
Tablo-4. WHO Hiperplazi Sınıflaması Ve Kanser Progresyon Oranları	16
Tablo-5. EIN Tanı Kriterleri	16
Tablo-6. Endometriyal Karsinoma Histolojik Subtipleri	19
Tablo-7. Grade İçin Histopatolojik Kriterler	19
Tablo-8. Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri	20
Tablo-9. 2009 FIGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi	24
Tablo-10. Nodal Metastaz İle Histolojik Grade Ve Myometriyal İnvazyon İlişkisi	25
Tablo-11. Hastaların Demografik Özellikleri	36
Tablo 12. Hastaların USG sonuçları	37
Tablo 13. Hastaların Endometriyal Biyopsi Sonuçlarına Göre Dağılımları	38
Tablo-14. Hastaların Tedavi Seçimleri	39
Tablo-15. Cerrahi Tedavi Alan Hastaların Postoperatif Patoloji Bulguları	40
Tablo-16. Postoperatif Malign Hastaların Histopatolojik Bulguları	41
Tablo-17. Hastaların Laboratuvar Bulguları	42
Tablo-18. Demografik bulguların patoloji sonuçlarına göre dağılımı	43
Tablo-19. USG Sonuçların Patoloji Gruplarına Göre Dağılımı	44
Tablo-20. Biyopsi sonuçlarının patoloji gruplarına göre dağılımı	45
Tablo-21. Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguların Dağılımı	46
Tablo-22. Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseröz ile Benign Hastaların Demografik verileri	47
Tablo-23. Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseröz ile Benign Hastaların USG Sonuçları	48

Tablo-24.	Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseröz ile Benign Hastaların endometriyal biyopsi Sonuçları	49
Tablo-25.	Menopoz Durumuna Göre Malign Ve Prekanseröz Patolojiler İle Benign Patolojilerin Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	50
Tablo-26.	Maligniteyi öngören bağımsız prediktörler	51
Tablo-27.	Bağımsız prediktörler ve AMH, HE-4, E2 risk faktörlerinin maligniteyi öngörmeye tanısallık performans değerlendirmesine ait AUC değerlerinin ikili kıyaslaması	53
Tablo-28.	Diyabet varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	54
Tablo-29.	Hipertansiyon varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 Değerlerinin Dağılımı	54
Tablo 30.	Menopozal duruma göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	55
Tablo-31.	AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 Değerleri İle İlişkili Korelasyon Bulguları	56
Tablo-32.	Premenopozal Grupta CA125, HE-4 ve ROMA Skoru Malign ve Prekanseröz Patolojileri Öngörmeye Tanısallık Performans Değerlendirmesi	58
Tablo-33.	Postmenopozal Grupta CA125, HE-4 ve ROMA Skoru Malign ve Prekanseröz Patolojileri Öngörmeye Tanısallık Performans Değerlendirmesi	59
Tablo-34.	Endometriyal Biyopsi Sonucu Düzensiz Proliferatif Endometrium ve diğer Patolojiler olan hastalarda AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	59
Tablo-35.	Postoperatif patoloji gruplarında AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	60
Tablo-36.	Malignite Tiplerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	61
Tablo-37.	Malignite Gradelerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	61

Tablo-38.	Malignite Evrelerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	62
Tablo-39.	LVSİ varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	62
Tablo-40.	Stromal tutulum varlığına AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	63
Tablo-41.	Tümör boyutuna göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	63
Tablo 42.	İnvazyon derinliğine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menstruel kanama düzensizlikleri jinekoloji polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden biridir. Menstruel semptomları; düzenine, sıklığına, şiddetine, süresine göre tanımlamak gerekmektedir. Anormal uterin kanama (AUK) tüm bunları kapsayan geniş bir tanımdır. Günümüzde FIGO tarafından 2011 yılında anormal uterin kanamalar için yeni bir terminoloji geliştirilmiştir. PALM- COEIN olarak sınıflanan bu terminolojiye göre PALM (P-polip, A-adenomiyozis, L-leiomyom, M-malignite ve hiperplazi) ‘yapısal’ ölçülebilir veya histopatolojik olarak tanı konabilen durumları gösterirken; COEIN (C-coagulopati, O-ovulatuvar disfonksiyon, E-endometriyal patoloji, I-iyatrojenik ve N-başka türlü sınıflanamayan) ‘yapısal olmayan’ ve histopatolojik olarak gösterilemeyen durumları temsil etmektedir (1).

Anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda özellikle endometriyal malignite ve hiperplazinin teşhis edilebilmesi için endometriyal biyopsi ile değerlendirilme gerekmektedir. (2). Endometriyal biyopsi ile tanının gözden kaçabileceği durumlar da vardır. Özellikle non-global patolojilerde biyopsi yetersiz kalabilir. Ayrıca anatomik değişikliklere bağlı da biyopsi yetersizlikleri görülebilir. Bu nedenle biyopsi öncesi patolojilerin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin ve tümör belirteçlerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Endometriyum kanseri ileri yaşta daha sıklıkla görülmektedir. Bununla beraber endometriyal kanserlerin %8’i 45 yaştan önce görülebilir (3). Bu nedenle hastaların fertilitate beklentisi tanı ve tedavi aşamasında önem taşımaktadır. Endometriyum kanserinin evrelemesi cerrahi olarak yapılmaktadır. Bu nedenle genç hastalarda tümörün klinik evresinin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin ve tümör belirteçlerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada kullanılan belirteçlerden olan E2, overin endokrin ürünü olarak değerlendirilmektedir. Fakat androjenlerden de östrojen sentezi yapabilen birçok doku mevcuttur. Bu dönüşüm aromataz enzimi ile olmaktadır. Özellikle yağ dokudaki aromataz aktivitesi periferik dönüşümü oluşturmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan östrojen-östradiol, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser gelişimine neden olabilmektedir (4).

AMH ise gonadlar tarafından salınan glikoprotein yapıda bir hormondur (5). Günümüzde sıklıkla infertil hastalarda overyan rezervin gösterilmesinde kullanılmaktadır. Over fonksiyonlarını gösterdiği düşünülen bu testin, daha ileri yaşta menopozal geçiş gösteren kadınların belirlenmesinde faydalı olabileceği ve endometriyal kanser için risk faktörü olan bu durumun tanınmasında yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

CA 125 ve HE-4 ise günümüzde özellikle jinekoloji kliniklerinde over kanseri tanısında ve takibinde kullanılmakta olan belirteçlerdir. Her iki belirteç endometriyumdan da salınabilmektedir ve güncel çalışmalar bu testlerin endometriyal kanser tanısı ve takibinde kullanılabileceğini desteklemektedir.

Bu tez çalışmasında birincil amaç; anormal uterin kanamalı hastalarda endometriyal biyopsi sonuçlarında malign ve prekanseröz patolojiler ile benign patolojilerin ayırt edilebilmesinde E2, AMH, CA 125 ve HE-4 seviyelerinin tanısal öngördürücü değerlerini karşılaştırmaktır. Çalışmada ikincil amaç biyopsi sonrası malign patolojiye sahip olan hastalarda histopatolojik sonuç parametrelerinin bu belirteçler ile ilişkisinin incelenmesi olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anormal Uterin Kanama

2.1.1. Tanımlar

Anormal uterin kanama jinekoloji polikliniklerine başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Son 10 yılda yapılan çalışmalar menstruel semptomlar ve nedenleri için kullanılmakta olan terminolojinin yetersiz olduğunu göstermiş ve yeni bir terminoloji gerekliliği oluşmuştur (1). Yapılan değerlendirilmelerde klinik pratikte kullanılmakta olan “menoraji” “metroraji” ve “disfonksiyonel uterin kanama” terimlerinin kullanılmasından vazgeçilmesi tavsiye edilmiştir (6,7). FIGO Menstrual Disorders Working Group tarafından 2009 yılında terminoloji önerileri yeniden gözden geçirilmiştir. (1).

Özellikle tanımları belirsiz olan ve bu nedenle karışıklığa sebep olan terimlerin kullanılmaması gerekmektedir (Tablo-1) (8). Menoraji, metroraji ve disfonksiyonel uterin kanamalar en sık kullanılan ve değiştirilmesi önerilen terimler olmuştur.

Tablo-1. Günümüzde kullanılması önerilmeyen menstruel terminoloji (8)

Menoraji	Metroraji	Hipermenore
Hipomenore	Menometroraji	Polimenore
Polimenoraji	Epimenoraji	Epimenore
Uterin hemoraji	Fonksiyonel Uterin Kanama	Disfonksiyonel Uterin Kanama

FIGO tarafından önerilen yeni terminoloji; kanama düzeni, kanama sıklığı, kanama miktarı ve kanama süresi ile ilgili problemler olarak değerlendirilmektedir.

Kanama düzeni ile ilgili problemler; irreguler kanama ve amenoredir. İrregüler kanama, bir kadının bir yıl içerisinde siklus uzunluklarının 20 günden fazla farklılık gösterdiği durumlar olarak tanımlanmaktadır. Amenore ise 90 günlük süre içerisinde kanama olmamasıdır (1).

Kanama sıklığı ile ilgili olan problemler ise 90 gün içerisinde bir veya 2 siklus (infrequent mens), ve 90 gün içerisinde 4 ve daha fazla siklus (sık mens) olarak tanımlanır (1).

Kanama miktarı ise şiddetli menstruel kanama (heavy menstrual bleeding-HMB), şiddetli ve uzamış menstruel kanama (heavy and prolonged menstrual bleeding – H&PMB) ve hafif menstruel kanama olarak değerlendirilmektedir.

AUK içerisinde en sık karşılaşılan klinik tablo şiddetli menstruel kanamadır. HMB çeşitli gruplarca tanımlanmıştır (9,10). En sık kullanılan tanım; kadının fiziksel, ruhsal ve sosyal hayat kalitesini etkileyen normalden fazla olan kanama miktarıdır (1). Kanama miktarının objektif olarak değerlendirilebilmesi klinik değerlendirme açısından önem taşır. Kanama miktarının değerlendirilmesi için hemoglobin değerleri; kanama takibi için tamponlar ve pedler kullanılabilir. Bir diğer tanım olan şiddetli ve uzamış kanama ise daha nadir görülmektedir. Aralarındaki ayrımın yapılması önemlidir çünkü etiyolojileri farklı olabilir.

Kanama süresi ile ilgili problemler arasında ise; uzamış menstruasyon ve kısa menstruasyon bulunmaktadır. Düzenli ama 8 günden uzun süren adetler uzamış menstruasyon, daha nadir görülmekte olup 2 günden kısa süreli olan adetler ise kısa menstruasyon olarak değerlendirilmektedir.

Bir diğer başvuru şikayeti ise düzensiz non-menstruel kanamalardır. Bu grupta postkoital ve intermenstruel (IMB) kanamalar bulunmaktadır. Postkoital kanamalar sıklıkla postmenopozal hastalarda atrofiye bağlı görülebilse de enfeksiyonlar ve maligniteler açısından hastalar değerlendirilmelidir.

Hastalar akut veya kronik AUK olarak da sınıflandırılabilir. Akut kanamalar üreme çağında görülen, gebeliğin eşlik etmediği ve acil müdahale gerekliliği olan kanamalardır. Kronik AUK ise uterin korpus kaynaklı süre, miktar ve/veya sıklık açısından anormal olan ve son 6 aydır devam eden kanamalardır (1).

Yeni tanımların kullanılması ile klinik tanı sırasında oluşan karışıklıkları önlenmektedir. Tablo-2’de menstruel parametreler için tanımlanan normal değerler belirtilmiştir.

Tablo-2. Üreme Çağında Menstruel Parametreler İçin Önerilen Normal Limitler (1)

Mensturel Siklus Klinik Parametreleri	Tanımlar	Normal değerler (5-95. persentil)
Menstruasyon Sıklığı (Gün)	Sık	< 24
	Normal	24-38
	Nadir	>38
Siklus Arası Değişiklikler 12 Ay İçinde (Gün)	Yok	Kanama yok
	Regüler	± 2-20 gün
	İrregüler	> 20 gün
Kanama Süresi (Gün)	Uzamış	>8
	Normal	4.5-8
	Kısalmış	< 4.5
Kanama Miktarı (Ml)	Ağır (şiddetli)	> 80
	Normal	5-80
	Hafif	<5

2.1.2. Epidemiyoloji

AUK tüm yaş gruplarındaki kadınlarda görülebilmektedir (1). Amerika’da yapılan bir çalışmada 18-50 yaş arası kadınlarda yıllık görülme oranı 1000 kadında 53 olarak saptanmıştır (11). Çoğu hastada klinik üreme çağında ortaya çıkmaktayken, menarş ile birlikte de başlayabilmektedir (12,13,14).

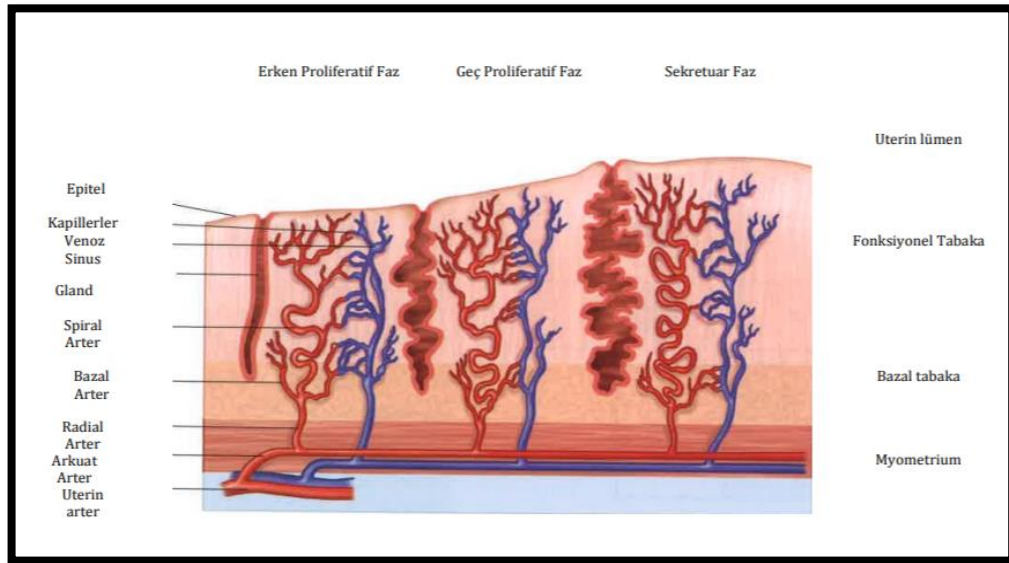
Daha önce de belirtildiği gibi üreme çağında karşımıza çıkan en sık klinik şiddetli menstruel kanamadır, Amerika’da jinekoloji kliniklerine başvurunun %18-30’unu şiddetli menstruel kanamalar oluşturmaktadır (15). Hastaların yaşlarına göre AUK nedenleri değişiklik göstermektedir (Tablo-3). Hastaların tanısında ve yönetiminde hastanın yaşı ve menapozal durumu önem taşımaktadır.

Tablo-3. Yaşlara Ve Görülme Sıklığına Göre AUK Nedenleri. (16)

Bebeklik	Prepubertal	Adolesan	Üreme Çağı	Perimenopozal	Postmenopozal
Meternal Estrogen Çekilmesi	Vulvovajinit	Anovulasyon	Ekzojen Hormon	Anovulasyon	Atrofi
	Vajinal Yabancı Cisim	Ekzojen Hormon Kullanımı	Gebelik	Myom	Endometrial Polip
	Puberte Prekoks	Gebelik	Anovulasyon	Servikal Ve Endometrial Polip	Endometrial Kanser
	Tumor	Koagulopati	Myom Servikal ve Endometrial Polip Tiroid Fonksiyonları	Tiroid Fonksiyonları	Hormon Tedavisi Diğer Tümörler (Vulva, Vajen, Serviks)

2.1.3. Patofizyoloji

Endometriyum iki tabakadan oluşmaktadır; fonksiyonel tabaka ve bazal tabaka (Şekil1). Bazal tabaka myometriyum ile direk temas halindedir ve hormon yanıtı azdır. Bazal tabaka menstruasyon sonrası fonksiyonel tabakanın gelişimi için bir rezerv olarak görev yapar. Fonksiyonel tabaka ise menstrual siklus boyunca sürekli değişim içerisinde. Fonksiyonel tabakanın altında ise kapiller pleksus bulunur (17).

**Şekil-1.** Menstruel siklus sırasında endometrium (17)

Uterusa kan akımı uterin ve ovaryen arterler ile sağlanır. Uterin arterler sırası ile arkuat, radial, bazal ve spiral arterler olarak ayrılır. Bazal arterler endometriumun bazal tabakasını beslerler ve hormonal değişikliklere duyarlıdırlar. Spiral arterler ise fonksiyonel tabakayı beslerler (17).

Her menstruel siklusun sonunda azalan progesteron seviyeleri matrix metalloproteinaz salınımına neden olur. Bu enzim sayesinde fonksiyonel tabaka ayrılır ve menstruasyon kanaması oluşur. Platelet agregasyonu ve trombüs kanamayı kontrol eder ayrıca kalan endometriyal arterler konstrikte olup kanama kontrolüne yardımcı olur (17).

2.1.4. Tanı

AUK ile başvuran bir hastada birincil tanısı hedef gebeliğin dışlanması ve malignitelerin tespiti. AUK'ya neden olan patoloji saptandıktan sonra altta yatan nedene yönelik tedavinin başlanması gerekmektedir. Tanıda öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, endometriyal örnekleme ve ultrasonografi oldukça önemlidir (Şekil-2).

Tanı öncelikli olarak öykü ve fizik muayene ile başlar. Öyküde, kullanılan ilaçlar ve aile hikayesi mutlaka sorgulanmalıdır (18). Hastanın kanama paterni, sıklığı, yoğunluğu oldukça önemlidir ve tanıda yardımcıdır (14,18). Pelvik muayene muhtemel tanılar ile ilgili yol gösterici olabilir fakat çoğunlukla endometriyal kavite ile ilgili durumların tanısında zayıf kalmaktadır (19).

Laboratuvar değerlendirme de tanıda oldukça değerlidir. Gebelik testi ve tam kan sayımı mutlaka yapılmalıdır (12,13,19). Düşükler, dış gebelikler ve molar gebelikler hayatı tehdit edici kanamaya neden olabilirler. Spontan düşüklerin yaklaşık %80'i ilk trimesterde görülmektedir. Dış gebelik ise ilk trimester gebeliklerin %1-2'sini oluşturur fakat anne ölümlerinin %6'sından sorumludur (20). Bu nedenle AUK'lu hastaların değerlendirilmesinde gebelik mutlaka dışlanmalıdır. AUK'lu hastalarda etiyoloji araştırılması sırasında üzerinde durulması gereken diğer bir patoloji tiroid bezi fonksiyon bozukluklarıdır. Özellikle hipotiroidi hipotalamik-pituiter aksı bozarak AUK'a neden olabilmektedir (17). Bu testlerin klinik kullanımı AUK'lu kadınlarda çoğunlukla gerekli iken, bazı gruplar tarafından yalnızca klinik bulgular ve öykü varlığında yapılması önerilmektedir (12). Hastaların öyküsüne göre

önerilmesi gereken bir diğer araştırma ise koagulasyon testleridir (12,13,19). Bu testler özellikle adolesanlarda oldukça değerlidir (13). Menarş ile birlikte başlayan şiddetli kanamaların altında koagulasyon bozuklukları olabilmektedir; örneğin von-willebrand hastalığı, hemofililer gibi.

