

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

**ENDOMETRİYUM KANSERLİ OLGULARDA PLAZMA LEPTİN
SEVİYESİ VE PROGNOSTİK DEĞİŞKENLERLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Ertuğrul KARAHANOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Z. Selçuk Tuncer

ANKARA 2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yaptığı yardımlardan ve bu tezin hazırlanması sırasında göstermiş olduğu katkı, öneri ve sabrı nedeniyle Sayın danışman hocam Prof. Dr. Z. Selçuk TUNCER'e teşekkürü bir borç bilir ve şükranlarımı sunarım. Başta Sayın Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Hakan Yaralı olmak üzere tüm hocalarıma eğitimime yapmış oldukları katkıdan dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer görevli arkadaşlara da teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Karahanoğlu E. Endometriyum kanserli olgularda plazma leptin seviyesi ve prognostik değişkenlerle olan ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2009.

Obezite günümüzde birçok hastalıkla ve kanser türü ile ilişkisi gösterilmiş bir patolojidir. Obeziteye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin belirlenmesi ve önlenmesi bireyin ileride karşılaşabileceği başta kardiyovasküler ve diyabet olmak üzere kronik hastalıklar ve birçok kanser türüne karşı koruyucu olacaktır. Bu faktörler önlenemese dahi risk grubundaki bireyler daha yakın takip edilerek erken tanı ve tedavi yapılabilecektir. Obeziteyle ilişkisi gösterilmiş faktörlerden biride leptin adı verilen yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. Leptinin meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkisi in-vitro ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda plazma leptin seviyesinin endometriyum kanseri için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığını ve endometriyum kanserinin prognozunu etkileyen faktörlerle ilişkisini araştırmayı planladık. Endometriyum kanseri tanısı almış cerrahi evreleme planlanan 30 hasta ile aynı vücut kitle endeksine sahip 30 kontrol grubu bireyi değerlendirmeye aldık. Leptin açlığı takiben sabah alınan kanda ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Olgular FIGO 1988 sistemine göre evrelendirildi. Gruplar vücut kitle endeksleri bakımından karşılaştırıldığında kanserli grubun vücut kitle endeksi ortalaması $33,7\pm6,03$ sağlıklı grubun vücut kitle endeksi ortalaması $32,96\pm5,08$ olarak bulundu. İki grup arasında farklılık mevcut değildir ($p=0,652$). Endometriyum kanserli olguların leptin ortalaması $16,96\pm7,5$, aynı vücut kitle endeksindeki sağlıklı bireylerin leptin ortalaması $19,08\pm8,24$ olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,326$). Prognostik değişkenlerden evre, grade, histolojik tip, lenf nodu tutulumu değerlendirmeye alındı. Leptin ve evre arasındaki korelasyon incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.447 ve $p=0,017$ bulunmuştur. Bu zayıf bir korelasyonu göstermektedir. Histolojik grade ile leptin arasındaki ilişki incelendiğinde grade 1 olgularda leptin ortalaması $16,3\pm7,68$; grade 2 ve üstü olgularda $19,98\pm5,18$ olarak bulunmuştur ($p=0,075$). Gruplar arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Histolojik tip ile leptin arasındaki ilişki incelendiğinde endometrioid tipin leptin ortalaması $17,73\pm7,12$ diğer tiplerin leptin ortalaması $13,2\pm9,06$ $p=0,245$ olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel bir fark izlenmemiştir. Leptin ile endometriyal kanserli olgularda endometriyum kalınlığı arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Leptin ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki incelendiğinde lenf nodu tutulumu olan grubun leptin ortalaması $20,25\pm8,38$ lenf nodu tutulumu olmayan grubun leptin ortalaması $16,1\pm7,23$ olarak bulundu. Lenf nodu tutulumu olan grubun leptin ortalaması yüksek çıkmasına rağmen $p=0,303$ olduğu için istatistiksel bir fark izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum adenokarsinomu, leptin, evre, grade, histolojik tip, lenf nodu tutulumu