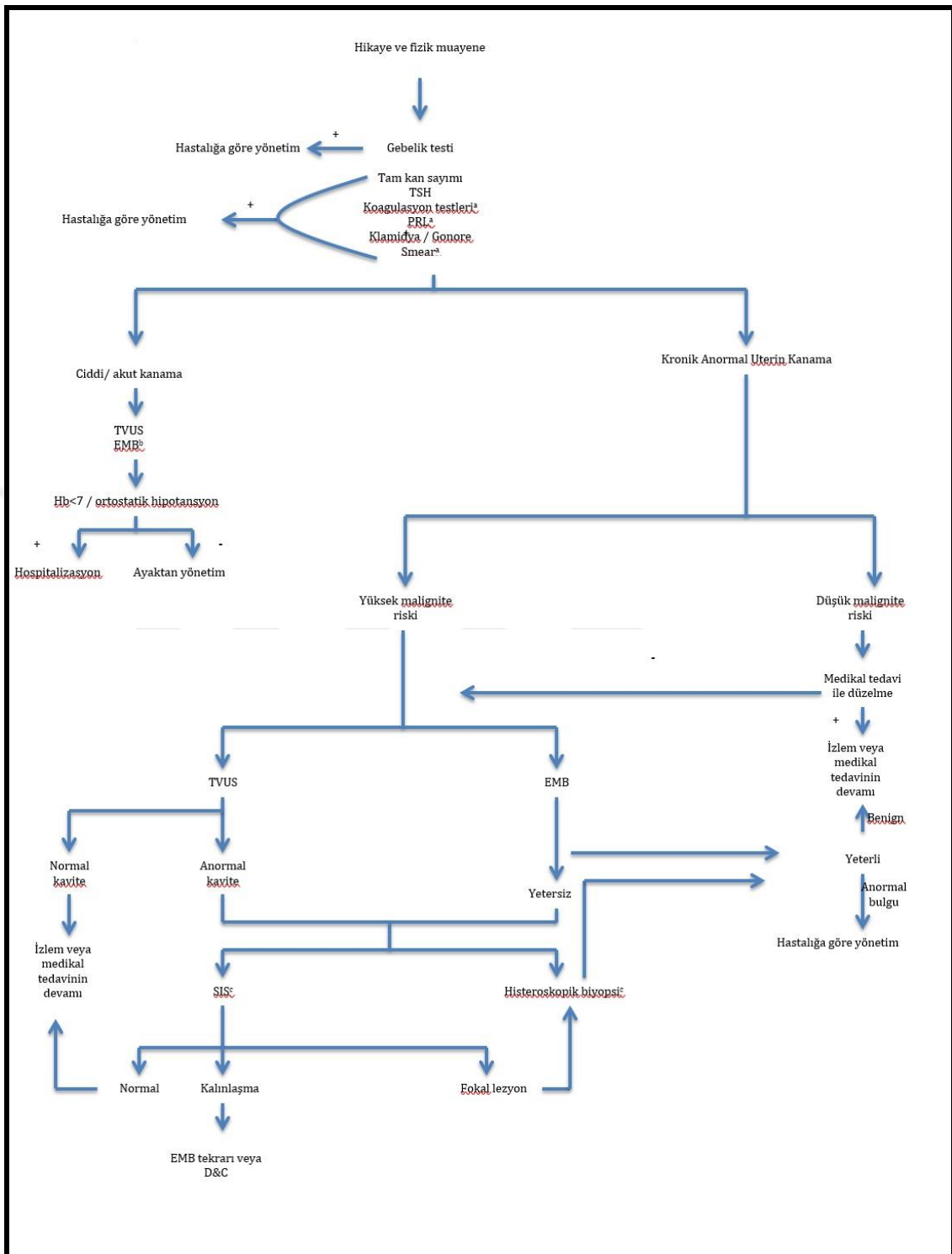
Endometriyal biyopsi AUK yönetiminin en önemli parçasını oluşturmaktadır. Özellikle endometriyal premalign ve malign (endometriyal kanser ve hiperplazi) lezyonların dışlanması açısından önem taşır (12). ACOG (2012) tarafından AUK ile başvuran, 45 yaşından büyük tüm kadınların ve 45 yaşından genç, karşılanmamış östrojen öyküsü (obezite veya PCOS) olan kadınların endometriyal biyopsi ile değerlendirilmelerini önermektedir (21). Kanada grubu ve RCOG önerilerinde ise AUK'larda 40 yaşından sonra biyopsi alınması önerilmektedir (22,23). Endometriyal biyopsi ile tanıya gidilmesindeki en önemli sorun, patolojinin endometrium yüzeyinin %50'sinden azını içermesi durumunda biyopsi ile tanının atlanabilmesinden kaynaklanmaktadır. Biyopsi sensitivitesi non-global patolojilerde azalmaktadır (18).

AUK'larda primer görüntüleme yöntemi jinekolojik ultrasonografik değerlendirmedir (12,18,19). Deneyimli ellerde TVUS, AUK varlığında %96 sensitivite, %86 spesifite, %91 positif prediktif değer ve %94 negatif prediktif değere sahiptir (24). 2-D, 3-D veya salin infuzyon ultrasonografi de günümüzdekullanılmaktadır. Patolojik ve normal endometriumun ayırımında endometriyal kalınlık, endometriyal hacim, endometriyal vaskularizasyon önem taşır (25). Ayrıca endometriyal kalınlık ölçümünün değerlendirilmesi menopozal duruma göre değişmektedir. Perimenopozal dönemde endometrium kalınlığının >8 mm olduğu durumlarda endometriyal patoloji bulunma ihtimali artmaktadır (26). Yapılan bir çalışmaya göre ise endometriyal kalınlığın premenopozal dönemde 12 mm ve altında olması durumunda endometriyal hiperplazi ve kanser ihtimalinin azaldığı gösterilmiştir (27). Postmenopozal dönemdeki hastalar için ise 2009 yılında ACOGkılavuz önerileri gözden geçirilmiştir ve güncel pratikte 4mm ve altındaki endometriyal kalınlıklar için biyopsi rutin önerilmemektedir (28).

Histeroskopi ise diğer bir değerlendirme yöntemidir. Uterin lezyonların endometriyal kavite ile olan ilişkisinin değerlendirilmesini sağlar ve intrakaviter lezyonlarda altın standart olarak kullanılmaktadır (12,29). Özellikle normalden kalın

endometrium varlığında, kaviteye yakın myom varlığında ve anormal uterin kanama ile birlikte ultrasonografinin normal olduğu durumlarda histeroskopi tercih edilmelidir (19). Histeroskopi işlemi bir düzenek gerektirir ve hastaların anestezi alma isteği olabilmektedir fakat histeroskopi ve endometriyal biyopsi işlem süresi ve işleme bağlı ağrı karşılaştırıldığında aralarında fark bulunamamıştır (29).



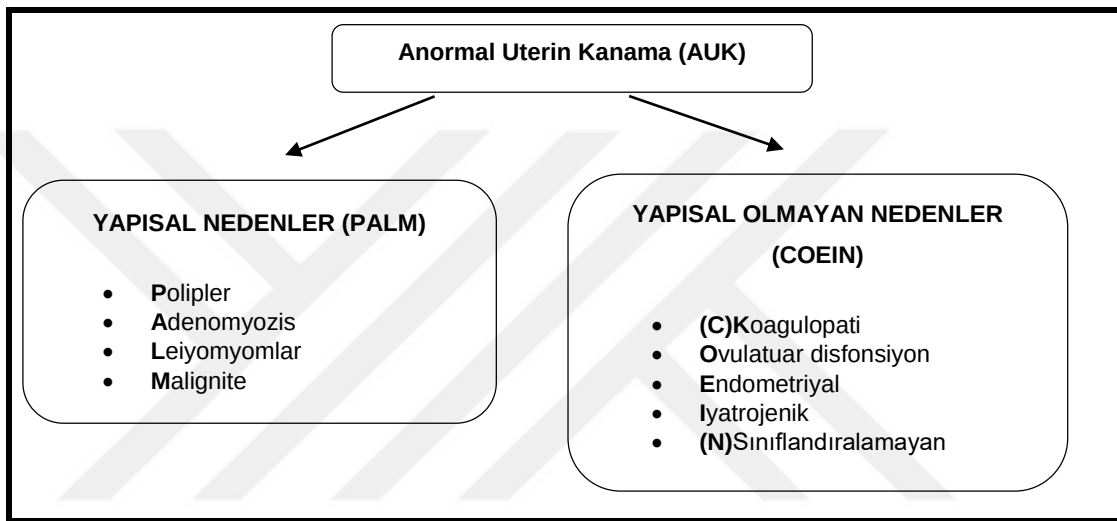


Şekil-2. Anormal uterin kanama ile başvuran hastaların değerlendirilmesi. (17)

MRG ise endometriyal kavitenin değerlendirilmesi ve myometriumun değerlendirilmesinde önem taşır (19). Myometrium değerlendirilmesi adenomyozis, leiomyomlar ve arteriovenöz malformasyon gibi durumlarda gereklidir.

2.1.5. Sınıflandırma ve Yönetim

Üreme çağında AUK'ların, potansiyel nedenleri FIGO tarafından 'PALM-COEIN' kısaltması altında toplanmıştır (19,30). Bu sınıflamaya göre 'PALM' yapısal nedenleri, 'COEIN' ise yapısal olamayan nedenleri içermektedir (Şekil-3). Bu sınıflama, klinik yönetimi belirlemek için kullanılmaktadır (14,19). Vajinal kanama tüm gebeliklerin %16-25'inde görülebilir fakat bu sınıflama içerisinde yer almamaktadır (31). PALM-COEIN sınıflaması aşağıda açıklanmıştır.



Şekil-3. Anormal Uterin Kanamalarda PALM-COEIN Sınıflandırması (30)

2.1.5.1. Polip

Uterin polipler endometriyumun fokal proliferasyonundan kaynaklanırlar (12). Genel popülasyonun %8'inde polip bulunur (32). Polip oluşumundaki mekanizma tam olarak açıklanamamıştır fakat multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (33). Yaş, obezite ve tamoksifen kullanımı risk faktörleri arasındadır (32,33), hormon replasman tedavisinin etkisi ise tam olarak bilinmemektedir (33). Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir (30,32). Bununla birlikte anormal uterin kanaması olan kadınların %10-20'sinde polip görülebilir (34).

Poliplerin %5'inde malign transformasyon görülebilir. Malign transformasyon için risk faktörleri arasında; postmenopozal dönem, polip boyutunun 1.5 cm'den büyük olması, obezite, diyabet ve tamoksifen kullanımı vardır (34,35,36,33). Premenopozal dönemde ise poliplerin çoğu benigndir (12) fakat

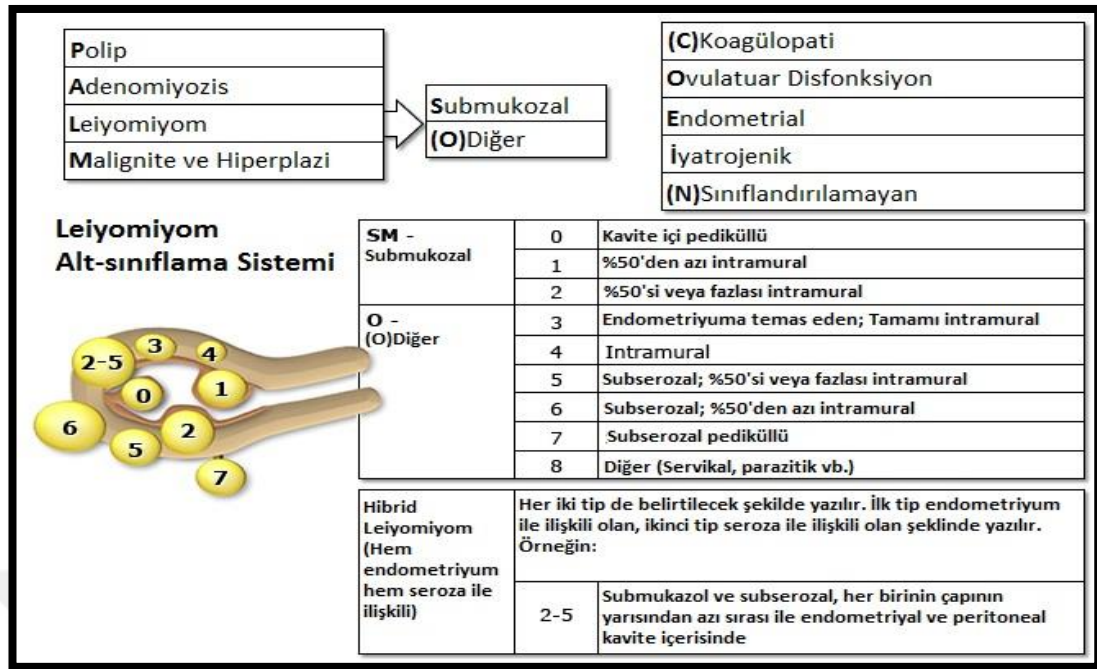
histeroskopi veya ultrasonografi ile tanısı konulan poliplerin malignite riski açısından patolojik incelenmesi gereklidir (34).

2.1.5.2. Adenomyozis

Adenomyozis endometriyal stroma ve gland yapısının myometrium içinde bulunması durumudur. Popülasyonda adenomyozis prevalansı %5-70 arasında değişkenlik göstermektedir (38). AUK'larda adenomyozisin yeri ise tartışmalıdır (19,30). Adenomyozis tanısı histerektomi spesimenlerinin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır ve bu nedenle klinik bir klasifikasyon sisteminde yeri tartışmalıdır (30,38). Ultrasonografik ve MRG ile değerlendirme imkanı bulunduğundan sınıflamada yer verilmiştir (19,30,38).

2.1.5.3. Leiomyom

Leiomyomlar myometriumun benign düz kas tümörleridir (30). Boyut, lokalizasyon ve lezyon sayısına göre sınıflandırılırlar (14). FIGO tarafından 2011 yılında myomların sınıflandırılması tüm uterin yüzeylere göre tekrar tanımlanmıştır (1). Bu sınıflama ile myomlar anatomik olarak değerlendirilmektedir (Şekil-4). Mayo Klinik tarafından 2017 yılında, FIGO anatomik sınıflamasının klinik pratik içerisinde değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre hastaların MRG görüntüleri 2 jinekolog ve 2 radyolog tarafından FIGO sınıflamasına göre değerlendirilmiştir fakat aralarında tutarlılık saptanmamıştır (39). Bu nedenle bu sınıflama sisteminin rutin kullanımında kısıtlılıklar mevcuttur.



Şekil-4. FIGO leiomyom sınıflaması (19).

2.1.5.4. Malignite

Maligniteler, AUK nedenleri içerisinde nadir olarak görülseler de her dönemde öncelikli olarak ayırıcı tanısının yapılması gereken grubu oluştururlar (30). Atipili hiperplazi-Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) ve endometrial karsinom çoğunlukla postmenopozal dönemde karşımıza çıksa da üreme çağında da görülebilmektedir (14). Malignite tanısı alan bir hasta ardından FIGO veya WHO'ya göre sınıflandırılmalıdır (30).

2.1.5.5. Koagulopati

Koagulopati, AUK'a neden olan hemostaz ile ilgili sistemik hastalıkları kapsar (30). AUK'lu kadınların %17'sinde koagulopatiler görülebilir (12) ve çoğunlukla şiddetli menstürel kanama olarak ortaya çıkarlar. Bu hastaların %13'ünde von willebrand hastalığı bulunur (30). Hastalardan alınan öykü tanıya gitmeden oldukça değerlidir. Özellikle menarş ile başlayan veya adolesan dönemde karşımıza çıkan şiddetli kanamalar koagulopatileri düşündürmelidir (40). Bu sınıflama içerisinde antikoagulan kullanımına bağlı olan AUK'lar eskiden dahil edilmekte idi fakat yeni yönetime göre FIGO tarafından iyatrojenik gruba dahil edilmektedirler

(19). Koagulopati nedenli AUK'larda yönetim kanamanın ciddiyetine bağlıdır. Hastaların destek amaçlı kan transfüzyonu ihtiyacı olabilir. Hastalarda en sık kullanılan hormonal medikal yöntemler ise; intravenöz östrojenler, oral kontraseptifler ve levonorgestrel içeren rahim içi araçlardır (40).

2.1.5.6. Ovulatuar

Anovulatuar siklularda izlenen hiperöstrojenizm endometriyal hipertrofiye neden olarak AUK oluşumuna yol açar. Anovulatuar sikluslar özellikle adolesan ve perimenapozal dönemde görülmektedir (12). Yeni terminoloji ile birlikte kullanılması önerilmeyen disfonksiyonel uterin kanamalar bu grupta yer almaktadır (30). Çoğunlukla altta yatan bir neden tanımlanamamaktadır. Endokrinopatiler; örneğin-PCOS, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, mental stress, obezite, anoreksiya, kilo kaybı ve aşırı egzersiz nedenler arasında gösterilebilir (14,19).

2.1.5.7. Endometriyal

Endometriyal nedenler, siklik düzenli menstrasyonu olan, ovulasyonun gösterilebildiği ve başka nedenlerin bulunmadığı durumlarda tanı almaktadır (19). Endotelin-1 ve Prostogalndin-F2 α gibi lokal vazokonstriktorlerin azlığı durumunda veya plazminojen aktivatorunun normalden fazla olması durumunda görülmektedir (14,19).

2.1.5.8. İyatrojenik

Medikal cihazlar ve farmakolojik müdahaleler AUK'a neden olabilirler (19). Bu gruba alınması gereken durumlar; intrauterin kontraseptif (bakır, levonorgestrel salan), gonadal steroid, hormonal kontraseptif ajan, antikonvülzan, antibiyotik (rifampisin, griseofulvin), trisiklik antidepresanların (amitriptilin, nortriptilin), fenotiyazinlerin ve antikoagulan kullanımıdır (14,19).

2.1.5.9. Sınıflandırılmayan Nedenler

AUK nedenlerinden olan bazı durumlar ve anomaliler oldukça nadir görülmektedir ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir (19). Bu durumlar AUK-N olarak sınıflandırılmaktadır; örneğin arteriovenöz malformasyonlar (AVM),

sezaryan skar defektleri (istmosel), kronik endometrit bu grupta yer almaktadır (19,30).

2.2. Endometriyal Hiperplazi

2.2.1. Tanım

Endometriyal hiperplazi, irreguler boyut ve yapıda olan endometriyal glandların proliferasyonu ve gland-stroma oranının artması olarak tanımlanmaktadır (41). Endometriyal hiperplazi endometrium kanseri öncü lezyonudur.

2.2.2. Epidemiyoloji

Endometriyal hiperplazi insidansını belirlemek oldukça zordur. Endometriyal hiperplazi epidemiyolojisi konusunda yapılan bir çalışmaya göre; 18-90 yaş arası kadınlarda endometriyal hiperplazi insidansı 100,000 kadın-yılında 133 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre hiperplazi en sık 50-54 yaş arası kadınlarda görülmektedir ve 30 yaş altı kadınlarda oldukça nadirdir (42).

2.2.3. Sınıflandırma

Endometriyal hiperplaziler WHO ve EIN sınıflandırmasına göre incelenebilirler.

WHO tarafından 1994 yılında endometriyal hiperplaziler malignite potansiyellerine göre dört gruba ayrılmıştır (Tablo-4); (1) basit hiperplazi, (2) kompleks hiperplazi, (3) atipili basit hiperplazi, (4) atipili kompleks hiperplazi (43,44). Patolog gözlemciler arasındaki farklılıklar bu sınıflamanın en büyük dezavantajı olmuştur (45). 2015 yılında ise WHO tarafından sınıflandırma iki kategoriye indirilmiştir; (1) Atipisiz hiperplazi ve (2) atipili hiperplazi (46). Atipisiz hiperplaziler benign patolojiler olarak değerlendirilse de atipili hiperplazilerin yaklaşık %50 sinde endometriyal karsinom bulunmaktadır (43,47).

EIN sınıflaması ise 2000 yılında jineko-patologlar tarafından ortaya koyulmuştur (48). Objektif EIN tanısı moleküler testler ve bilgisayar temelli olan D-skor hesaplanması ile konulmaktadır. Objektif tanı testlerinin maliyetli ve pratik olmaması nedeni ile yaygın kullanımı yoktur. Bilgisayar temelli sisteme alternatif

olarak sübjektif EIN sınıflaması önerilmiştir (49,50). EIN tanısı için sübjektif kriterlerin (Tablo-5) hepsinin olması gereklidir. EIN sınıflaması endometriyal değişiklikleri benign endometriyal hiperplazi ve endometriyal intraepitelyal neoplazi olarak sınıflamaktadır (51). Benign hiperplazi anovulatuvar veya uzun süreli östrojene maruz kalmış atipi içermeyen endometriumu göstermekteyken, EIN tüm premalign lezyonları kapsar. Patalog gözlemciler arası farklılıklar bu sınıflamada daha az gözlemlenmektedir (50).

Tablo-4. WHO Hiperplazi Sınıflaması Ve Kanseri Progresyon Oranları (44)

Hiperplazi Tipi	Kanser Progresyon (%)
Basit hiperplazi	1
Kompleks hiperplazi	3
Atipili basit hiperplazi	8
Atipili kompleks hiperplazi	29

WHO ve EIN sınıflamasının tanı gücünü karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Lacey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EIN veya atipili hiperplazi tanısı alan hastaların 1 yıl içerisindeki malignite gelişimi arasında fark bulunmamıştır (50). Fakat Baak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada EIN sınıflamasının kanser progresyonunu göstermede 1994 WHO sınıflamasına göre üstün olduğu gösterilmiştir (52). WHO sınıflaması günümüzde daha sık kullanılmaktadır.

Tablo-5. EIN Tanı Kriterleri (51)

Kriter	Yorum
Yapı	Gland / stroma oranı > 1
Sitoloji	Glandların yoğunlaştığı alanla geri kalan endometrium arasında hücresel farklılık (sitolojik demarkasyon)
Boyut	Tek bir odakta maksimum lineer çap >1 mm
Benzer Lezyonların Ekartasyonu	Düzensiz proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, bazal endometrium, alt uterin segment, polipler ayırt edilir
Kanserin Ekartasyonu	İleri derecede dallanmış glandlar, solid alanlar ve belirgin kribriiform yapı varsa kanser tanısı konur

2.2.4. Tanı

Hastaların çoğu AUK ile başvururlar. Atipili hiperplazi ve EIN çoğunlukla postmenopozal dönemde karşımıza çıksa da üreme çağında da AUK ile başvuran kadınlarda görülebilmektedir (14,52). Hiperplazi histolojik bir tanı olduğundan hastalardan endometriyal örnekleme yapılmalıdır. ACOG (2012) tarafından AUK ile başvuran, 45 yaşından büyük tüm kadınların ve 45 yaşından genç, karşılanmamış estrogen öyküsü (obezite veya PCOS) olan kadınların endometriyal biyopsi ile değerlendirilmelerini önermektedir (21).

2.2.5. Yönetim

Endometriyal hiperplazi yönetimi hastanın yaşına, cerrahi için komorbid risk faktörlerine, fertilité arzusuna ve sitolojik atipi varlığına göre değişmektedir. Yönetiminde cerrahi veya medikal (progestin) tedavisi uygulanmaktadır (53,54).

Premenopozal ve postmenopozal dönemde atipisiz hiperplazi tanılı hastalarda progestin, KOK veya sadece gözlem uygulanabilir. Atipisiz hiperplazinin karsinoma ilerlemesi ile ilgili pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Lacey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada atipsiz hiperplazili hastalarda kümülatif endometriyal karsinom gelişme riski 19 yılda %5 olarak bulunmuştur (55). Medikal tedavi olarak ise oral progestinler, levonorgestrel-salan rahim içi araçlar ve KOK'lar kullanılmaktadır (54). Medikal tedavi seçiminde menopozal durum önem taşımaktadır, postmenopozal dönemde KOK'lar tercih edilmemektedir. Atipisiz hiperplazi tedavisinde levonorgestrel içeren araçlar oral progestinlere göre tedavi yanıtı açısından üstün bulunmuştur (56,57). Atipisiz hiperplazili hastaların yaklaşık üçte birine ise histerektomi yapılmaktadır fakat çoğunlukla aşırı tedavi olarak değerlendirilmektedir (55). Histerektomi tercih edileceği durumlarda ise minimal invaziv cerrahi ilk seçenek olmalıdır.

Atipili hiperplazi tanısı alan hastalarda ise histerektomi öncelikli tercih edilen tedavi şeklidir. Medikal tedavi; fertilité beklentisi olan ve cerrahi kontraendikasyonu olan hastalarda tercih edilebilir. Preoperatif biyopsi sonuçlarında atipili hiperplazi saptanan hastalarda eş zamanlı endometriyal karsinom saptanma oranı yaklaşık 30-%50'dir (47,58). Ayrıca atipili endometriyal hiperplazinin karsinoma ilerleme oranı

yaklaşık %15-25'dir (55). ACOG atipili hiperplazi tanısı alan hastaların jinekolog-onkologlara yönlendirilmesini önermektedir (59).

2.3. Endometriyal Kanser

2.3.1. Epidemiyoloji

Endometriyal kanser gelişmiş ülkelerde jinekolojik malignitelerin en sık nedenini oluşturmaktadır, insidansı 100.000'de 14,7 ve mortalite hızı 100.000'de 2,3 olarak bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise servikal kanserden sonra jinekolojik malignitelerin ikinci en sık nedenidir (60). Ülkemizde 2014 yılı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre endometriyal kanser kadınlarda görülen malignitelerin 4. sırasında yer almaktadır ve görülme insidansı 100.000 de 9,8'dir (61). 2016 SEER verilerine göre uterin kanserlerin çoğu erken evrede tanı almaktadır. Hastaların %67'sinde tümör uterusu sınırlıdır, %21'inde lenf nodu ve komşu organlara yayılım görülebilmektedir ve %8'inde ise uzak organ metastazı bulunmaktadır (60,62).

2.3.2. Histopatoloji

Endometriyal karsinomlar genel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır ve bu iki grup insidans, prognoz ve hasta özelliklerine göre farklılık göstermektedir (63). Tip 1 endometriyal karsinomlar, genellikle endometrioid tip olarak bilinirler ve tüm endometriyal kanserlerin %80-90'ını oluştururlar (63,64). Tip 1 tümörler östrojen bağımlıdır. Tip 2 tümörler ise kalan %10-20'lik kısmı oluştururlar; seroz papiller ve şeffaf hücreli bu grup içerisindedir. Bu tip tümörlerin öncü lezyonları yoktur ve atrofik endometriyumdan gelişirler (64).

Endometriyal karsinom histolojisi WHO sınıflamasına göre belirlenmektedir (44). Bu sınıflamaya göre uterin korpus tümörleri epitelyal, mezenkimal, mixed epitelyal ve mezenkimal tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Endometriyal karsinomlar içerisinde en sık görülen histolojik tip endometrioid tiptir (Tablo-6) (65).

Tablo-6. Endometriyal Karsinoma Histolojik Subtipleri (65)

Histoloji	Endometriyal Karsinom Oranı (%)
Endometrioid	77
Musinoz	2
Seroz	7
Şeffaf Hücreli	2
Mixed tip	8
Karsinosarkom	3
Diğer	1

Bir diğer önemli özellik ise histolojik grade sınıflamasıdır. Bu sınıflama FIGO kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo-7) (66). Histolojik gradeleme tümörün büyüme paternine göre yapılır. Grade arttıkça ileri evre tümör ile görülme ihtimali artmaktadır. Grade için bir önemli diğer faktör ise nükleer atipidir. Nükleer atipi, var olan dereceyi bir üst seviyeye arttırmaktadır (17).

Tablo-7. Grade İçin Histopatolojik Kriterler

Grade	Tanım
1	≤ %5 nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme patterni
2	% 6- 50 nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme patterni
3	> %50 nonskuamoz veya nonmorular solid büyüme patterni

2.3.3. Risk Faktörleri

Endometriyal kanser daha önce belirtildiği gibi tip 1 ve 2 olarak iki grupta incelenmektedir. Risk faktörleri de bu iki grup arasında farklılık göstermektedir (63,64). Tip 1 kanser için risk faktörleri Tablo-8’de özetlenmiştir.

Tablo-8. Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri (17)

Artan Yaş	Polikistik Over Sendromu
Karşılanmamış Östrojen Tedavisi	Obezite
Tamoksifen Tedavisi	Diyabet
Erken Menarş	Endometrium, Over, Meme, Kolon Kanseri Aile Hikayesi
Geç Menapoz (55 Yaşından Sonra)	Östrojen Salgılayan Tümörler
Nulliparite	Cowden Sendromu
Lynch Sendromu	

Endometrioid tip (Tip 1) endometrial kanserlerde en önemli risk faktörü progesteron tarafından karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojene maruziyettir. Egzojen östrojen; postmenopozal hormon tedavisi ve tamoksifen tedavisini içeren, endojen östrojen kaynakları obezite, anovulatuvar menstrual sikluslar ve östrojen salgılayan tümörleri içerir (17).

Postmenopozal dönemde uterusu bulunan kadınların tek başına östrojen tedavisi alması endometrial hiperplazi veya karsinom riskini arttırmaktadır. Sistemik östrojen alan postmenopozal kadınların yaklaşık %20-50'sinde bir sene içerisinde hiperplazi görülmektedir (67). Uterusu olan kadınlara postmenopozal dönemde tek başına östrojen önerilmemektedir. Bu hasta grubunda tedaviye progestin de eklenmelidir. Yapılan bir çalışmada ise, 6 aydır kombine hormon replasman tedavisi alan kadınlarda endometrial kanser gelişme riski hiç hormon tedavisi almayanlara göre daha düşük bulunmuştur (68).

Postmenopozal dönemde tamoksifen kullanımı endometrial karsinom gelişimi için risk faktörüdür. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen, meme kanseri rekürenslerinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Tamoksifen kullanmakta olan postmenopozal hastalar çoğunlukla yakın takip edildiklerinden çoğu hastada erken önlem alınabilmektedir (69). ACOG 2014 kılavuzuna göre ise tamoksifen kullanmakta olan hastalara rutin endometrial kanser taraması önerilmemektedir. Bu hastalarda vajinal kanama, vajinal akıntı gibi semptomların varlığında değerlendirme önerilmektedir (70).

Obezite endojen östrojenin en önemli kaynağıdır. Obez kadınlar da endometrial kanser daha sık görülmektedir. 19 çalışmayı içeren bir meta analizde VKİ'de gözlenen her 5 kg/m²'lik artış endometrial karsinom gelişimini anlamlı

olarak arttırmaktadır (71). Obez kadınlarda androstenodion östrona dönüşür ve androjenler östradiole aromatisasyon ile dönüşür. Oluşan bu östrojenlerin endometriyal dokuda direk mitojenik etkileri bulunmaktadır (72). Ayrıca obez kadınlar da eşlik eden diğer edokrinopatilerde önem taşımaktadır. Özellikle insülin ve insülin like growth factor-1 (IGF-1) kilo ile artmakta ve patogeneizde önem taşımaktadır (72).

Kronik anovulasyon, progesteron tarafından karşılanmamış östrojen tarafından endometriyal proliferasyona neden olmaktadır. PCOS kronik anovulasyonun en sık nedenidir. PCOS'lu kadınlar endometriyal değişiklikler açısından takip edilmelidir (73). Erken menarş ve geç menapoz anovulatuvar siklusların sık olduğu dönemlerdir ve uzun süreli östrojenik maruziyet nedeni ile risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Bir diğer endojen östrojen kaynağı da östrojen salgılayan tümörlerdir. Granuloza hücreli over tümörleri en sık endometriyal karsinom ile ilişkili olan tümördür. Menstruel düzensizlikler bu hastalarda sıktır. Endometriyal biyopsilerin %20-25'inde endometriyal hiperplazi ve %5-10'unda endometriyal karsinom görülebilmektedir (74,75).

İleri yaş endometriyal kanser için bir risk faktörüdür. Endometriyal kanser görülme yaşı ortalama 60'tır (76). Endometriyal kanserlerin yaklaşık % 8 'i 45 yaş altında görülmektedir (77).

Aile hikayesi endometriyal kanser gelişimi için bir diğer risk faktörüdür. Otozomal dominant kalıtım gösteren ve DNA mismatch tamir genlerinden MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinin mutasyonları nedeni ile görülen Lynch Sendrom lu kadınlarda endometriyal kanser gelişme oranı %40-50'dir (78). Lynch sendromlu kadınlarda kolon kanserinden sonra en sık görülen kanser endometriyal kanserdir ve kolon kanserine oranla daha genç yaşta görülmektedir (79). Endometriyal kanserlerin %2-5'i Lynch sendromu ile ilişkilidir. (78,79). BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda da meme ve over kanseri gelişme riski artmıştır. Bu hastalarda, özellikle BRCA 1 taşıyıcılarında, endometrium kanser riski artmıştır fakat bu risk artışı bu hastaların meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanımları ile ilişkilendirilmektedir (80).

Endometriyal karsinomdan koruyucu faktörler de bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi KOK'lardır. İlaçların içerisindeki progestin komponentinin koruyucu etkisi nedeniyle endometriyal kanser riski azalmaktadır. En az bir sene KOK kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski %30- 50 azalmaktadır ve bu koruyucu durum 10-20 sene devam etmektedir (81). Diğer koruyucu faktörler arasında sigara kullanımı, egzersiz ve emzirme bulunmaktadır.

Yukarıda bahsedilen risk faktörleri Tip 1 endometrium kanseri için önem taşımaktadır. Tip 2 endometrium kanseri daha önce de bahsedildiği gibi tüm endometrial kanserlerin %10-20'sini oluşturur ve bu grupta seröz ve şeffaf hücreli tümörler yer almaktadır. Tip 2 kanserler Tip1 kanserler ile ortalama aynı yaşta görülmektedir ve obezite hem Tip 1 hem de Tip 2 kanserler için risk faktörüdür (82).

2.3.4. Tanı

Endometriyum kanseri erken tanısında en önemli değerlendirme anormal kanama paternlerinin değerlendirilmesidir. Daha önce bahsedildiği gibi premenopozal anormal uterin kanama şikayeti olan hastalar mutlaka hiperplazi ve kanser açısından değerlendirilmelidir. Postmenapozal dönemde ise karşımıza çıkan tüm kanamalar detaylı bir şekilde incelenmelidir. Postmenopozal dönemdeki kanamaların %5-10'undan endometriyal kanserler sorumludur (83). Endometriyal örnekleme tanı için çok değerlidir, çoğunlukla ofis şartlarında pipelle biyopsisi veya D&C yapılabilir.

Endometriyal kanser yönetiminde günümüzde kullanılan en değerli belirteç CA125'tir. Yüksek CA125 seviyeleri daha ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca çeşitli tümör belirteçleri endometrium kanserinde çalışılmaktadır. Özellikle HE-4 günümüzde ileri evre endometriyum kanseri değerlendirilmesinde oldukça popülerdir (17).

2.3.5. Sınıflandırılma-Histolojik Tipler

2.3.5.1. Endometrioid Tip

Endometrioid tip adenokarsinom, endometriyal karsinomlar içerisinde en sık görülen tiptir, tüm olguların yaklaşık %77'sini oluşturur (Tablo-5). Daha önce de belirtildiği gibi bu tip tümörler tip 1 tümörlerdir ve normal endometriyal gland

dokusuna benzerler. Çoğunlukla iyi diferansiyedirler ve myometriyal invazyon göstermezler, fakat içerisindeki solid komponent arttıkça ileri evre tümörler görülebilmektedir (44). Ayrıca pek sık görülmemekle birlikte grade 1 tümörlere eşlik eden MELF invazyon patterni, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmektedir (84).

2.3.5.2 Seröz Tip

Seröz karsinomlar ikinci sıklıkla görülen tümörlerdir ve tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluştururlar (44). Bu tümörler atrofik endometriumdan kaynaklanırlar ve tip 2 tümörlerdir (85). Epiteyal over kanserleri ile benzerlik gösterirler ve yaklaşık %30'unda Psammoma cisimleri bulunabilir (44).

2.3.5.3 Şeffaf Hücreli Tip

Şeffaf Hücreli tümörler endometriyal karsinomların % 5'ten azını oluştururlar ve seröz karsinomlar gibi tip 2 tümörlerdir ve prognozları kötüdür (44).

2.3.5.4. Müsinoz Tip

WHO sınıflamasına göre, tümörün %50'den fazlası müsinoz komponent içeriyorsa ve geri kalan endometrioid yapıda ise müsinoz karsinom olarak adlandırılmaktadır (44). Bu tümörler tip 1 tümörlerdir ve iyi prognozludurlar.

2.3.5.5. Mixed Tip

Mixed tümörler tip 1 ve tip 2 tümörlerin birleşimidir. Tümörün mixed tümör olarak adlandırılabilmesi için bir komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir (44).

2.3.5.6. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar nadir görülen endometriyal karsinom tipidir. Bu tümörler malign epiteyal komponent ve malign stromal komponenti birarada içerirler (44).

2.3.6. Tedavi

2.3.6.1. Cerrahi Tedavi

Endometriyal kanser tanısı alan hastalara histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Cerrahi evrelemede peritoneal sitoloji ve lenfadenektomi yer almaktadır (Tablo-9). Cerrahi teknik olarak vajinal histerektomi veya minimal invaziv cerrahi prosedürler (laparoskopik veya robotik) tercih edilebilir (86). FIGO evrelemesinin temeli myometriyal invazyon derinliğine dayanmaktadır. %50'den fazla myometriyal invazyon içeren hastalara pelvik lenfadenektomi eklenmektedir, değerlendirme intraoperatif spesmenin makroskopik ve frozen ile histopatolojik incelemesi ile yapılabilir. 16 çalışmayı içeren bir meta analize göre makroskopik inceleme invazyon derinliğini göstermede %75 duyarlı ve %92 spesifiktir (87). Intraoperatif frozen inceleme hastalığın grade i ve invazyon derinliği ile ilgili daha detaylı bilgi verebilir. Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan 784 kişilik bir çalışmada frozen patoloji sonuçları ve postoperatif patolojiler arasında anlamlı fark vakaların %1,3'ünde görülmüştür (88).

Tablo-9. 2009 FIGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

Evre	Özellikler, tanım
Evre I	Tümör uterin korpusta sınırlı
IA	½ den az myometriyal invazyon
IB	½ ve ½den fazla myometriyal invazyon
Evre II	Servikal stromal tutulum
Evre III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım
IIIA	Uterin serozaya ulaşmış ve/veya adneksiyal tutulum
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz (intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dahil)

Nodal tutulum tümör evresi ve grade ile ilişkilidir. Yüzeyel ve iyi diferansiye tümörlerde lenf nodu tutulumu yaklaşık %1-3 arasında görülmektedir (Tablo 10). Bu nedenle evre IA tümörlerde sadece histerektomi ve salpingo-ooferektomi tercih edilmektedir (89). Vulva ve meme kanserinde kullanılan sentinel lenf nodu değerlendirilmesi, endometriyal kanserlerde de kullanılmaktadır. Bu konu ile ilgili en büyük çalışma 385 hastayı içeren FIRES çalışmasıdır. Bu çalışma sonucuna göre sentinel lenf nodu biyopsisinin %3 oranında pozitif hastayı atladığı gösterilmiştir (90). Lenfokist oluşumu, lenfödem oluşumu ve eşlik eden morbiditeleri önleyebilmek açısından sentinel lenf nodu biyopsisi önem taşımaktadır.

Tablo-10. Nodal Metastaz İle Histolojik Grade Ve Myometriyal İnvazyon İlişkisi (90)

Myometriyal İnvazyon	Pelvik Lenf nodları			Paraaortik Lenf Nodları		
	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3(%)
Yok	1	7	16	< 1	2	5
≤ %50	2	6	10	< 1	2	4
> %50	11	21	37	2	6	13
G: histolojik grade						

2.3.6.2. Kemoterapi

Endometriyal kanser için kullanılan kemoteröpatikler paklitaxel, doxorubisin ve sisplatindir. İleri evre hastalarda adjuvan tedavi de kullanılabilir. Pratikte sitotoksik kemoterapi, kombine kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte verilmektedir.

Kullanılan kemoteröpatikler reküren hastalıklarda ve uzun dönem hastalık kontrolünde yetersiz kalabilmektedir. Güncel çalışmalarda, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) inhibitörü olan bevacizumab kullanılmaktadır. Reküren hastalıklarda çalışılmakta olan diğer yollar ise fibroblast büyüme faktörü ve mTOR yolağıdır (17).

2.3.6.3. Radyoterapi

Endometriyal kanserlerde radyoterapi primer veya adjuvan radyoterapi olarak verilebilir.

Primer radyoterapi özellikle cerrahi morbiditesi yüksek olan hastalara uygulanabilir. Primer radyoterapi uygulanan hastalarda survival cerrahi uygulanan hastalara göre düşüktür. Bu hastalara riskler öncesinde anlatılmalıdır (17).

Adjuvan radyoterapi ise rekürensleri önlemek amacıyla cerrahi sonrası hastalara önerilebilir. Erken evre hastalarda adjuvan radyoterapi lokal rekürensleri önlemede anlamlı olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmaya göre erken evre grade 2, 3, lenfovasküler invazyonu olan ve myometriuma derin invazyon gösteren hastalarda adjuvan radyoterapinin rekürensleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise adjuvan radyoterapi önerilmelidir ve çoğunlukla vajinal brakiterapi ve eksternal pelvik radyoterapi tercih edilmektedir. (17)

2.4. Endometriyal Patolojilerde Kanser Antijen 125 (CA125) Ve Human Epididimis Protein 4 (HE-4)

2.4.1. CA125

CA125, 1981 yılında ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından over kanserli hastalarda tanımlanmış olan bir glikoproteindir (91). CA 125 over kanseri için spesifik bir marker değildir ve birçok dokudan salınabilmektedir. Hem çölemik epitelden kaynaklı yapılardan (endoserviks, endometriyum, fallop tüpleri) hem de mezotel hücre kaynaklı yapılardan (plevra, perikard, periton) salınmaktadır (2,81).

CA 125 in kullanımı sırasında karşılaşılan en büyük sorun bir çok diğer jinekolojik ve non-jinekolojik durumlarda yükselebilmesidir. Endometriozis, leiomyomlar, infeksiyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, mensturasyon ve gebelik CA125 yüksekliği yapabilen benign jinekolojik durumlardır. Artışa sebep olabilen non jinekolojik durumlar ise; peritoneal inflamasyon, pankreatit, hepatit, siroz, asit, tüberküloz ve diğer malignitelerdir (pankreas, meme, kolon, akciğer kanseri) (2).

CA 125 için kullanılmakta olan eşik değer 35 U/mL dir. Bu eşik değer Bast ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışma sonucunda elde edilmiştir. Bu çalışmaya göre sağlıklı olguların sadece % 1'inde CA 125 seviyesi 35

kU/L üzerinde bulunmuştur (92). Fakat hastanın menopozal durumu da CA 125'i etkileyebilmektedir. Postmenopozal hastalarda CA 125 normal popülasyondan daha düşüktür. Premenopozal hastalarda benign jinekolojik patolojilerin sık görülmesi ve spesifitenin düşük olması sebebi ile CA 125 kullanılabilirliği azalmaktadır (2). ACOG tarafından 2002 yılında over kanseri erken tanısı konusunda yayınlanan kılavuza göre premenopozal hastalarda CA125 in 200 U/mL üzerinde olması durumunda hastalar yüksek malignite şüphesi nedeni ile jinekolog onkoloğa yönlendirilmelidir (93) fakat bu kılavuz 2011 yılında gözden geçirilmiş ve premenopozal hastalar için önerilen eşik değeri (200 U/mL) kaldırılmış ve çok yüksek değerler olarak değiştirilmiştir (94).

CA 125'in bir diğer kullanım alanı da endometrial kanserlerdir. Risk gruplarının belirlenmesi ve bireysel tedavinin belirlenebilmesi için endometrial kanserde CA 125'in yeri araştırılmaktadır. Fakat bu konuda çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda CA125 yüksekliği kötü prognoz için bağımsız faktör olarak gösterilmiştir, bazı çalışmalarda ise hastalığın yaygınlığı ile ilgili herhangi fark bulunamamıştır (95).

2.4.2. HE-4

HE-4 proteini dört tane disulfid bağı içeren bir whey asidik proteinidir. HE-4 geni 20. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İlk olarak insan distal epididim hücrelerinde gösterilmiştir ve kadın üreme organları dahil birçok dokuda bulunmaktadır (96,97). 2006 yılında Galgano ve arkadaşları tarafından 175 kanser hastasında yapılan çalışmada over, endometrium, akciğer ve meme adenokarsinomunda HE-4 seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (96). 2009 yılında FDA tarafından epitelyal over kanserli hastalarda HE-4 kullanımına onay verilmiştir. CA125'e ek olarak over kanseri saptanmasında HE-4 kullanılması, testlerin spesifite ve sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir (2,98). Adneksiyal kitlesi olan hastalarda; HE-4, CA125 ve menopozal durumu birleştiren ROMA (Risk of Malignancy Algorithm) geliştirilmiştir (2). 2009 yılında Moore ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu algoritmaya göre premenopozal kadınlar için risk üst sınırı %7,4 postmenopozal kadınlar için risk %25,3 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda over kanseri yüksek riskli ve düşük riskli hastaları %93,8 doğrulukla

ayırıldığı gösterilmiştir (99). ROMA yı ayrıca benign jinekolojik durumlar ve endometriyal karsinom ile karşılaştırmış olan çalışmalar da mevcuttur (100,101).

FDA tarafından önerilen kitin HE-4 için üst limiti 150 pmol/L'dir. Moore ve arkadaşları tarafından premenpaozal ve postmenpaozal dönemde HE-4 değerlerini karşılaştıran meta analize göre hasta yaşı HE-4 değerlerini değiştiren en önemli etken olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre menopozal durum HE-4 sonuçlarını etkilememektedir. En anlamlı HE-4 artışı 79 yaş ve sonrasında gösterilmiştir, yaş ile birlikte azalan renal fonksiyon bunun en önemli sebebi olarak belirtilmiştir (98).

HE-4'ün endometrium kanseri için oldukça sensitif ve spesifik olduğunu gösteren çalışmalar vardır (102,103,104). Erken evre kanserler de özellikle evre 1 ve 2 kanseri yakalama oranı MRI ile eş bulunmuştur. Erken evre ve tip 1 endometrium kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada HE-4, myometriyal invazyon ve tümör çapı açısından anlamlı bulunmuştur (102). Bu durum özellikle fertilitate koruyucu cerrahi planlanan hastalar için kullanılabilir.

2.5 Endometriyal Patolojilerde Östradiol (E2) ve Anti Müllerian Hormon (AMH)

2.5.1. Östradiol (E2)

Normal fonksiyonel olan bir over östrojen, androjen ve progesteron salgılar ve bu hormonların salınımı gonadotropinler, FSH ve LH tarafından kontrol edilir. Ovaryen steroid sentezinin en önemli ürünleri progesteron ve östradioldür. Overden ayrıca östron, androstenodion, testosteron ve 17 α hidroksiprogesteron salgılanır (17).

Overde östrojen biyosentezi için iki gonadotropin (LH ve FSH) ve iki hücre (teka ve granuloza hücreleri) gereklidir. Reprodüktif dönemde baskın olan östrojen östradioldür ve overin ürünüdür. Menapozal geçiş ile birlikte overlerden salınan östrojen miktarı azalır ve artan LH ile birlikte özellikle androstenodion sentezinde artış gözlenir. Bu sentezlenen androjenler periferik dokularda aromatize olarak östrona dönüşür. Bu dönüşümün gerçekleştiği esas doku yağ dokusudur ve bu dönüşüm kilo ile orantılıdır (17). Aromataz enzimi ayrıca over granuloza hücreleri, plasental sinsityotrofoblastlar, cilt ve yağ dokusu fibroblastları, kemik ve beyin gibi bir çok hücre ve dokuda bulunmaktadır (4).

Daha önce de belirtildiği gibi biyolojik olarak aktif olan östrojen-östradiol endometriyal hiperplazi ve endometriyal kansere neden olabilmektedir. Tip 1 kanserlerin risk faktörleri arasında progesterone tarafından karşılanmamış östrojen yer almaktadır.

2.5.2. Anti Müllerian Hormon (AMH)

AMH transforming growth faktör- β ailesine ait bir glikoprotein hormondur. AMH sadece gonadlara sınırlıdır ve kodlayan gen 19. kromozomun kısa kolunda bulunur. Kadınlarda AMH overyen granuloza hücreleri tarafından salınmaktadır ve ilerleyen yaş ile birlikte AMH azalır (105,106). AMH intrauterin hayatta salınmaya başlar (36. Hafta) ve 10 yaşa kadar artışı devam eder (106). AMH ayrıca sertoli hücrelerinde de bulunabilir ve üreme sisteminin embriyonik gelişiminde önemlidir. İnsanlarda folikülogenez sırasında AMH ekspresyonu primer folikül evresinde başlar, en fazla miktarda sanılımı FSH bağımlı preantral ve ≤ 4 mm olan küçük antral foliküllerden olur. 10 mm ve daha büyük foliküllerde AMH salınımı azalmaya başlar ve bu durumunun dominant folikül seçiminde önem taşıdığı düşünülmektedir (105).

PCOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir ve kadınların %5-10'unu etkiler (105). PCOS hastalarının overlerinde oldukça fazla sayıda preantral ve küçük antral foliküller bulunmaktadır (105). AMH değerleri bu nedenle bu hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek saptanmaktadır ve küçük antral foliküllerin sayısı ile AMH değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. PCOS hastalarında endometriyal kanser gelişim riski 2,7 kat artmıştır. Bunun nedeni anovulasyon nedeni ile görülen karşılanmamış östrojen maruziyetidir (107). Ayrıca anovulaturar PCOS hastalarında AMH değerlerinin ovulaturar PCOS hastalarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (105).

AMH infertilite hastalarını değerlendirmede günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Over fonksiyonunu gösteren önemli bir belirteçtir ve foliküler yanıtı göstermek ve menapozal yaşı göstermede kullanılabilir (106). 18 yaşından sonra AMH değerleri 50 yaşına kadar azalma göstermektedir. Yaş ve overyan rezerv ilişkisini göstermekte kullanılmaktadır (4,106).

Daha önce belirtildiği gibi endometriyal hiperplazi ve kanser için mevcut risk faktörlerinden biri geç menapoz yaşı ve erken menarş olduğu gösterilmiştir. Bu

alışmada, over fonksiyonları ile korele olabileceği düşnlen AMH'nın anormal uterin kanamalı hastalarda, hiperplazi ve kanser gelişiminde overlerin katkısını gösterebileceği düşnlmştr ve prekanserz lezyonların saptanmasındaki yeri araştırılmıştır.



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Popülasyonu

Bu prospektif klinik çalışmaya Temmuz 2017 ve Aralık 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji polikliniğine anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran ve biyopsi alınan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 150 hasta dahil edildi. Tüm hastalar çalışma ile ilgili sözel ve yazılı olarak bilgilendirildi ve tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın patoloji sonuçlarında malign ve prekanseröz lezyonlar ile benign lezyonların istatistiksel olarak anlamlı kıyas yapmaya elverişli dağılım göstermemesi nedeniyle çalışmaya 50 adet son 6 ay içerisinde endometriyal biyopsi yapılmış olan ve endometriyal biyopsi sonucu malign veya prekanseröz lezyon olan hastalar dahil edilmiştir. Bu şekilde toplam 200 hastalık çalışmanın alt gruplarının istatistiksel olarak dengeli dağılımı sağlanmıştır. Bu ikinci etapta çalışmaya dahi edilen tüm hastalara sözel ve yazılı bilgilendirme yapılmış, bu hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

Çalışma popülasyonuna böbrek yetmezliği hastaları ($GFR \leq 60$) dahil edilmedi. Ayrıca yukarıda belirtilen endikasyon ile çalışmaya dahil edilen; ancak yapılan ultrasonografisinde birden çok sayıda myomu olan hastalar ve ultrasonografik olarak overde komplike görünümlü kisti (izoekojen, multiseptalı, solid alan içeren) olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. Etik Onay ve Maddi Destek

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir (Proje no: GO 17/501, Karar no: GO 17/501- 5). Çalışma bütçesi ise Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar birimi tarafından karşılanmıştır.

3.3. Hastaların Bazal Karakteristikleri ile İlgili Tanımlar

Hastaların yaşları, VKİ'leri, gebelik sayıları, menopozal durumları, mevcut dahili hastalıkları, biyopsi endikasyonları, daha önceden fertilite tedavisi alıp almamaları, başvuru sırasındaki ultrason bulguları, uygulanan tedaviler ve histopatolojik özellikleri değerlendirmeye alındı.

VKİ i 18,5 kg/m²'nin altında olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında olanlar normal kilolu, 25-29.9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30-39.9 kg/m² arasında olanlar obez (şişman) ve 40 kg/m²'nin üzerinde olanlar ileri derece obez olarak değerlendirildi.

Hastaların gebelik öykülerinde fertilite tedavisi alıp almamaları (IVF, IUI, CC) da sorgulandı ve tedavinin nedenleri erkek faktörü, kadın faktörü ve açıklanamayan infertilite olarak sınıflandırıldı.

Hastalar ayrıca menopozal durumlarına göre de ayrıldı. Postmenopozal hasta grubuna, bir sene ve daha uzun süredir menstruasyonu olamayan kadınlar dahil edildi.

3.4. Pelvik Ultrasonografi

Hastalara başvuruları ve fizik muayeneleri sonrasında pelvik ultrasonografi yapıldı. Tüm hastaların ultrasonografisinde endometriyal çift duvar kalınlığı milimetre olarak değerlendirildi. Her iki over, boyutuna ve antral folikül sayısına göre; normal, atrofik ve polikistik over morfolojisinde olarak tanımlandı. Ayrıca overlerde bulunan anekoik basit görünümlü kistler boyutlarına göre değerlendirildi. Ultrasonografide bir diğer bakılan değerlendirme ise myometrium oldu. Myometrium normal (homojen), heterojen ve myom varlığına göre değerlendirildi.

Endometrial biyopsi sonucuna göre çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji polikliniğinde son 6 ay içerisinde yapılmış olan ve yukarıdaki kriterleri sağlayan ultrasonografisi var ise ultrasonografileri tekrarlanmadı. Ancak bu kriterleri sağlayan ultrasonografisi olmayan hastalarda hastadan onam alınarak ultrasonografileri tekrarlandı.

3.5. Endometriyal Biyopsi

Hastaların biyopsi endikasyonları, hastalardan alınan öykülere göre değerlendirildi ve toplamda 5 grup olarak sınıflandırıldı. Postmenapozal kanama (PMB) şikayetine, 1 yıldır menstruasyonu olmayan ve yeni kanaması olan kadınlar dahil edildi. Şiddetli kanama (HMB) şikayetine, düzenli fakat hastaların günlük hayatını etkileyecek kadar şiddetli olan kanamalar dahil edildi. Şiddetli ve uzamış kanama (H&PMB) şikayetine, 8 günden uzun süren ve günlük hayatını etkileyecek kadar şiddetli olan kanamalar dahil edildi. Ara kanama (IMB) şikayetine, düzenli adet dönemleri arasında görülen kanamalar dahil edildi. Son grup olan anormal uterin kanama (AUK) şikayetine ise yukarıda belirtilen kanama düzenlerinin herhangi birine uymayan veya uzun süre içerisinde farklılık gösteren kanama düzenlerine sahip olan hastalar dahil edildi.

Hastalar endometriyal biyopsi patoloji sonuçlarına göre Benign (n= 118), Prekanseroz ve Malignite (n= 63), ve tanısal değeri olmayan (n= 19) olarak üç ana grupta sınıflandırıldı.

3.6. Kan Serumunun Alınması ve Biyokimyasal Analizi

Hastalardan endometriyal biyopsi işlemi öncesinde kırmızı kapaklı tüplere kan alındı. Alınan örnekler 1500g'de 10 dakika santrifüj (Rotanta 460 R) edilerek serumlarına ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 °C de çalışma gününe kadar saklandı.

-80 °C'de saklanan serum örnekleri oda ısısına getirildi ve aynı gün içerisinde AMH, E2, Ca125 ve HE-4 çalışıldı. E2, CA125, HE-4 değerlerinin ölçümü 'ARCHITECT c4000' cihazında yapıldı. Hastaların ROMA indeksleri de cihaz tarafından premenapozal ve postmenapozal olarak hesaplandı. AMH değerleri ölçümleri ise 'Beckman Coulter' cihazında yapıldı.

3.7. İstatistik Verilerinin Analizi

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL), Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) ve STATA/SE 12.0 for windows (STATAcorp LP, texas, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler

ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler median (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Benign, malign/prekanseroz patolojiler ve tanısal değeri olmayan patolojiler arasındaki sayısal değişkenlerin kıyaslaması ANOVA testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Kruskal Wallis H testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) ile değerlendirildi. Subgrup analizlerde de sayısal değişkenlerin kıyaslaması bağımsız örneklemelerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) ile değerlendirildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Benign hastalara kıyasla malign/prekanseroz hastaları öngören bağımsız prediktörlerin tespitinde geriye yönelik adımsal çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bağımsız prediktörlerin ve araştırmamızda kullanılan biyopsi patolojilerinde incelenen kan değerlerinin tanısal değerlendirmesi ROC Curve eğrisi ile yapıldı. Kestirim değerleri Youden index metoduna göre belirlendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma popülasyonu 118 benign (%59) patoloji, 63 malign ve prekanseröz patoloji (%31,5) ve 19 tanısal değeri olmayan (%9,5) patolojisi olan 200 hastadan oluştu. Hastaların yaş aralığı 24-87 yıl olup ortalaması $49,3 \pm 11,8$ yıldır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $30,1 \pm 6,4$ kg/m² idi. Hastaların 98'inde (%49) eşlik eden ek hastalık mevcuttu ve ek hastalıklar açısından çoğunlukla hipertansiyon (%27) ve diyabet (tip 1 ve 2) (%15,5) saptandı. Hastaların 122'si (%61) premenopozal ve 78'i (%39) postmenopozal idi (Şekil 5) (Tablo 11).



Şekil-5. Hastaların Menapozal Duruma Göre Dağılımı

Daha önce hiç gebeliği olmayan 14 hasta (%7) mevcuttu ve tüm hastaların %50'si 3 ve üzeri gebelik öyküsü olduğu saptandı (Tablo 11). Hastaların 171'i (%85,5) fertilite tedavisi almadığı belirlendi (Tablo 11).

Hastaların 77'sine (%38,5) PMB, 49'una (%24,5) HMB, 36'sına (%18,0) H&PMB, 23'üne (%11,5) İMB ve 15'ine (%7,5) AUK endikasyonu* ile biyopsi yapıldığı saptandı.

Tablo-11. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar n=200
Yaş, yıl	49,3±11,8
VKİ, kg/m ²	30,1±6,4
Eşlik eden dahili hastalık, n (%)	
Yok	102 (51,0)
Var	98 (49,0)
Hipertansiyon	54 (27,0)
Diyabet	31 (15,5)
Guatr	21 (10,5)
Astım	16 (8,0)
Koroner Arter Hastalığı	9 (4,5)
Meme Kanseri	7 (3,5)
Atriyal Fibrilasyon	4 (2,0)
Rektum Kanseri	3 (1,5)
Romatoid Artrit	3 (1,5)
Siroz	1 (0,5)
Çölyak	1 (0,5)
Menopozal Durum, n (%)	
Premenopoz	122 (61,0)
Postmenopoz	78 (39,0)
Gravida, n (%)	
0	14 (7,0)
1	23 (11,5)
2	63 (31,5)
3 ve üzeri	100 (50,0)
Fertilite tedavisi ve nedeni, n (%)	
Yok	171 (85,5)
Erkek Faktör	3 (1,5)
Kadın Faktör	13 (6,5)
Açıklanamayan İnfertilite	13 (6,5)
Biyopsi endikasyonu, n (%)	
PMB	77 (38,5)
HMB	49 (24,5)
H&PMB	36 (18,0)
İMB	23 (11,5)
AUK	15 (7,5)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*(Tanımlar için bakınız: gereç ve yöntem)

4.2. Ultrasonografi (USG) Bulguları

Hastaların USG’de ölçülen endometrium kalınlığı 3-45 mm olup ortancası 11 mm idi (Tablo 12).

Sağ overi (RO) olmayan (cerrahi) 3 hasta (%1,5) mevcuttu, 134 hastanın (%67) RO’su normal, 53 hastanın (%26,5) atrofik, 6 hastanın (%3) polikistik over morfolojisinde (PCO), 3 hastanın (%1,5) 5 cm altı anekoik kisti ve 1 hastanın (%0,5) 5 cm üzeri anekoik kisti mevcuttu (Tablo 12).

Sol overi (LO) olmayan (cerrahi) hasta saptanmadı, 122 hastanın (%61) LO’su normal, 52 hastanın (%26) atrofik, 6 hastanın (%3) PCO, 19 hastanın (%9,55) 5 cm altı anekoik kisti ve 1 hastanın (%0,5) 5 cm üzeri anekoik kisti mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların USG sonuçları

Değişkenler	Tüm hastalar n=200
USG endometrium kalınlığı (mm), ortanca (min-max)	11 (3-45)
RO, n(%)	
Yok (cerrahi)	3 (1,5)
Normal	134 (67,0)
Atrofik	53 (26,5)
PCO	6 (3,0)
5 cm altı anekoik kist	3 (1,5)
5 cm üzeri anekoik kist	1 (0,5)
LO, n(%)	
Normal	122 (61,0)
Atrofik	52 (26,0)
PCO	6 (3,0)
5 cm altı anekoik kist	19 (9,5)
5 cm üzeri anekoik kist	1 (0,5)
Myometrium, n (%)	
Normal (homojen)	173 (86,5)
Heterojen	6 (3,0)
5 cm altı intramural tek myom	13 (6,5)
5 cm üzeri intramural tek myom	8 (4,0)

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Myometriyumu normal (homojen) görünümde olan 173 hasta (%86,5) belirlendi, 6 hastanın (%3,0) myometriyumu heterojen, 13 hastanın USG'sinde (%6,5) 5 cm altı intramural tek myom, 8 hastanın USG'sinde (%4,0) 5 cm üzeri intramural tek myomu olduğu saptandı (Tablo 12).

4.3. Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçları

Biyopsi patoloji sonuçlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı.

1. Malign ve Prekanseroz lezyonlar (MvP): Endometrioid tip, seröz tip, karsinosarkom, diğer maligniteler (serviks kanseri-squamöz hücreli) müsiöz tip, endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN), basit hiperplazi.
2. Benign lezyonlar (B): Sekretuar endometriyum, endometriyal polip, düzensiz proliferatif endometriyum, proliferatif endometriyum, endometriyal glanduler yıkım, yüzeysel endometriyal doku, endometrit, menstruasyon, endoservikal dokular.
3. Tanısal olmayan biyopsi sonuçları (TDO): Yetersiz materyaller

Tablo 13. Hastaların Endometriyal Biyopsi Sonuçlarına Göre Dağılımları

Biyopsi Sonucu	Tüm hastalar n=200
Malign ve Prekanseroz Biyopsi Sonuçları	63 (31,5)
Endometrioid tip, n (%)	29 (14,5)
EIN, n (%)	25 (12,5)
Seröz tip, n (%)	5 (2,5)
Karsinosarkom	1 (0,5)
Diğer malignite, n (%)	1 (0,5)
Basit hiperplazi, n (%)	1 (0,5)
Müsiöz, n (%)	1 (0,5)
Benign Biyopsi Sonuçları	118 (59)
Sekretuar Endometriyum, n (%)	31 (15,5)
Endometriyal polip, n (%)	24 (12,0)
Düzensiz Proliferatif Endometriyum, n (%)	22 (11,0)
Proliferatif Endometriyum, n (%)	19 (9,5)
Endometriyal glanduler yıkım, n (%)	8 (4,0)
Yüzeysel endometriyal doku, n (%)	7 (3,5)
Endometrit, n (%)	3 (1,5)
Menstruasyon, n (%)	3 (1,5)
Endoservikal doku, n (%)	1 (0,5)
Tanısal Değeri Olmayan Biyopsi	19 (9,5)
Yetersiz Materyel, n (%)	19 (9,5)

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Hastalarda saptanan patoloji sonuçları çoğunluk sırasına göre; sekretuar endometriyum (%15,5), endometriod tip adenokanser (%14,5), EİN (%12,5), endometriyal polip (%12) ve düzensiz proliferatif endometriyum (%11,0) olarak saptandı. Hastaların biyopsi sonuçları Tablo 13’de gösterildi.

4.4. Hastaların Tedavisi ve Postoperatif Patoloji Sonuçları

Hastaların biyopsi sonuçlarına göre 69 hastaya tedavi verilmesine karar verildi. Bu 69 hastanın 59’una (%85,5) cerrahi tedavi, 10’una (%14,5) medikal tedavi verildi. Biyopsi sonucuna göre benign grupta bulunan hastaların 8’ine medikal tedavi 2’sine cerrahi tedavi verildi. Malign grupta bulunan hastaların 55’ine cerrahi tedavi 2’sine medikal tedavi verildi. Tanısal değeri olmayan grupta bulunan hastaların 2’sine cerrahi tedavi verildi. Benign gruptaki hastaların 108’ine, malign gruptaki hastaların 6’sına ve tanısal değeri olmayan gruptaki hastaların 17’sine tedavi verilmedi (Tablo 14) *.

Tablo-14. Hastaların Tedavi Seçimleri

Tedavi Seçimi	Hastalar n=200
Tedavi Alanlar, n (%)	n=69
Medikal tedavi	10 (14,5)
Benign	8 (11,6)
Malign ve Prekanseröz	2 (2,9)
Tanısal olmayan	0 (0,0)
Cerrahi	59 (85,5)
Benign	2 (2,9)
Malign ve Prekanseröz	55 (79,7)
Tanısal olmayan	2 (2,9)
Tedavi Almayanlar, n (%)	n=131
Benign	108 (82,4)
Malign ve Prekanseröz	6 (4,6)
Tanısal olmayan	17 (13,0)

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*Tüm cerrahi tedavi alan hastalara histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (abdominal/laparoskopik) yapıldı. İntraoperatif olarak yüksek riskli hastalara selektif cerrahi evreleme yapıldı (omentektomi, sitoloji alınması, bilateral pelvik lenfadenektomi ± paraaortik lenfadenektomi).

*Medikal tedavi verilen hastalarda levonorgestrel salınımı olan rahim içi araç tercih edildi.

*Biyopsi sonucu malign veya prekanseröz lezyon gelen tüm hastalara tedavi önerildi. Tedavi almayan grup kendi isteği ile çalışmanın yapıldığı klinikten ayrılarak başka bir merkeze başvurdu veya tedavi seçeneklerini kendi istekleri ile reddetti.

Postoperatif patoloji bulgusu olan 59 hasta mevcuttu ve bu hastaların 28'i (%47,4) endometrioid tip adenokarsinom, 13'ü (%22,0) EİN olduğu belirlendi. (Tablo 15).

Postoperatif patoloji sonucu malign lezyon gelen 36 hastanın grade ve evrelemesi yapıldı. Bu hastaların 28'i (%77,8) endometrioid tip adenokanser, 22'si (%61,1) Grade I, 21'i (%58,3) Evre 1A ve 10'u Evre 1B olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo-15. Cerrahi Tedavi Alan Hastaların Postoperatif Patoloji Bulguları

Değişkenler	Hastalar
Postoperatif Patoloji, n (%)	n=59
Maligniteler	36 (61,0)
Prekanseröz Lezyonlar	13 (22,0)
Benign lezyonlar	10 (17,0)
Malign Lezyon Tipleri, n (%)	n=36
Endometrioid	28 (77,8)
Seroz	4 (11,1)
Karsinosarkom	3 (8,3)
Şeffaf Hücreli	1 (2,8)
Prekanseröz Lezyonlar	n=13
EİN	13 (100,0)
Benign Lezyonlar	n=10
Düzensiz Proliferatif Endometrium	4 (40,0)
Endometriyal Polip	3 (30,0)
Sekretuar Endometrium	2 (20,0)
Atrofik Endometriyum	1 (10,0)
Grade, n(%)	n=36
I	22 (61,1)
II	3 (8,3)
III	11 (30,6)
EVRE, n (%)	n=36
1A	21 (58,3)
1B	10 (27,8)
2	-
3A	-
3B	-
3C	2 (5,6)
4A	3 (8,3)
4B	-

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Postoperatif patoloji sonucu malign lezyon gelen 36 hastanın lenfovasküler stromal invazyon (LVSI), stromal tutulum, tümör boyutu, invazyon derinliği, lenf nodu sayısı ve MELF patterni bulguları mevcuttu. Bu hastaların 8'inde (%22,2) LVSI saptandı, 6'sında (%16,7) stromal tutulum saptandı, 28'inde (%77,8) tümör boyutu 2 cm ve üzeri olduğu belirlendi. İnvazyon derinliği açısından ise 6 hastada (%16,7) endometriuma sınırlı, 16 hastada (%44,4) myometriyuma ½'den az invazyon, 14 hastada ise (%38,9) myometriyuma ½'den fazla invazyon gösteren tümör saptandı. Hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı 0-82 aralığında olup ortancası 19 idi. Pozitif lenf nodu saptanan 3 hasta mevcuttu ve pozitif lenf nodu sayısı 1-13 aralığında olup ortancası 10 idi. Hastaların 2'sinde (%5,6) MELF saptandı (Tablo 16).

Tablo-16. Postoperatif Malign Hastaların Histopatolojik Bulguları

Değişkenler	Hastalar
LVSI, n (%)	n=36
Yok	28 (77,8)
Var	8 (22,2)
Stromal Tutulum, n (%)	n=36
Yok	30 (83,3)
Var	6 (16,7)
Tümör Boyutu, n (%)	n=36
Mikroskobik	3 (8,3)
0,1 cm - 1,9cm	5 (13,9)
2 cm ve +	28 (77,8)
İnvazyon derinliği, n (%)	n=36
Endometriyuma sınırlı	6 (16,7)
Myometriyuma ½'den az invazyon	16 (44,4)
Myometriyuma ½'den fazla invazyon	14 (38,9)
Çıkarılan lenf nodu sayısı, ortanca (min-max)	19 (0-82)
Pozitif lenf nodu sayısı, ortanca (min-max)	10 (1-13)
MELF, n(%)	n=36
Yok	34 (94,4)
Var	2 (5,6)

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

4.5. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaların ölçülen serum AMH değerleri 0-18,2 ng/mL aralığında olup ortancası 0 idi, CA125 değerleri 0-701 U/mL aralığında olup ortancası 13,4 U/mL idi, HE-4 değerleri 9,6-2279 pmol/L aralığında olup ortancası 47,1 pmol/L idi, E2 değerleri 0-564 U/mL aralığında olup ortancası 40 U/mL idi, ROMA skoru 0,8-97,6 aralığında olup ortancası 7,6 idi (Tablo 17).

Tablo-17. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Tüm hastalar n=200
AMH (ng/mL), ortanca (min-max)	0 (0-18,2)
CA125 (U/mL), ortanca (min-max)	13,4 (0-701)
HE-4 (pmol/L), ortanca (min-max)	47,1 (9,6-2279)
E2, (pg/mL) ortanca (min-max)	40 (0-564)
ROMA skoru, ortanca (min-max)	7,6 (0,8-97,6)

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

4.6. Hastaların Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarına Göre Değerlendirilmesi

4.6.1. Tüm Hasta Gruplarındaki Değerlendirme

Benign patolojili hastalarda yaş ortalaması, patolojisi malign ve prekanseröz ile tanısal değeri olmayan patoloji sonuçlarına kıyasla düşük saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda ise tanısal değeri olmayan patolojilere kıyasla farklılık göstermedi. Malign ve prekanseröz patolojisi olan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi patolojisi benign ve tanısal değeri olmayan patolojilere kıyasla yüksek saptandı. Benign hastalar ile tanısal değeri olmayan hastalarda ortalama vücut kitle indeksi farklılık göstermedi (Tablo 18).

Benign hastalarda eşlik eden hastalık oranı patolojisi malign ve prekanseröz ile tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla düşük saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda ise tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla eşlik eden hastalık oranı benzer saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda hipertansiyon ve diyabet (DM) oranı oranı benign ve tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla yüksekti (Tablo 18).

Tablo-18. Demografik bulguların patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Değişkenler	B n=118	MvP n=63	TDO n=19	p
Yaş, yıl	44,2±8,6	56,7±12,5	56,3±10,8	<0,001*
VKİ, kg/m ²	29,0±5,7	32,5±7,4	29,3±5,4	0,002*
Eşlik eden dahili hastalık n(%)				
Yok	76 (64,4)	20 (31,7)	6 (31,6)	<0,001*
Var	42 (35,6)	43 (68,3)	13 (68,4)	
Hipertansiyon	18 (15,3)	30 (47,6)	6 (31,6)	<0,001*
Diyabet	12 (10,2)	18 (28,6)	1 (5,3)	0,003*
Guatr	11 (9,3)	9 (14,3)	1 (5,3)	0,505
Astım	7 (5,9)	6 (9,5)	3 (15,8)	0,221
Koroner Arter Hastalığı	3 (2,5)	6 (9,5)	-	0,103
Meme Kanseri	3 (2,5)	1 (1,6)	3 (15,8)	0,035*
Rektum Kanseri	1 (0,8)	2 (3,2)	-	0,465
Romatoid Artrit	-	1 (1,6)	2 (10,5)	0,009*
Atriyal Fibrilasyon	-	3 (4,8)	1 (5,3)	0,078
Siroz	-	1 (1,6)	-	0,413
Çölyak	1 (0,8)	-	-	0,999
Menopozal Durum n(%)				
Premenopoz	93 (78,8)	24 (38,1)	5 (26,3)	<0,001*
Postmenopoz	25 (21,2)	39 (61,9)	14 (73,7)	
Gravida n(%)				
0	6 (5,1)	7 (11,1)	1 (5,3)	0,314
1	17 (14,4)	6 (9,5)	-	
2	40 (33,9)	17 (27,0)	6 (31,6)	
3 ve üzeri	55 (46,6)	33 (52,4)	12 (63,2)	
Fertilite tedavisi n(%)				
Yok	101 (85,6)	53 (84,1)	17 (89,5)	0,330
Erkek Faktör	2 (1,7)	-	1 (5,3)	
Kadın Faktör	6 (5,1)	7 (11,1)	-	
Acıklanamayan Infertilite	9 (7,6)	3 (4,8)	1 (5,3)	
Biyopsi endikasyonu n(%)				
PMB	25 (21,2)	38 (60,3)	14 (73,7)	<0,001*
HMB	42 (35,6)	6 (9,5)	1 (5,3)	
İMB	20 (16,9)	2 (3,2)	1 (5,3)	
H&PMB	22 (18,6)	11 (17,5)	3 (15,8)	
AUK	9 (7,6)	6 (9,5)	-	

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Benign hasta grubundaki premenopozal hasta oranı malign ve prekanseröz ile tanısal değeri olmayan hasta grubuna kıyasla yüksek saptandı. Tanısal değeri olmayan hastalarda ise postmenopoz oranı benign ve malign ve prekanseröz hastalara kıyasla daha yüksekti (Tablo 18).

Benign hastalarda biyopsi endikasyonu HMB ve IMB olanların oranı malign ve prekanseröz ile tanısal değeri olmayan gruplara kıyasla yüksek saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda ise benign hastalara kıyasla biyopsi endikasyonu PMB olanların oranı yüksek saptandı (Tablo 18).

Malign ve prekanseröz hastalarda ortanca endometrium kalınlığı benign tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı (Tablo 19).

Malign ve prekanseröz hastalarda RO ve LO sonucu atrofik olanların oranı benign hastalara kıyasla yüksek saptandı (Tablo 19).

Tablo-19. USG Sonuçların Patoloji Gruplarına Göre Dağılımı

Değişkenler	B n=118	MvP n=63	TDO n=19	p
USG Endometrium Kalınlığı (mm)	10 (3-25)	14 (3-45)	8 (3-30)	<0,001*
RO n(%)				
Yok (Cerrahi)	-	2 (3,2)	1 (5,3)	<0,001*
Normal	95 (80,5)	31 (49,2)	8 (42,1)	
Atrofik	15 (12,7)	28 (44,4)	10 (52,6)	
PCO	5 (4,2)	1 (1,6)	-	
5 Cm Altı Anekoik Kist	2 (1,7)	1 (1,6)	-	
5 Cm Üzeri Anekoik Kist	1 (0,8)	-	-	
LO n(%)				
Yok	-	-	-	<0,001*
Yok	85 (72,0)	28 (44,4)	9 (47,4)	
Normal	15 (12,7)	27 (42,9)	10 (52,6)	
Atrofik	5 (4,2)	1 (1,6)	-	
PCO	13 (11,0)	6 (9,5)	-	
Myom n(%)				
Normal (Homojen)	99 (83,9)	57 (90,5)	17 (89,5)	0,062
Heterojen	1 (0,8)	4 (6,3)	1 (5,3)	
5 Cm Altı İntramural Tek Myom	11 (9,3)	1 (1,6)	1 (5,3)	
5 Cm Üzeri İntramural Tek Myom	7 (5,9)	1 (1,6)	-	

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tanısal değeri olmayan hastaların tümünde biyopsi sonucu yetersiz materyal idi. Malign ve prekanseröz hastalarda ise biyopsi sonucu çoğunlukla EİN (%39,7) ve endometroid tip adenokanser (%46) idi. Benign hastalarda ise biyopsi sonucu sırası ile sekretuar endometriyum (%26,3), endometriyal polip (%20,3), düzensiz

proliferatif endometrium (%18,6) ve proliferatif endometrium (%15,3) idi (Tablo-20).

Tablo-20. Biyopsi sonuçlarının patoloji gruplarına göre dağılımı

Biyopsi sonucu	B n=118	MvP n=63	TDO n=19	p
Endometriyal polip	24 (20,3)	-	-	<0,001*
Yetersiz materyel	-	-	19 (100,0)	
Sekretuar endometriyum	31 (26,3)	-	-	
Proliferatif endometriyum	19 (16,1)	-	-	
Basit hiperplazi	-	1 (1,6)	-	
EIN	-	25 (39,7)	-	
Endometrioid tip	-	29 (46,0)	-	
Karsinosarkom	-	1 (1,6)	-	
Seröz tip	-	5 (7,9)	-	
Diğer malignite	-	1 (1,6)	-	
Endometrit	3 (2,5)	-	-	
Endoservikal doku	1 (0,8)	-	-	
Endometriyal glandüler yıkım	8 (6,8)	-	-	
Düzensiz Proliferatif endometriyum	22 (18,6)	-	-	
Menstruasyon	3 (2,5)	-	-	
Yüzeyel endometriyal doku	7 (5,9)	-	-	
Müsinöz	-	1 (1,6)	-	

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Benign hastalarda ortalanca AMH değeri patolojisi malign ve prekanseröz ile tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı. Patoloji grupları arasında ortalanca CA 125 değeri anlamlı farklılık göstermedi. Malign ve prekanseröz hastalarda, benign ve tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla ortalanca HE-4 değeri yüksek saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda benign hastalara kıyasla ortalanca E2 değeri düşük saptandı, tanısal değeri olmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı. Malign ve prekanseröz hastalarda benign ve tanısal değeri olmayan hastalara hastalara kıyasla ortalanca ROMA skoru yüksek saptandı (Tablo 21).

Tablo-21. Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguların Dağılımı

Değişkenler	B n=118	MvP n=63	TDO n=19	p
AMH, ng/mL	0,18 (0-18,2)	0,02 (0-7,3)	0,01 (0-3)	<0,001*
CA125, U/mL	13,4 (0-262)	13,8 (4,8-701)	11,7 (4,2-50,3)	0,443
HE-4, pmol/L	43,3 (9,6-312)	62,5 (11,7-2279)	43,8 (24,2-305,6)	<0,001*
E2, pg/mL	54 (0-564)	26 (0-361)	0 (0-128)	<0,001*
ROMA skoru	6,3 (0,8-85,3)	12,1 (1-97,6)	8,1 (1,4-61,2)	<0,001*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.6.2. Sonuçların Malign ve Prekanseröz Hastalar ile Benign Hastalarda Menopoz Durumlarına Göre Değerlendirilmesi

4.6.2.1. Demografik veriler

Premenopozal hastalarda, malign ve prekanseröz patolojilerde benign patoloji grubuna kıyasla ortalama yaş, ortalama VKİ, hipertansiyon oranı, kadın faktör fertilite tedavisi ve H&PMB endikasyonu oranı yüksek saptandı.

Postmenopozal hastalarda, malign ve prekanseröz patolojilerde benignpatolojilere kıyasla ortalama yaş yüksek saptandı, diğer demografik veriler anlamlı farklılık göstermedi.

4.6.2.2. Ultrasonografi ve Endometriyal Biyopsi Sonuçları

Premenopozal hastalarda, Malign ve Prekanseröz patolojilerde benign patolojilere kıyasla ortanca USG endometrium kalınlığı ve heterojen myometrium sonucu olan hastaların oranı yüksek saptandı.

Postmenopozal hastalarda, malign ve prekanseröz patolojilerde benign patolojilere kıyasla ortalama ortanca USG endometrium kalınlığı yüksek saptandı.

Tablo-22. Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseröz ile Benign Hastaların Demografik verileri

Değişkenler	Premenopozal n=122			Postmenopozal n=78		
	MvP n=24(19,7)	B n=93(76,2)	p	MvP n=39(50,0)	B n=25(32,1)	p
Yaş, yıl	45,67±7,0	41,66±7,1	0,015*	63,54±10,0	53,8±6,9	<0,001*
VKI, kg/m ²	31,95±8,32	27,86±5,06	0,029*	32,84±6,9	33,14±6,0	0,858
Diyabet	4 (16,7)	6 (6,5)	0,235	14 (35,9)	6 (24,0)	0,411
Hipertansiyon	6 (25,0)	7 (7,5)	0,039*	24 (61,5)	11 (44,0)	0,204
Meme Kanseri	1 (4,2)	1 (1,1)	0,874	4 (10,3)	3 (12,0)	0,997
Koronar Arter Hastalığı	-	1 (1,1)	0,998	6 (15,4)	2 (8,0)	0,628
Guatr	3 (12,5)	8 (8,6)	0,848	6 (15,4)	3 (12,0)	0,991
Astım	2 (8,3)	5 (5,4)	0,951	4 (10,3)	2 (8,0)	0,998
Fertilite tedavisi, n(%)						
Yok	15 (62,5)	80 (86,0)		38 (97,4)	21 (84,0)	
Erkek Faktör	-	1 (1,1)		-	1 (4,0)	
Kadın Faktör	7 (29,2)	5 (5,4)	0,007*	-	1 (4,0)	0,223
Açıklanamayan	2 (8,3)	7 (7,5)		1 (2,6)	2 (8,0)	
Biyopsi endikasyonu, n(%)						
PMB	-	-		38 (97,4)	25 (100,0)	
HMB	6 (25,0)	42 (45,2)		-	-	
H&PMB	11 (45,8)	22 (23,7)	0,030*	-	-	0,999
İMB	2 (8,3)	20 (21,5)		-	-	
AUK	5 (20,8)	9 (9,7)		1 (2,6)	-	

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Tablo-23. Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseroz ile Benign Hastaların USG Sonuçları

Değişkenler	Premenopozal n=122		p	Postmenopozal n=78		p
	MvP n=24	B n=93		MvP n=39	B n=25	
USG endometrium kalınlığı (mm); ortalanca (min-max)	14,5 (7,0-30,0)	10,0 (5,0-25,0)	0,002*	14,0 (6,0-45,0)	9,3 (3,0-15,0)	<0,001*
RO n(%)						
Yok (cerrahi)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,318	-	-	0,416
Normal	20 (87,0)	85 (91,4)		11 (28,2)	10 (40,0)	
Atrofik	-	-		28 (71,8)	15 (60,0)	
PCO	1 (4,3)	5 (5,4)		-	-	
5 cm altı anekoik kist	1 (4,3)	2 (2,2)		-	-	
5 cm üzeri anekoik kist	0 (0,0)	1 (1,1)		-	-	
LO n(%)						
Yok	17 (73,9)	77 (82,8)	0,465	10 (25,6)	8 (32,0)	0,569
Yok	-	-		27 (69,2)	15 (60,0)	
Normal	1 (4,3)	5 (5,4)		-	-	
Atrofik	5 (21,7)	11 (11,8)		1 (2,6)	2 (8,0)	
PCO	-	-		1 (2,6)	0 (0,0)	
Myometrium n(%)	18 (75,0)	75 (80,6)	0,007*	39 (100,0)	24 (96,0)	0,821
Normal (Homojen)	4 (16,7)	1 (1,1)		-	-	
Heterojen	1 (4,2)	11 (11,8)		-	-	
5 cm altı intramural tek myom	1 (4,2)	6 (6,5)		0 (0,0)	1 (4,0)	

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca (min-max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Tablo-24. Menopoz Durumuna Göre Malign ve Prekanseröz ile Benign Hastaların endometriyal biyopsi Sonuçları

Biyopsi Sonucu	Premenopozal n=122		Postmenopozal n=78	
	MvP n=24	B n=93	MvP n=39	B n=25
Endometriod tip, n(%)	4 (16,7)	-	25 (64,1)	-
EIN, n(%)	18 (75,0)	-	7 (17,9)	-
Seroz tip, n(%)	1 (4,2)	-	4 (10,3)	-
Diğer malignite, n(%)	-	-	2 (5,1)	-
Basit hiperplazi, n(%)	1 (4,2)	-	-	-
Musmoz, n(%)	-	-	1 (2,6)	-
Sekretuar Endometriyum, n(%)	-	28 (30,1)	-	3 (12,0)
Endometriyal polip, n(%)	-	15 (16,1)	-	9 (36,0)
Düzensiz Proliferatif Endometriyum, n(%)	-	19 (20,4)	-	3 (12,0)
Proliferatif Endometriyum, n(%)	-	19 (20,4)	-	-
Endometriyal glandüler yıkım, n(%)	-	4 (4,3)	-	4 (16,0)
Yüzeyel endometriyal doku, n(%)	-	5 (5,4)	-	2 (8,0)
Diğer, n(%)	-	2 (2,2)	-	1 (4,0)
Menstruasyon, n(%)	-	3 (3,2)	-	-
Endoservikal doku, n(%)	-	-	-	1 (4,0)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

4.6.2.3. Laboratuvar Sonuçları

Premenopozal hastalarda, malign ve prekanseröz patolojilerde benign patolojilere kıyasla ortalanca AMH, ortalanca CA125, ortalanca HE-4, ortalanca E2 ve ortalanca ROMA skoru anlamlı farklılık göstermedi.

Postmenopozal hastalarda, malign ve prekanseröz patolojilerde benign patolojilere kıyasla ortalanca HE-4 ve ortalanca ROMA skoru yüksek saptandı, ortalanca AMH, ortalanca CA125 ve ortalanca E2 anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo-25. Menopoz Durumuna Göre Malign Ve Prekanseroz Patolojiler İle Benign Patolojilerin Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Premenopozal n=122			Postmenopozal n=78		
	MvP n=24	B n=93	p	MvP n=39	B n=25	p
AMH, ng/mL	0,125 (0,0-7,3)	0,290 (0,0-18,18)	0,204	0,01 (0,0-0,81)	0,01 (0,0-1,6)	0,562
CA125, U/mL	13,35 (5,0-58,4)	13,5 (0,0-262,0)	0,860	14,70 (4,8-701,0)	12,70 (5,80-45,20)	0,216
HE-4, pmol/L	51,95 (21,0-140,8)	44,15 (9,6-312,0)	0,159	82,00 (11,7-2279,0)	42,50 (25,2-259,1)	<0,001*
E2, pg/mL	59,5 (0,0-361,0)	71,5 (0,0-564,0)	0,658	14,00 (0,0-351,0)	27,00 (0,0-256,0)	0,069
ROMA skoru	7,90 (1,0-50,69)	5,58 (0,77-85,30)	0,107	17,84 (1,57-97,57)	8,20 (4,50-50,59)	0,001*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.7. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörler

4.7.1. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Tüm Hasta

Gruplarda İncelenmesi

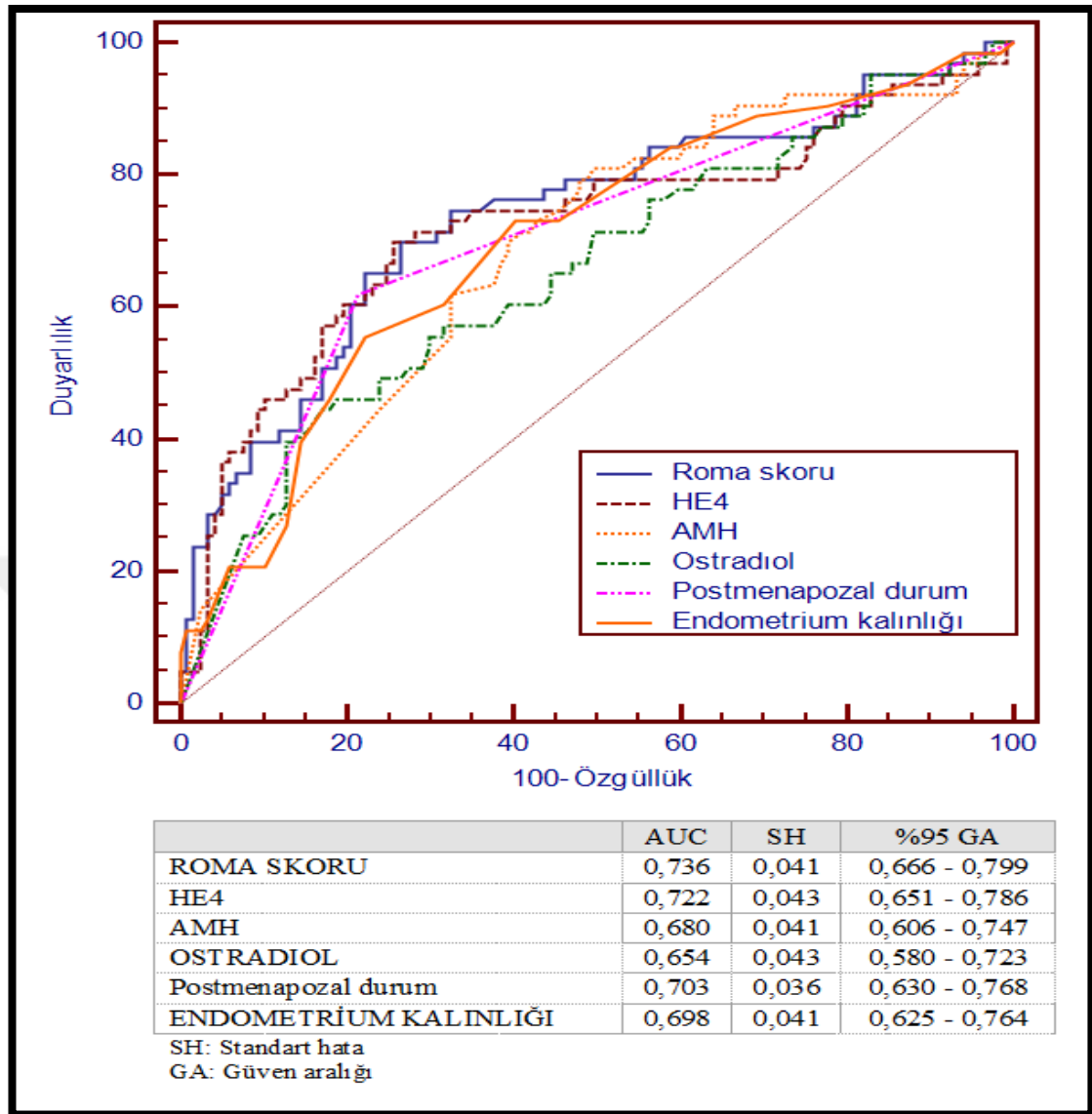
Malign ve prekanseroz patolojiler ile benign patolojiler arasında farklılık gösteren olası risk faktörlerinin (yaş, VKİ, hipertansiyon, diyabet, menopozal durum, USG endometrium kalınlığı, AMH, HE-4, E2, ROMA skoru) dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; postmenopozal durum (OR= 5,24; p<0,001), endometrium kalınlığı (OR=1,16; p<0,001) ve ROMA skoru (OR=1,04; p=0,033) maligniteyi öngören bağımsız prediktörler olarak saptandı. Postmenopozal olan hastalar premenopozal olan hastalara kıyasla 5,24 kat malignite riskine sahip olduğu saptandı. Endometrium kalınlığında 1 mm artış malignite riskini 1,16 kat arttırdığı saptandı. ROMA skorundaki 1 skorluk artış malignite riskini 1,04 kat arttırdığı saptandı (Tablo 26).

Lojistik regresyon modeline yaş, VKİ, Hipertansiyon, Diyabet, menopozal durum, USG endometrium kalınlığı, AMH, HE-4, E2, ROMA skoru dahil edildi. Dahil edilen olası risk faktörleri geriye yönelik adımsal lojistik regresyon modeli ile analiz edildi.

Tablo-26. Maligniteyi öngören bağımsız prediktörler

Bağımsız prediktörler	Odds ratio (OR)	%95 Güven aralığı		p
		Alt sınır	Üst sınır	
Menopozal durum				
Premenopozal	Referans			
Postmenopozal	5,24	2,37	11,58	<0,001*
Endometrium kalınlığı	1,16	1,07	1,25	<0,001*
ROMA skoru	1,04	1,01	1,07	0,033*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil-6. Bağımsız Prediktörler Ve AMH, HE-4, E2 Risk Faktörlerinin Maligniteyi Öngörmeye Tanısal Performans Değerlendirmesi

Bağımsız prediktörler ve AMH, HE-4, E2 risk faktörlerinin maligniteyi öngörmeye tanısal performans değerlendirilmesi ROC Curve analizi ile değerlendirildi. Postmenopozal durum, endometrium kalınlığı, ROMA skoru, AMH, HE-4 ve E2 risk faktörleri maligniteyi öngörmeye tanısal performans açısından birbirlerine kıyasla üstünlük göstermedi (Şekil 6, Tablo 27).

Tablo-27. Bağımsız prediktörler ve AMH, HE-4, E2 risk faktörlerinin maligniteyi öngörmede tanısal performans değerlendirilmesine ait AUC değerlerinin ikili kıyaslaması

ROMA skoru ~ HE-4	
AUC farkı	0,013
p değeri	0,553
ROMA skoru ~ AMH	
AUC farkı	0,056
p değeri	0,237
ROMA skoru ~ E2	
AUC farkı	0,082
p değeri	0,145
ROMA skoru ~ Postmenapozal durum	
AUC farkı	0,033
p değeri	0,418
ROMA skoru ~ Endometrium kalınlığı	
AUC farkı	0,038
p değeri	0,51
HE-4 ~ AMH	
AUC farkı	0,042
p değeri	0,405
HE-4 ~ E2	
AUC farkı	0,068
p değeri	0,253
HE-4 ~ Postmenapozal durum	
AUC farkı	0,019
p değeri	0,688
HE-4 ~ Endometrium kalınlığı	
AUC farkı	0,024
p değeri	0,674
AMH ~ E2	
AUC farkı	0,026
p değeri	0,538
AMH ~ Postmenapozal durum	
AUC farkı	0,022
p değeri	0,56
AMH ~ Endometrium kalınlığı	
AUC farkı	0,017
p değeri	0,766
E2 ~ Postmenapozal durum	
AUC farkı	0,048
p değeri	0,262
E2 ~ Endometrium kalınlığı	
AUC farkı	0,043
p değeri	0,486
Postmenapozal durum ~ Endometrium kalınlığı	
AUC farkı	0,005
p değeri	0,931

AUC: Eğri altında kalan alan (ROC Curve analizi)

ROMA skoruna ait kestirim değeri %69,8 duyarlılık ve %73,5 özgüllük ile 8,5 üzeri olarak saptandı (+PD: %98; -PV: %11,4). AMH değerine ait kestirim değeri %79,4 duyarlılık ve %52,1 özgüllük ile 0,15 ng/mL ve altı olarak saptandı (+PD:

%96,9; -PV: %11,7). HE-4 değerine ait kestirim değeri %69,8 duyarlılık ve %74,4 özgüllük ile 51 pmol/L üzeri olarak saptandı (+PD: %98,1; -PV: %11,5). E2 değerine ait kestirim değeri %44,4 duyarlılık ve %82,9 özgüllük ile 16 pg/mL ve altı olarak saptandı (+PD: %98; -PV: %7,3).

4.7.2. ROMA skoru, AMH, HE-4 ve E2 İle İlişkili Faktörler

Diyabeti olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalanca AMH değeri düşük saptandı, ortalanca HE-4 değeri yüksek saptandı, ortalanca E2 değeri düşük saptandı, ortalanca ROMA skoru yüksek saptandı, CA125 farklılık göstermedi (Tablo 28).

Tablo-28. Diyabet varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Diyabet		P
	Yok	Var	
AMH, ng/mL	0,08 (0-18,2)	0,01 (0-5,2)	0,007*
HE-4, pmol/L	46,5 (9,6-495)	56,9 (11,7-2279)	0,019*
E2, pg/mL	42,5 (0-564)	20 (0-256)	0,019*
ROMA skoru	6,7 (0,8-95)	10,5 (1,3-97,6)	0,001*
CA125, U/mL	13,4 (0-701)	13,3 (4,6-361)	0,212

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla ortalanca AMH değeri düşük saptandı, ortalanca HE-4 değeri yüksek saptandı, ortalanca E2 değeri düşük saptandı, ortalanca Roma skoru yüksek saptandı, CA125 farklılık göstermedi (Tablo 29).

Tablo-29. Hipertansiyon varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 Değerlerinin Dağılımı

Değişkenler	Hipertansiyon		P
	Yok	Var	
AMH, ng/mL	0,15 (0-18,2)	0,01 (0-1,6)	<0,001*
HE-4, pmol/L	46,4 (14,9-305,6)	54,6 (9,6-2279)	0,009*
E2, pg/mL	54 (0-564)	14,5 (0-256)	<0,001*
ROMA skoru	6,7 (0,8-78,5)	10,8 (1,3-97,6)	<0,001*
CA125, U/mL	13,5 (2,7-701)	12,7 (0-361)	0,966

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Postmenopozal olan hastalarda premenopozal olan hastalara kıyasla ortalanca AMH değeri düşük saptandı, ortalanca HE-4 değeri yüksek saptandı, ortalanca E2 değeri düşük saptandı, ortalanca ROMA skoru yüksek saptandı, CA125 farklılık göstermedi (Tablo 30).

Tablo 30. Menopozal duruma göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	MENOPOZAL DURUM		P
	Premenopozal	Postmenopozal	
AMH, ng/mL	0,23 (0-18,2)	0,01 (0-1,6)	<0,001*
HE-4, pmol/L	46,3 (9,6-312)	55 (11,7-2279)	0,001*
E2, pg/mL	66 (0-564)	14 (0-351)	<0,001*
ROMA skoru	5,9 (0,8-85,3)	12,6 (1,6-97,6)	<0,001*
CA125, U/mL	13,4 (0-262)	13,2 (4,8-701)	0,594

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

AMH düzeyleri ile yaş ($r=-0,719$; $p<0,001$), VKİ ($r=-0,215$; $p=0,002$), gravida sayısı ($r=-0,220$; $p=0,002$), HE-4 ($r=0,225$; $p=0,001$) ve ROMA skoru ($r=-0,340$; $p<0,001$) negatif korelasyon gösterdi, E2 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,543$; $p<0,001$) (Tablo 18).

HE-4 düzeyleri ile yaş ($r=0,357$; $p<0,001$), endometrium kalınlığı ($r=0,217$; $p=0,005$), ROMA skoru ($r=0,854$; $p<0,001$) ve CA125 ($r=0,329$; $p<0,001$) pozitif korelasyon gösterdi, AMH düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi ($r=-0,225$; $p=0,001$) (Tablo 18).

E2 düzeyleri ile yaş ($r=-0,488$; $p<0,001$), gravida sayısı ($r=-0,208$; $p=0,012$), ve ROMA skoru ($r=-0,218$; $p=0,011$) negatif korelasyon gösterdi, AMH düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0,543$; $p<0,001$) (Tablo 18).

ROMA skoru düzeyleri ile yaş ($r=0,502$; $p<0,001$), endometrium kalınlığı ($r=0,247$; $p=0,039$), H4 ($r=0,854$; $p<0,001$) ve CA125 ($r=0,382$; $p<0,001$) pozitif korelasyon gösterdi, AMH düzeyleri ($r=-0,340$; $p<0,001$) ve E2 düzeyleri ($r=0,218$; $p=0,011$) ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 22).

Tablo-31. AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 Değerleri İle İlişkili Korelasyon Bulguları

DEĞİŞKENLER	AMH			HE-4			E2			ROMA SKORU			CA125		
	r	p		r	p		r	p		r	p		r	p	
Yaş	-0,719	<0,001*		0,357	<0,001*		-0,488	<0,001*		0,502	<0,001*		0,062	0,383	
VKİ	-0,215	0,002*		-0,039	0,589		-0,137	0,064		0,049	0,493		-0,127	0,075	
Gravida	-0,220	0,002*		0,039	0,584		-0,208	0,012*		0,090	0,206		-0,031	0,659	
Endometrium kalınlığı	-0,021	0,765		0,217	0,005*		0,042	0,559		0,247	0,039*		0,072	0,309	
AMH	-	-		-0,225	0,001*		0,543	<0,001*		-0,340	<0,001*		0,016	0,827	
HE-4	-0,225	0,001*		-	-		-0,078	0,271		0,854	<0,001*		0,329	<0,001*	
E2	0,543	<0,001*		-0,078	0,271		-	-		-0,218	0,011*		0,058	0,418	
ROMA skoru	-0,340	<0,001*		0,854	<0,001*		-0,218	0,011*		-	-		0,382	<0,001*	
CA125	0,016	0,827		0,329	<0,001*		0,058	0,418		0,382	<0,001*		-	-	

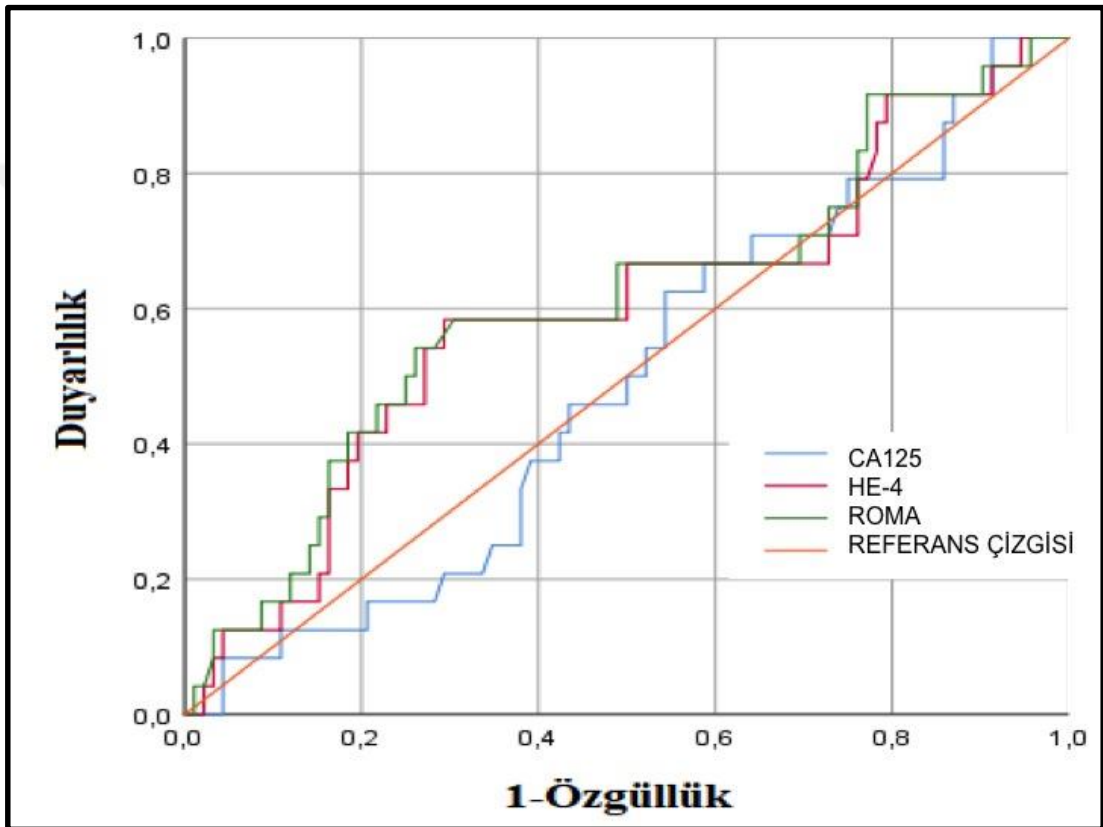
r: korelasyon katsayısı

* p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.7.3. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Premenopozal ve Postmenopozal gruplarda incelenmesi

4.7.3.1. Premenopozal Grupta Bağımsız Risk Prediktörleri

Premenopozal grupta CA125, HE-4 ve ROMA skoru maligniteyi öngörmeye anlamlılık göstermedi (Şekil 7) (Tablo 32).



Şekil-7. Premenopozal grupta CA125, HE-4 ve ROMA skoru maligniteyi öngörmeye tanısal performans değerlendirmesi.

Tablo-32. Premenopozal Grupta CA125, HE-4 ve ROMA Skoru Malign ve Prekanseroz Patolojileri Öngörmeye Tanısal Performans Değerlendirmesi

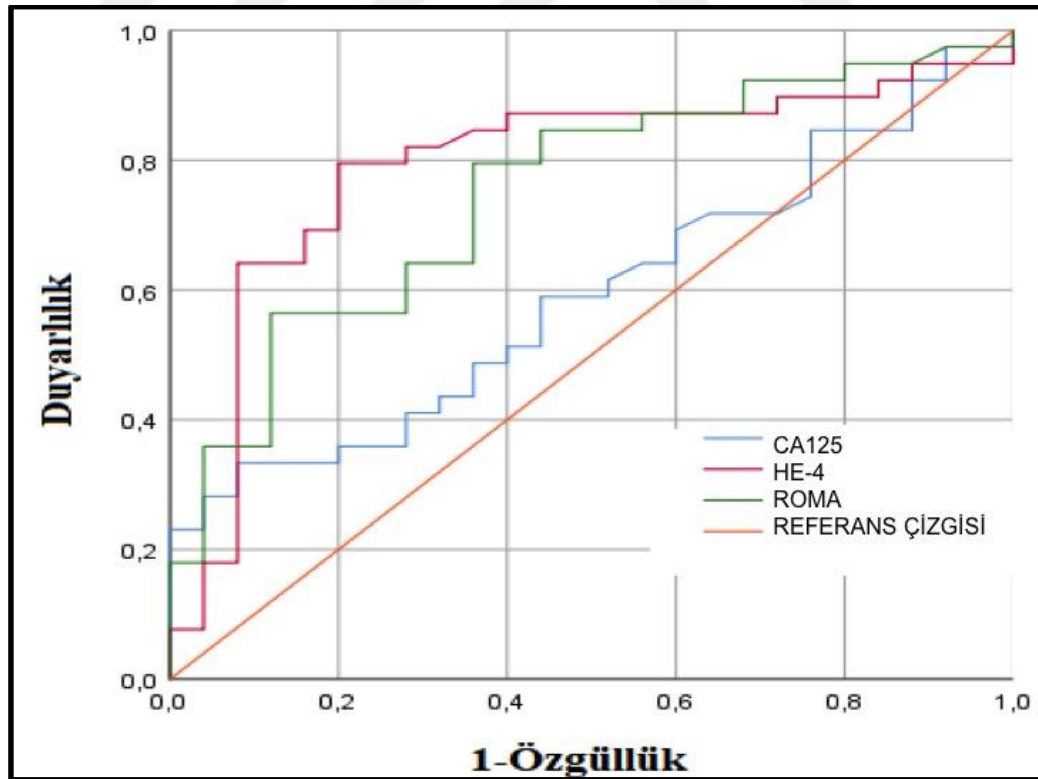
Değişkenler	AUC	SH	p	%95 GA
CA125	0,489	0,063	0,865	0,365-0,613
HE-4	0,594	0,069	0,159	0,458-0,729
ROMA skoru	0,607	0,069	0,107	0,472-0,742

SH: Standart hata

GA: Güven aralığı

4.7.3.2. Postmenopozal Grupta Bağımsız Risk Prediktörleri

Postmenopozal grupta HE-4 ve ROMA skoru maligniteyi öngördüğü saptanırken CA125 maligniteyi öngörmeye anlamlı olarak saptanmadı (Şekil 8) (Tablo 33). Maligniteyi öngörmeye HE-4 düzeyi için kestirim değeri %79,5 duyarlılık ve %80 özgüllük ile >51 pmol/L olarak saptandı. Maligniteyi öngörmeye ROMA skoru için kestirim değeri %56,4 duyarlılık ve %88 özgüllük ile >16,5 olarak saptandı.



Şekil-8. Postmenopozal grupta CA125, HE-4 ve Roma skoru maligniteyi öngörmeye tanısal performans değerlendirilmesi

Tablo-33. Postmenopozal Grupta CA125, HE-4 ve ROMA Skoru Malign ve Prekanseröz Patolojileri Öngörmeye Tanısal Performans Değerlendirmesi

Değişkenler	AUC	SH	p	%95 GA
CA125	0,592	0,071	0,216	0,454-0,731
HE-4	0,790	0,062	0,000	0,670-0,911
ROMA skoru	0,750	0,062	0,001	0,630-0,871

SH:Standart hata

4.8. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Düzensiz Proliferatif Endometrium Grubu, Benign ile Malign ve Prekanseröz Gruplarda İncelenmesi

Düzensiz proliferatif endometriumu olan hastalarda diğer benign ile malign ve prekanseröz olan hastalara kıyasla ortalanca AMH değeri yüksek saptandı. Düzensiz proliferatif endometriumu olan hastalarda diğer benign hastalara kıyasla ortalanca HE-4 değeri anlamlı farklılık göstermedi, malign ve prekanseröz olan hastalara kıyasla düşük saptandı. Düzensiz proliferatif endometriumu olan hastalarda diğer benign ile malign ve prekanseröz olan hastalara kıyasla ortalanca E2 değeri yüksek saptandı. Düzensiz proliferatif endometriumu olan hastalarda diğer benign hastalara kıyasla ortalanca ROMA skoru anlamlı farklılık göstermedi, malign ve prekanseröz gruba kıyasla düşük saptandı (Tablo 34).

Tablo-34. Endometriyal Biyopsi Sonucu Düzensiz Proliferatif Endometrium ve diğer Patolojiler olan hastalarda AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Biyopsi Sonucu			p
	Düzensiz Proliferatif Endometrium	Diğer Benign	Malign	
AMH, ng/mL	0,38 (0,01-13,5)	0,14 (0-18,18)	0,02 (0-7,3)	<0,001*
HE-4, pmol/L	46,4 (25,2-80,9)	42,5 (9,6-312)	62,5 (11,7-2279)	<0,001*
E2, pg/mL	110,5 (0-354)	43 (0-564)	26 (0-361)	<0,001*
ROMA skoru	6,2 (2,8-20,3)	6,3 (0,8-85,3)	12,1 (1-97,6)	<0,001*
CA125, U/mL	11,6 (5,8-48,8)	13,6 (0-262)	13,8 (4,8-701)	0,630

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.9. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Postoperatif Malign ve Prekanseröz Patoloji Tiplerinde İncelenmesi

Postoperatif patolojilerde AMH, HE-4 ve Ostradiol değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Endometrioid tip grubunda Ein grubuna kıyasla ortalama HE-4, ortalama ROMA skoru ve ortalama CA125 düzeyleri yüksek saptandı, Endometrioid tip grubunda diğer postop patoloji grubuna kıyasla ortalama HE-4, ortalama ROMA skoru ve ortalama CA125 düzeyleri düşük saptandı. Ein grubunda ise diğer patoloji gruplarına kıyasla ortalama Ostradiol düzeyi yüksek saptandı (Tablo 35).

Tablo-35. Postoperatif patoloji gruplarında AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Postoperatif Patoloji			P
	EIN	Endometrioid	Diğerleri	
AMH, ng/mL	0,07 (0-7,3)	0,01 (0-2,96)	0,01 (0-0,4)	0,131
HE-4, pmol/L	50,3 (14,9-132,5)	69,8 (11,7-257,1)	99,2 (52,3-495)	0,011*
E2, pg/mL	74 (0-361)	15 (0-351)	14 (0-53)	0,041*
ROMA skoru	7,5 (1,6-28,6)	13,4 (1-54,9)	38,7 (9,2-95)	0,001*
CA125, U/mL	9,3 (4,8-17,5)	15,9 (6,4-106)	44,4 (10-162)	0,003*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalama(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.10. Maligniteyi Öngören Bağımsız Prediktörlerin Yalnızca Postoperatif Malign Patoloji Tiplerinde İncelenmesi

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada endometrioid tip ve diğer tipler açısından AMH, HE-4 ve E2 değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Endometrioid tip olanlarda diğer tiplere kıyasla ortalama ROMA skoru düşük saptandı (Tablo 36).

Tablo-36. Malignite Tiplerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Tip		p
	Endometrioid	Diğerleri	
AMH, ng/mL	0,01 (0-2,96)	0,01 (0-0,41)	0,825
HE-4, pmol/L	69,8 (11,7-257,1)	99,2 (52,3-495)	0,246
E2, pg/mL	15 (0-351)	14 (0-53)	0,732
ROMA skoru	13,4 (1-54,9)	38,7 (9,2-95)	0,049*
CA125, U/mL	15,9 (6,4-106)	44,4 (10-162)	0,135

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan grade açısından AMH, HE-4 ve E2 değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Grade 1 olanlarda diğer Grade gruplarına kıyasla ortanca ROMA skoru düşük saptandı (Tablo 37).

Tablo-37. Malignite Gradelerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Grade		p
	1	2-3	
AMH, ng/mL	0,02 (0-2,96)	0,01 (0-0,41)	0,665
HE-4, pmol/L	66,6 (11,7-257,1)	91,1 (46-495)	0,089
E2, pg/mL	15 (0-155)	12,5 (0-351)	0,619
ROMA skoru	12,7 (1-50,7)	31,4 (6-95)	0,032*
CA125, U/mL	15,1 (6,4-58,4)	39,6 (6,4-162)	0,071

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan evreler açısından AMH ve E2 değerleri anlamlı farklılık göstermedi. Evre arttıkça ortanca HE-4 değerleri, ortanca ROMA skoru ve ortanca CA125 değerlerinin arttığı saptandı (Tablo 38).

Tablo-38. Malignite Evrelerine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Evre			p
	1A	1B	2-4	
AMH, ng/mL	0,01 (0-2,96)	0,03 (0-0,41)	0,01 (0,01-0,02)	0,467
HE-4, pmol/L	60,5 (21-143,7)	83 (11,7-257,1)	185,3 (99,2-495)	0,002*
E2, pg/mL	14 (0-155)	17 (0-351)	0 (0-53)	0,531
ROMA skoru	10,5 (1-38,7)	24,4 (12,4-50,7)	61,2 (54,9-95)	<0,001*
CA125, U/mL	13,8 (6,4-58,4)	18,2 (11-106)	52 (34,7-162)	0,003*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan lenfovasküler invazyon varlığına göre ortanca AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerleri anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 39).

Tablo-39. LVSİ varlığına göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	LVSİ		p
	Yok	Var	
AMH, ng/mL	0,02 (0-2,96)	0,01 (0,01-0,02)	0,421
HE-4, pmol/L	72,4 (21-257,1)	140,1 (11,7-495)	0,339
E2, pg/mL	15 (0-351)	0 (0-53)	0,168
ROMA skoru	13,4 (1-50,7)	57,6 (6-95)	0,053
CA125, U/mL	15,9 (7,1-106)	42,1 (6,4-162)	0,221

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan Stromal tutulum varlığına göre ortanca AMH, E2 ve CA125 değerleri anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Stromal tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla HE-4 değerleri ve ortanca ROMA skoru düşük saptandı (Tablo 40).

Tablo-40. Stromal tutulum varlığına AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	STROMALT		p
	Yok	Var	
AMH, ng/mL	0,01 (0-2,96)	0,01 (0-0,03)	0,442
HE-4, pmol/L	68,2 (11,7-257,1)	183,1 (82,4-495)	0,002*
E2, pg/mL	16 (0-351)	0 (0-22)	0,078
ROMA skoru	13,3 (1-60,3)	58,1 (13,4-95)	0,004*
CA125, U/mL	16,4 (6,4-162)	42,1 (9,1-105,5)	0,287

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan tümör boyutu 2 cm altı ve üzeri olan hastalarda ortanca AMH, E2 ve HE-4 değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). 2 cm ve üzeri tümör boyutu olan hastalarda 2 cm altı olanlara kıyasla ortanca ROMA skoru ve ortanca CA125 değeri yüksek saptandı (Tablo 41).

Tablo-41. Tümör boyutuna göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	Tümör Boyutu		p
	2 cm altı	2 cm ve üzeri	
AMH, ng/mL	0,01(0-0,11)	0,02(0-2,96)	0,358
HE-4, pmol/L	54,6(36,9-99,2)	82,7(11,7-495)	0,070
E2, pg/mL	0(0-100)	16(0-351)	0,193
ROMA skoru	9,6(6-60,3)	24(1-95)	0,019*
CA125, U/mL	9,6(6,4-162)	17,6(7,4-106)	0,024*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Cerrahi sonrası patoloji sonucu malign gelen 36 hastada bakılan invazyon derinliğine göre ortanca AMH ve E2 değerleri anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Miyometriyumun ½'sinden fazla invazyon derinliği olan hastalarda diğer gruplara kıyasla ortanca HE-4, ROMA skoru ve ortanca CA125 değeri yüksek saptandı (Tablo 42).

Tablo 42. İnvazyon derinliğine göre AMH, HE-4, E2, ROMA skoru ve CA125 değerlerinin dağılımı

Değişkenler	İnvazyon Derinliği			p
	Endometrium	1/2 az	1/2 fazla	
AMH , ng/mL	0,01(0-0,01)	0,02(0-2,96)	0,02(0-0,41)	0,214
HE-4 , pmol/L	67,7(46-99,2)	62(21-143,7)	128,6 (11,7-495)	0,022*
E2 , pg/mL	0(0-53)	20(0-155)	15(0-351)	0,264
ROMA skoru	10,8(6-60,3)	11,3(1-38,7)	37,7(12,4-95)	0,003*
CA125 , U/mL	9,6(6,4-162)	15(6,4-58,4)	32,6(11-106)	0,034*

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca(min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Menstruel kanama düzensizlikleri jinekoloji polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden biridir ve anormal uterin kanama tüm bunları kapsayan geniş bir tanımdır. Günümüzde FIGO AUK'lar için tarafından 2011 yılında önerilen yeni terminoloji kullanılmaktadır (1). Çalışmamızda başvuran hastaların biyopsi endikasyonları yeni terminolojiye göre sınıflandırılmıştır ve postmenopozal kanamadan sonra ikinci sırada, hastaların % 24,5'inde şikayet HMB olarak bulunmuştur (Tablo-11), ayrıca bu şikayet ile başvuran hastaların patoloji sonuçlarının çoğu benign grupta yer almaktadır (Tablo-18). Yapılan yeni terminoloji ile ilgili çalışmalarda da kadınların en sık başvuru şikâyetinin HMB olduğu gösterilmiştir (1,9,15).

Günümüzde histopatolojik değerlendirme, AUK ile başvuran hastalarda tanı için altın standart olarak kullanılmaktadır (2) ve bu hastalarda hastalığın malignite potansiyelini veya malign hastalarda hastalığın yayılımını gösteren girişimsel olamayan tanı yöntemleri ve biyo belirteçler yoktur (108). Bu nedenle anormal uterin kanamalı hastalarda endometriyal biyopsi sonuçlarında malign ve prekanseröz patolojiler ile benign patolojilerin değerlendirilmesinde E2, AMH, CA 125 ve HE-4 biyokimyasal kitlerinin tanısal öngördürücü değerleri ve diğer klinik ön görücü değerler karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların VKİ ortalaması $30,1 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur (Tablo-11). Bu grup obez (şişman) olarak değerlendirilmektedir. Obezite, endometriyal maligniteler için bir risk faktörüdür (17). Çalışma grubumuzun tamamı menstruel kanama düzensizliği ile başvuran hastalardan oluşmaktadır, tüm popülasyon ortalamasının obez olması obez hastalarda AUK ların daha sık görülebileceğini göstermiştir. Ayrıca 19 çalışmayı içeren bir meta analizde de VKİ'inde gözlenen her 5 kg/m^2 lik artışın endometriyal karsinom gelişimini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (71). Yine çalışmamızda endometriyal patoloji sonuçlarına göre grupların VKİ değerlendirildiğinde, malign ve prekanseröz lezyonları içeren grupta VKİ'lerinin diğer gruplara kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir (tablo 18). Knific ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise VKİ ile serum biyo belirteçleri (CA 125 ve HE-4) birleştirilerek endometriyal kanserleri

yakalayabilmek için bir algoritma geliştirilmiştir (104). Malignite için bir diğer risk faktörü de ileri yaştır (17,76). Çalışmamızda da malign ve prekanseröz lezyonları içeren grupta yaş ortalama $56.7 \pm 12,5$, benign grupta ise $44,2 \pm 8,6$ olarak saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-18). Ayrıca çalışmamızda malignite ve prekanseröz patolojileri ön görmede hastaların yaşları ve menopozal durumları incelenmiştir. Postmenopozal olan hastaların premenopozal hastalara kıyasla 5.24 kat (95 CI 2.37-11.58, $p < 0,001$) (Tablo-26), malignite ve prekanseröz patolojiler için riske sahip olduğu bulunmuştur. Postmenopozal olup kanama ile başvuran hastalarda malignite yönünden daha dikkatli olunmalıdır.

Endometriyal malignite tanılı hastalarda medikal komorbiditeler sıklıkla görülmektedir, hasta grupları çoğunlukla postmenopozal olduklarından yaş ile ilişkili medikal komorbiditeler yüksektir, ayrıca yüksek miktarda östrojenik çevre ve insülin direnci nedeniyle de komorbiditeler daha sık görülebilir (63). Hipertansiyon ve diyabet endometriyal maligniteler için risk faktörüdür (17). Çalışmamızda benign patoloji sonuçlarına sahip olan hastalara eşlik eden medikal komorbiditeler daha az saptanmış (Tablo-18), malign ve prekanseröz patolojileri içeren grupta ise hipertansiyon (%47,6) ve diyabet (%28,6) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin bu gruptaki hastaların yaş ortalamalarının ve VKİ ortalamalarının yüksek olması olduğu düşünülmüştür. Noel ve arkadaşları tarafından medikal komorbiditelerin tip 1 ve tip 2 kanserlerde prognoz ile olan ilişkisinin incelendiği çalışmada, özellikle tip 1 kanserlerde diyabetin daha sık olduğu saptanmıştır (63). Çalışmamızda da en sık görülen malignite endometrioid tip adenokanser olmuştur (Tablo-20) ve tip1 kanserler içerisinde en sık görülen alt tipidir.

Ultrasonografi ile değerlendirme AUK ile başvuran kadınlarda tanıda yol gösterici olabilir bu nedenle hastaların endometriyal kalınlıkları, her iki over ve myometriyal özellikleri malignite tanısını ön görmek için değerlendirilmiştir. Ayrıca CA125 değerleri; endometriozis, leiomyomlar ve pelvik inflamatuvar hastalıktan etkilenebildiğinden çalışmaya birden fazla sayıda myomu olan hastalar ve komplike over kisti olan hastalar dahil edilmemiştir. Tablo-12’de belirtildiği gibi her iki over ve myometrium görüntüsü normal olan hastalar çalışmada çoğunluktadır, bu nedenle biyobelirteçlerin diğer pelvik patolojilerden etkilenmeyeceği düşünülmüştür. Endometriyal kalınlık ölçümü endometriyal malignite taramasında önerilmektedir

(108). Çalışmamızda AUK ile başvuran hastaların tümünde endometriyal kalınlık ortancası 11 mm olarak bulunmuştur (Tablo-12). Malign ve prekanseröz grubu oluşturan hastaların endometriyal kalınlıkları incelendiğinde ise benign gruptan daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo-19). Stachowiak ve arkadaşları tarafından 118 postmenopozal kadında yapılan ultrasonografik değerlendirmeye göre olan çalışmada endometriyal kalınlık endometriyal kanserli grupta 18,69 mm saptanmıştır ve bu çalışmada da kanserli hastaların endometriyal kalınlıkları benign patolojileri içeren gruptan daha yüksek bulunmuştur (25). Çalışmamızda hem premenopozal hastalarda hem de postmenopozal hastalarda prekanseröz ve malign patolojilerde benign patolojilere göre endometriyal kalınlıklar daha yüksektir (Tablo-23). Maligniteyi ön gören optimal bir endometriyal kalınlık değeri için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır ve bu konu günümüzde tartışma konularından biridir. Schraumm ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre postmenopozal endometriyal kalınlıktaki her 1 mm'lik artış malignite riskini 1,058 (%95 CI 1.020-1.098, $p=0.003$) arttırmaktadır (109). Yaptığımız çalışmada da benzer bir değer bulunmuştur; endometrium kalınlığındaki her 1 mm'lik artış malignite ve prekanseröz lezyon riskini 1,16 kat (%95 CI 1.07-1.25, $p< 0.001$) arttırmaktadır.

AUK ile gelen hastalara histopatolojik tanı konulduktan sonra patoloji sonuçlarına göre, hastalara medikal ve cerrahi tedavi uygulanabilir veya hastalar takip edilebilirler. Hastaların tedavi planında fertilitenin tamamlanmış olması önemlidir. EIN ve malignite varlığında hastalara histerektomi ve salpingooferektomi yapılmalıdır. Özellikle gençlerde obezitenin artması ve daha geç yaşta gebelik planlanması nedeniyle malign lezyonlarda fertilite koruyucu yaklaşım önem kazanmıştır ve bu hastalara progesteron tedavisi verilmektedir (56,110,111, 112). Bir diğer medikal tedavi tercihi ise cerrahi skoru düşük olan hastalardır (17). Çalışmamızda endometriyal biyopsi sonuçlarına göre toplam 10 hastaya medikal tedavi, 59 hastaya ise cerrahi tedavi uygulanmıştır (Tablo-14). Çalışmada endometriyal biyopsi patoloji sonucu malignite ve prekanseröz gelip medikal tedavi verilmiş olan 2 hasta vardır, bir hastaya basit hiperplazi nedeni ile hasta ile görüşülerek medikal tedavi kararı verilmiştir. Diğer hastada ise anestezi skoru düşük olduğundan EIN tanısına medikal tedavi kararı verilmiştir. Ayrıca çalışmamızda medikal tedavi olarak tüm hastalara levonorgestrel salan rahim içi araç

uygulanmıştır. Cim ve arkadaşları tarafından AUK ile gelen hastalara yapılan bir çalışmada ise levonorgestrel salan rahim içi aracın menstruel kanama miktarını önemli olarak azalttığı ve tedavi sonrası atipili hiperplazi tanılı hastalarda anormal patolojik sonuçlara yol açmadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada düzensiz proliferatif endometrium patoloji sonucu nedeni ile rahim içi araç uygulanan hastalarda da şikayetlerin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (111). Düzensiz proliferatif endometrium PALM-COEIN sınıflamasında E-endometrial grubunu oluşturur (1), ve yapılan çalışmalarda bu grupta yer alan hastaların histopatolojik incelemelerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (113). Bu hastalara tedavi verilir verilmemesi konusunda farklı görüşler vardır. Çalışmamızda düzensiz proliferatif endometrium patolojisi AUK ile gelen hastaların % 11'ini oluşturmuştur (Tablo-13), literatür de ise çalışmalarda oranlar %7 civarındadır (113). Ayrıca düzensiz proliferatif endometrium patoloji sonucu premenopozal hastalarda daha sık görülmüştür (Tablo-24). Bu patoloji sonuçları diğer gruplar karşılaştırıldığında (benign ve prekanseröz/malign grup) AMH değerleri ve E2 değerleri daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo-34). Bu nedenle bu grup hastalarda östrojenin mitojenik etkilerinden korunmak için bu hastalara progesteron tedavisi verilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Endometrioid tip adenokanserler endometrium kanserlerinin %80- 90'ını oluştururlar (63-64). Çalışmamızda cerrahi sonrası incelenen postoperatif patolojiler içerisinde en sık (%77,8) karşımıza çıkan malignite endometrioid tip adenokanser olmuştur (Tablo-15). AUK ile başvuru nedeniyle alınan biyopsi sonuçları menopozal duruma göre incelendiğinde maligniteler içerisinde endometrioid tip adenokanserin postmenopozal grupta daha sıklıkla izlendiği, premenopozal grupta ise prekanseroz patoloji olarak EIN'nin daha sık olduğu gösterilmiştir (Tablo-24). Bu nedenle AUK ile başvuran kadınların daha erken evrede tanı alabilmeleri için mutlaka biyopsi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Biyobelirteçlerin kullanımı ile AUK'lu hastalarda, yüksek riskli hasta grupları belirlenebilir, ayrıca asemptomatik olup yüksek riskli olan hastalarda da (örneğin tamoksifen alan meme kanseri hastaları) biyobelirteçlerden fayda görülebilir. Fakat günümüzde endometriyal patolojiler için rutin kullanımda böyle bir belirteç yoktur. Özellikle over kanserinde kullanılmakta olan CA 125 ve HE-4 ile ilgili AUK ve

endometriyal malignitelerde güncel çalışmalar bulunmaktadır. Abdalla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada malign endometriyal patolojilerde CA125 açısından anlamlı fark bulunamamıştır (97). Endometriyal kanserli 238 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da CA125 in maligniteyi tanıma oranı oldukça kısıtlı bulunmuştur (114). Çalışmamızda CA125 literatür ile aynı bulunmuştur. Endometriyal biyopsi patoloji grupları incelendiğinde CA125 için gruplar arasında fark gösterilememiştir ($p=0.443$). Çalışma gruplarımız premenopozal ve postmenopozal olarak değerlendirildiğinde de CA125 açısından maligniteyi öngörmede fark bulunamamıştır (Şekil-7 ve 8). CA125 ile ilgili tanısal kısıtlılıklara rağmen bu belirteç prognostik değerlendirme de daha değerlidir. Yüksek CA125 değerlerinin ileri evre hastalık, ileri grade hastalık, ileri myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, LVSI ve extrauterin yayılım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115, 116). Fakat Knific ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CA125'in derin myometriyal invazyon ve LVSI göstermede prognostik değerinin olmadığı bulunmuştur (104). Çalışmamızda ise CA125 için tümör tipi, tümör grade'i, LVSI ve stromal tutulum açısından fark bulunamamıştır. Fakat CA125 derin myometriyal invazyon, 2 cm den büyük tümör ve ileri evre hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Derin myometriyal invazyon ve 2 cm den büyük tümör varlığı lenfadenektomi gerektirir (17). Bu nedenle fertilite korunması planlanan hastalarda ve preoperatif evreleme kararı verilmesinde CA125'in kullanılabileceği düşünülmüştür. HE-4 ise güncel çalışmalarda endometriyal maligniteler için kullanılmakta olan bir diğer biyobelirteçtir. Bazı çalışmalarda CA125 ile birlikte değerlendirilmiş, bazı çalışmalarda ise tek başına kullanılmıştır ve HE 4 malignite tanısı açısından CA125'ten üstündür (108). Çalışmamızda ROC curve analizine göre; HE-4 için endometriyal biyopsi sonuçlarına göre prekanseroz ve malign lezyonları ön görmede kestirim değeri 51 pmol/L ve üzeri olarak saptanmıştır (%68,8 duyarlılık, %74,4 özgüllük). Sonuçlar literatür çalışmaları ile tutarlıdır (117). Ayrıca hasta grupları premenopozal ve postmenopozal olarak sınıflandırıldığında HE-4 ün premenopozal dönemde maligniteyi ön görmede anlamlı olmadığı fakat post menopozal dönemde maligniteyi ön görmede anlamlı olduğu gösterilmiştir (şekil 7,8). Postmenopozal dönemde HE-4 düzeyi için kestirim değeri %79,5 duyarlılık ve %80 özgüllük ile >51 pmol/L olarak saptanmıştır. CA 125 gibi HE 4'ün de bazı klinik ve histopatolojik

bulgular ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; evre, grade, myometriyal invazyon, LVSI, positif lenf nodu gibi(108). Çalışmamızda tümör tipi, grade'i, LVSI ve tümör boyutu açısından HE-4 için fark bulunamamıştır fakat ileri evre tümör, stromal tutulum varlığı ve derin myometriyal invazyon varlığında HE-4 benign patolojilere göre yüksek saptanmıştır. Bu nedenle fertilite korunması planlanan hastalarda ve preoperatif evreleme kararı verilmesinde HE-4'ün de kullanılabileceği düşünülmüştür.

ROMA skoru hastaların menopozal durumunu, CA125 değerleri ve HE-4 değerlerini içeren ve over kanseri için geliştirilmiş olan bir algoritmadır (2,99). Bu algoritmanın endometrium kanserinde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Malign jinekolojik patolojileri yakalamada ROMA skorunun daha sensitif olduğu Li ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (100). Yine bir çalışmada CA125 ve HE-4'ün birlikte değerlendirilmesi (ROMA skoru) endometriyal kanserleri ayırt etmede sensitiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (101). Çalışmamızda ROMA skoru prekanseröz ve malign patolojileri ön gören bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. Hastalar menopozal durumlarına göre değerlendirildiğinde; postmenopozal dönemde maligniteyi öngörmede ROMA skoru için kestirim değeri %56,4 duyarlılık ve %88 özgüllük ile >16,5 olarak saptanmıştır. Ayrıca malign gruplar histopatolojik özelliklerine göre incelendiğinde; derin myometriyal invazyon, 2 cm'den büyük tümör boyutu, stromal tutulum varlığında ve non endometrioid patolojilerde ROMA skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. CA125 ve HE-4'ün birlikte kullanılması veya endometriyal kanserler için ROMA skoru benzeri bir algoritma geliştirilmesi malignite tanısı koymada duyarlılığı arttıracaktır.

AMH overyen rezervin değerlendirmesinde, özellikle infertil hastalarda kullanılmaktadır. AMH'yı etkileyen en önemli faktör yaştır (106). Çalışmamızda AMH benign patolojili hastalarda diğer gruplara oranla daha yüksek bulunmuştur (Tablo-21). Premenopozal gruptaki hastalarda benign grupta AMH ortancası prekanseröz ve malign gruba göre daha yüksektir bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-25). Çalışmamızda benign grupta daha genç hastalar olduğundan bu farklılığın olduğu düşünülmüştür. Endometriyal biyopsi patoloji sonuçlarına göre biyobelirteç değerleri incelendiğinde; AMH değerine ait kestirim değeri %79,4 duyarlılık ve %51,1 özgüllük ile 0,15 ng/mL ve altı olarak bulunmuştur

(Şekil-6). Bu sonuç ile düşük AMH gösteren hastalarda prekanseröz patolojilerin ve malignitelerin daha sıklıkla görüleceği gösterilmiştir. Çalışmada malignite ve prekanseröz patolojileri ön görmede kullanılan bir diğer belirteç ise östradioldür. E2 overin endokrin ürünüdür ve endometriyal kanser gelişimi için en önemli risk faktörü karşılanmamış östrojenik çevredir. Çalışma gruplarımıza bakıldığında malign ve prekanseröz patolojilerde E2 değerleri benign hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca hastalar menopozal durumlarına göre değerlendirildiklerinde hem postmenopozal hemde premenopozal hastalarda malign ve benign gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo-25). Maligniteyi ön görmede E2 değerine ait kestirim değeri %44,4 duyarlılık ve %82,9 özgüllük ile 16 pg/mL ve altı olarak saptanmıştır (+PD: %98; -PV: %7,3). Çalışmamızda AMH ve östradiol positif korelasyon göstermektedir. Hipotezimizin aksine AMH ve Östradiolün düşük değerleri maligniteyi ön görmede anlamlı bulunmuştur. Bunun nedeni malign ve prekanseröz patolojileri oluşturan grubun yaş ortalamasının yüksek olması ve hastaların uzun süredir menopozda olması olabilir. Bu nedenle AMH ve Östradiolün ileri çalışmalarda genç premenopozal malignite tanılı hastalarda değerlendirilmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

İlerleyen yaş ile birlikte servikal kanalda stenoz görülebilir ve bu durum endometriyal biyopsi sonuçlarında yetersizliklere sebep olabilir, bu nedenle bu hastalarda maligniteler atlanabilir. Çalışmamızda iki hastaya endometriyal biyopsi sonuçları yetersiz gelmesi sebebi ile cerrahi uygulanmıştır. İlk hastaya tekrarlayan postmenopozal kanama nedeni ile histerektomi yapılmış ve patoloji sonucu endometriyal polip olarak gelmiştir. Diğer hastada ise yetersiz materyel gelmesine rağmen ultrasonografide endometriyum kalınlığı 25 mm saptandığından histerektomi yapılmıştır. Bu hastanın patoloji sonucu ise Evre 3 C seröz endometrium kanseri olarak gelmiştir. Bu hastanın AMH değeri 0.01 ng/mL, E2 değeri 0 pg/mL, HE-4 değeri 305.6 pmol/L, ROMA skoru 61.2 % olarak bulunmuştur. Yetersiz materyel gelen patolojilerde de risk belirlenmesi bu hastaların ileri yaş nedeniyle malignite açısından yüksek riskli olmaları nedeniyle biyobelirteç ve ultrasonografik parametrelerin kullanımı hasta yönetiminde önemli olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak AUK'lu hastalarda prekanseroz ve malign patolojileri ön görmede AMH'nın düşüklüğü, E2'nin düşüklüğü, HE-4'ün yüksekliği ve ROMA skoru'nun yüksekliği kullanılabilir. Bu belirteçlerin maligniteyi ön görmede birbirlerine üstünlükleri yoktur. Özellikle postmenopozal dönemdeki hastalarda HE-4 ve ROMA skoru ile daha iyi yanıtlar alınabilir. Premenopozal hastalar için ise yeni biyobelirteçlere ait daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca malign hastaların evreleme öncesi değerlendirilmesinde, fertilite koruyucu tedavi planlanan hastaların değerlendirilmesinde ve asemptomatik riskli hastaların değerlendirilmesinde biyo belirteçlerden yararlanılabilmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Fraser IS, Critchley OD, Broder M, Munro MG. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. *Seminars in Reproductive Medicine* 2011; 29(5): 383-390.
2. Berek JS ve Hacker NF. (2015). *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. Çin: Wolters Kluwer.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et all. SEER Cancer statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute; 2014.
4. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(3): 116-124.
5. Garg D, Tal R. The role of AMH in pathophysiology in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 2016; 33: 15-28.
6. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007; 87 (3): 466–476.
7. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 635–643.
8. Woolcock JG, Critchley HOD, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2269–2280.
9. 15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 44; Heavy menstrual bleeding. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs47> adresinden elde edildi. 20.11.2017 tarihinde erişildi.
10. Working Party for Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. An evidence-based guideline for the management of heavy menstrual bleeding. *N Z Med J* 1999; 112 (1088): 174–177.
11. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996; 86: 195.
12. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *Journal of Gynecology and Obstetrics and Human Reproduction* 2017; 46: 613–622.
13. Cheong Y, Cameron IT, Critchley OD. Abnormal uterine bleeding. *British Medical Bulletin* 2017; 123: 103–114.
14. Bahamondes L, Moazzam A. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders. *F1000Prime Reports* 2015; 7: 33.

15. Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contraception and Reproductive Medicine* 2017; 2: 20.
16. Berek JS.(2012). Berek and Novaks Gynecology. America Birleşik Devletleri: Lippincot Willaims.
17. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. (2016) Williams Gynecology. America Birleşik Devletleri: Mc Graw Hill.
18. Goldstein SR, Lumsden SR. Abnormal Uterine Bleeding in perimenopause. *Climacteric* 2017; 20(5): 414-420.
19. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017; 40: 3-22.
20. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. (2014) Williams Obstetrics. America Birleşik Devletleri: Mc Graw Hill.
21. Bulletins–Gynecology. CoP. Practice bulletin no. 128, diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 197– 206.
22. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL, et al. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 473–9.
23. RCOG. Standards for Gynaecology; 2008, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/wprgynstandards2008pdf> adresinden elde edildi. 20.12.2017 tarihinde erişildi.
24. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, Giorgi O, Crosignani P.G. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Human Reproduction* 1997; 12(8): 1768–1771.
25. Stachowiak G, Zając A, Marczevska MP, Stetkiewicz T. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings. *Ginekologia Polska* 2016; 87(12): 787–792.
26. Nicula R, Diculescu D, Lencu CC, Ciortea R, Bucuri CE, Oltean IA, Trif IA, Miha D. Accuracy Of Transvaginal Ultrasonography Compared To Endometrial Biopsy For The Etiological Diagnosis Of Abnormal Perimenopausal Bleeding. *Clujul Medical* 2017; 90 (1): 33-39.
27. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 337–342.

28. ACOG comitte opinion No. 440. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 409-11.
29. Sarkar P, Mikhail E, Schickler R, Plosker S, Imudia AN. Optimal Order of Successive Office Hysteroscopy and Endometrial Biopsy for the Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding. *Obstetrics & Gynecology* 2017; 130 (3): 565-72.
30. Munro M.G, Critchley O.D, Broder M.S, Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 113: 3–13.
31. Weiss L.D, Malone F.D, Vidaver J, Ball R.H, Nyberg D.A, Comstock C.H, Hankins G.D, Berkowitz R.L, Gross S.J, Dugoff L, Tritsch I.E, D’Alton M.E. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190: 745-50.
32. Dreisler E, Sorensen S.S, Ibsen P.H, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 102–108.
33. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUP- P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017; 40: 89-104.
34. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 317-320.
35. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, Fratini D, Renzo G.C. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 462-466.
36. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 235.e1-235.e6.
37. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica*. 2010; 89: 992–1002.
38. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2017, <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jmig.2017.08.653>.
39. Tommaso SK, Hesley KG, Hopkins MR, Brandt KR, Zhu Y, Stewart EA. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 139: 143–148.

40. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017; 1-17.
41. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA. Endometrial cancer. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*: 2011b; 422.
42. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(6): 678.
43. Stoenescu VE, Niculescu M, Novac Liliana, et al. Immunohistochemical reaction of the glandular epithelium in endometrial hyperplasia compared to endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2017, 58(3): 791–800.
44. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds). *WHO Classification of tumours of the female reproductive organs*. World Health Organization, 2014. P.126-150.
45. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:804.
46. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135
47. O. Touhami, et al, The utility of sentinel lymph node mapping in the management of endometrial atypical hyperplasia, *Gynecol Oncol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.026>.
48. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
49. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by hystopatholog, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190: 462-469.
50. Lacey JV, Mutter GL, Nucci MR, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113(8): 2073- 2081.
51. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, et al. Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007; 26:103–114.
52. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. In endometrial hyperplasias, the molecular genetics and morphometry- based EIN classification more accurately predicts cancer pregression than the WHO94. *Cancer* 2005; 103(11): 2304-2312.
53. Tamuchi S, Kajiyama H, Utsumi F, et al. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; doi: 10.1111/jog.13473.
54. Uysal G, Acmaz G, Madenbag Y, et al. The efficacy of dienogest in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest* 2017; doi: 10.1159/000477618.

55. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20 year follow up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 788-792.
56. Hashim HA, Ghayaty E, Rakhawy ME. Levonorgestrel releasing intrauterine system vs oral progestins for non atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 469-478.
57. Gallos DI, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG- IUS versus oral progesterone treatment for endometrial hyperplasia: a long term comparative cohort study. *Human Reproduction* 2013; 28(11): 2966-2971.
58. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(11): 1683-1690.
59. ACOG, Practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer, *Obstet. Gynecol* 2005; 106: 413–425.
60. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68:7–30.
61. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> adresinden elde edildi. 17.10.2017 tarihinde erişildi.
62. SEER 2016 verileri, <https://seer.cancer.gov/> adresinden elde edildi. 17.10.2017 tarihinde erişildi.
63. Noer M.C, Antonsen S.L, Ottesen B, Christensen I.B, Høgdall C. Type I Versus Type II Endometrial Cancer: Differential Impact of Comorbidity. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 00: 00.
64. Felix AS, Weisfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type 1 and Type 2 endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21(11): 1851-1856.
65. Steinhoff MM. Endometrial carcinoma: histopathology and pathogenesis. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F109367&topicKey=ONC%2F3192&search=endometrial%20carcinoma%20histological%20subtypes&source=outline_link&selectedTitle=5~150 adresinden elde edildi. 30.01.2018 tarihinde erişildi.
66. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, et al. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64(1): 5
67. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub3.
68. Phipps A.I, Doherty J.A, Voigt L.F, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* (2011) 22:1639–1646.

69. Iqbal J, Ginsburg O.M, Wijeratne T.D. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2012; 38: 318–328.
70. Committee Opinion No. 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and uterine cancer *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1394–7.
71. Renehan A.G, Tyson M, Egger M, Heller R.F, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.
72. Lindeman K, Vatten LJ, Ellström-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1582 – 1585.
73. Park J.C, Lim S.Y, Jang T.K. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38(1): 42-46.
74. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25(4): 431.
75. Schumer S.T, Cannistra S.A. Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1180-1189.
76. Madison T, Schottenfield D, James SA, et al. Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health* 2004; 94(12): 2104.
77. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al: SEER Cancer statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute, 2014.
78. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing Women With Endometrial Cancer to Detect Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2247-2252.
79. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee^[1] Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: 159-162.
80. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecologic Oncology* 2007; 104(1): 7-10.
81. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127(2): 442.
82. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int. J. Cancer* 2006; 120: 378–383.
83. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding, *BJOG* 1995; 102(2): 133.

84. Hertel JD, Huettnner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular Space Invasion in Microcystic Elongated and Fragmented (MELF)-Pattern Well-differentiated Endometrioid Adenocarcinoma is Associated With a Higher Rate of Lymph Node Metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33:127–134.
85. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(4): 283.
86. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2): 103-4.
87. Mavromatis ID, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Frangos CC, Skalkidou A, Creatsas G, Petridou ET. Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 779–793.
88. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 525–531.
89. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95(1): 105-43.
90. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–92.
91. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a Monoclonal Antibody with human ovarian carcinoma. *J.Clin.Invest* 1981; 68:1331-1137.
92. Bast RC, Klug TL, John E, et al. A Radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine* 1983; 309(5): 883-887.
93. ACOG Committee Opinion No. 280. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the Generalist obstetrician–gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1413-16.
94. Liu JH, Zanolini KM. Management of the Adnexal Mass. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1413–28.
95. Presl J, Ovesna P, Novotny Z, Vlasak P, et al. Importance of preoperative knowledge of the Biomarker HE-4 in early- stage endometrial cancer regarding surgical treatment. *AntiCancer Research* 2017; 37: 2697-2702.
96. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE-4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology* 2006; 19(6): 847-853.
97. Abdalla N, Pazura M, Słomka A, Piórkowski S, et al. The role of HE-4 and CA125 in differentiation between malignant and non-malignant endometrial pathologies. *Ginekologia Polska* 2016; 87(12): 781–786.

98. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE-4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 349.e1-7.
99. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE-4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology* 2009; 112: 40-6.
100. Li L, Wan J, Cai G, et al. Value of serum human epididymis secretory protein 4 as a marker for differential diagnosis of malignant and benign gynecological diseases of patients in southern China. *Clinica Chimica Acta* 2016; 459: 170–176.
101. Dikmen ZG, Colak A, Dogan P, Tuncer S, Akbiyik F. Diagnostic performances of CA125, HE-4, and ROMA index in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015; 36(4): 457-62.
102. Fanfani F, Restaino S, Cicogna S, et al. Preoperative Serum Human Epididymis Protein 4 Levels in Early Stage Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1200-1205.
103. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE-4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008 August ; 110(2): 196–201.
104. Knific T, Osredkar J, Smrkolj S, et al. Novel algorithm including CA-125, HE-4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017; 147: 126–132.
105. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* 2016; 33: 15–28.
106. Cui L, Qin Y, Gao X, et al. Antimullerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women^[1]from birth to postmenopause. *Fertility and Sterility* 2016; 105(2): 481-485.
107. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78: 782–785.
108. Rižner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects, *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2016; 16(12): 1315-1336.
109. Schramm A, Ebner F, Bauner E, et al. Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296:319–326
110. Zhang Q, Qi G, Kanis M, et al. Comparison among fertility sparing therapies for well differentiated early stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Oncotarget* 2017; 8(34): 57642-57653.
111. Cim N, Soysal S, Sayan S, et al. Two years follow up of patients with abnormal uterine bleeding after insertion of the levonorgestrel releasing intrauterine system. *Gynecol Obstet Invest* 2017. Doi: 10.1159/000480012.

112. Chandra V, Kim JL, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016; 27(1): e8 <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
113. Singh P, Singh P, Chaurasia A, et al. Expression of ER α and PR in various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016; 10(8): EC06-EC09.
114. Kim BW, Jeon YE, Cho H, et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012; 38(1): 48–56.
115. J. Nicklin, M. Janda, V. Gebiski, T. Jobling, R. Land, T. Manolitsas, et al., The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer, *Int. J. Cancer* 2012; 131: 885–890.
116. Chen YL, Huang CY, Chien TY, et al. Value of preoperative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer. *Obstet. Gynaecol* 2011; 51: 397–402.
117. Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50(12): 2189–2198.