ABSTRACT

Obesity is the one of the condition that is related to many chronic illness and some types of cancer . There are too many factors that causes obesity. Determining these factor is critical to prevent the future complications of obesity which are cardiovascular diseases, diabetes and certain types of cancers. Also it helps to determine the certain risk population and allow us to follow these group closely and make the diagnosis of chronic illness and cancers early. One of the factors that is closely related to obesity is leptin. It is secreted mainly from adipose tissue. Its relation to mamary gland carcinoma, colon carcinoma, prostate carcinoma, lung carcinoma have been shown by many in-vitro and clinic investigations. In our investigation we search for relation of leptin with endometrial adenocarcinoma and prognostic variables of endometrial adenocarcinoma. In our investigation we enrolled 30 endometrial adenocarcinoma patient and 30 healty patient. Chosen healty group is equal to patient group in relation to body mass index. Leptin is assesed in the patient blood sample in the morning and studied by ELISA method. Surgical staging has been done according to the FIGO surgical staging of the endometrial adenocarcinoma 1988 guide line. When two the groups compared according to body mass index mean of the patient group is 33.7 ± 6.03 and the mean of the healty group is 32.96 ± 5.08 . As the p value is 0.652 these two group do not differantiate from each other. Mean value of the leptin in endometrial adenocarcinoma group is 16.96 ± 7.5 and 19.08 ± 8.24 in healty subjects group. As the p value is 0.326 these these two group do not differantiate from each other according to leptin value. When the prognostic variables is evaluated stage end leptin has weak correlatian that have correlation coefficient of 0.477 and p value of 0.017. When the histologic type end the leptin evaluated mean leptin value of grade1 cases is 16.3 ± 7.68 and the mean value of grade2 and grade 3 cases is 19.98 ± 5.18 . As the p value is 0.075 there is no association between leptin and grade of the cancer. When the histologic type and leptin interreaction evaluated mean leptin value of endometrioid group is 17.73 ± 7.12 and mean leptin value of other groups is 13.2 ± 9.06 . As the p value is 0.245 there is not any association between leptin and histologic types. We did not see any correlation between leptin and endometrial thickness. When the lymph node metastasis and leptin interreaction is evaluated mean leptin value of metastatic lymph node group is 20.25 ± 8.38 and the mean value of non metastatic lymph node group is 16.1 ± 7.23 . As the p value is 0.30 there is no association between lymph node metastasis and leptin.

Key Words: Endometrial adenocarcinoma, leptin, grade, histiologic type, histologic group, lymph node metastasis.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ

1. GİRİŞ

1.1 Gerekçe ve hipotez

1.2 Amaçlar

1.3 Kapsam

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endometriyum adenokarsinomunun genel özellikleri

2.2 Leptinin genel özellikleri

2.3 Leptin reseptörleri

2.4 Leptin salgılanması ve regülasyonu

2.5 Leptinin sistemik etkileri

2.6 Leptin ve kanser ilişkisi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Bireyler

3.2 Plazma leptin seviyesinin ölçülmesi

3.3 Cerrahi evreleme ve değerlendirme

3.4 Diğer bilgiler

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

7. KAYNAKLAR

SİMGELER KISALTMALAR

(ER) α	: Östrojen reseptörü alfa
BMI	:Vücut kitle endeksi
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Grubu
FIGO:	Uluslararası Kadın Doğum Uzmanları Derneği
IRS	: Insulin reseptör substance
Sh-2	: Signaling proteins containing src homology 2
Grb-2	: Büyüme faktörü bağlanma reseptörü
ERK ½	: Extra cellular signal regulated protein kinase
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
SOCS-3	: Suppressor of cytokine signaling 3
AgRP	: Agouti releated peptide
mTOR	: Mamalian target of rapamycin
POMC	: Proopiomelanokortin
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
NO	:Nitrik oksit
VEGF	: Vascular derived endothelial factor
PI-3K	: Fosfotidil-3 fosfokinaz
LIF	: Lösemi inhibitor faktör
HIF 1	: Hipoksi ile indüklenmiş faktör 1
RT	: Radyoterapi
SEER:	Araştırma, Epidemiyoloji ve Sonuçlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

- 2.1 Endometriyum kanseri tedavi şeması
- 2.2 Leptin reseptör aktivitesi
- 2.3 Leptin sinyal iletimi
- 2.4 Leptin sentezinin kontrolü
- 2.5 Leptinin hematopoetik ve immünolojik etkileri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo

- 2.1 Endometriyum kanseri taraması yapılabilecek hasta grubu
- 2.2 Endometriyum kanseri klinik evrelemesi
- 2.3 Endometriyum kanseri cerrahi evreleme sistemi FIGO (1988)
- 2.4 Endometriyum kanseri evreleme sistemi FIGO (2009)
- 2.5 Endometriyum kanseri için prognostik faktörler
- 2.6 Histolojik grade, myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki
- 2.7 Endometriyum kanserinde lenf nodu tutulumu açısından yüksek riskli hastalar
- 4.1 Çalışma grubunun demografik özellikleri
- 4.2 Endometriyum adenokarsinomlu olguların patolojik özellikleri
- 4.3 Leptin seviyeleri
- 4.4 Endometriyum kanserli olgularla sağlıklı bireylerin BMI ve leptin değerleri
- 4.5 Leptinin endometriyum kanserindeki prognostik değişkenlerle olan ilişkisi

1. GİRİŞ

1.1 Gerekçe ve Hipotez

Obezite günümüzde birçok önemli hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir faktördür (1). Kanseler göz önüne alındığında meme, kolon, prostat, endometriyum ve safra kesesi kanserleriyle ilişkisi gösterilmiştir (2). Obezite farklı mekanizmalar üzerinden etki ederek kansere eğilim yapabilir. Bunların çoğunda neden değişen hormonal ve endokrin dentedir. Artan çeşitli hormonlar, sitokinler ve adipokinler hücrese! siklusu değişik kademelerine etki ederek veya hücrenin invazyon yeteneğini arttırarak neoplastik transformasyona neden olur (3).

Endometriyum kanseri göz önüne alındığında obezite ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş bir kanser türüdür (3). Endometriyum kanseri obezite ilişkisi incelendiğinde kanser gelişiminde periferik östrojen dönüşümünün artışı, değişen hormonal denge ve buna bağılı olarak değişen sitokinler ve vasküler aktif moleküller olmak üzere birçok faktör rol oynamaktadır. Obezitede hormonal ve endokrin döngü normalden farklı derecelerde sapmalar göstermektedir (4). Bu sapmalar vücutta yeni bir denge oluşturmakta bu sonucundada değişik sistemler çeşitli seviyelerde etkilenmektedir.

Obezite durumunda dengesi değişen biyokimyasal moleküllerden bir grubu da adipokinlerdir. Adipokinler başlıca yağ dokusu olmak üzere vücutta birçok yerden salgılanan değişik fonksiyonları olan sitokin ailesinden peptit yapılı moleküllerdir. Sitokin yapısı ve reseptör özellikleri göstermelerine rağmen sitokinlerden farklı olarak bağışıklık sistemi dışında hormon benzeri etki göstermektedirler (6).

Leptin 16 kd ağırlığında yağ dokusundan salgılanan vücutun başta enerji olmak üzere gelişim, üreme, hematopoetik, immün, kardiyovasküler sistemler üzerine etkileri bulunmaktadır (7). Santral sinir sistemi üzerinden enerji metabolizmasını düzenler. Özellikle bayanlarda puberte başlangıcında görev alır. Bunun dışında endometriyum üzerinde hücrese! siklusu düzenlemede, poliferasyonu arttırmada ve mitojeniteyi indüklemede etkili bir adipokindir (3).

Obezitede leptinin plazma seviyesi artmaktadır (8). Artmış leptin düzeyi in vitro yapılan hücre kültürü çalışmalarında çeşitli hücrese! iletişim mekanizmalarını kontrolsüz olarak uyarmakta, endometriyum gibi birçok hücre grubunda çoğalmayı indüklemekte ve invazyon özelliklerini arttırmaktadır (2). Bu fonksiyonları kanser gelişiminde etkili görülmektedir. Leptinin reseptör düzeyinde jak/stat iletim yolakları ve bu yolaklarla ilişkili erk2/akt yolaklarını aktive ettiği gösterilmiştir (9). Bu yolakların çeşitli farmakolojik ajanlarla in-vitro inhibisyonu leptinin poliferatif ve invaziv özelliğini azalttığı gösterilmiştir (2). Leptin reseptörlerinin fizyolojik özellikleri incelendiğinde bu reseptörlerin uyarılması retinoblastom gibi bazı tümör baskılayıcı gen ürünlerini inaktive

etmekte ve hücrede hücre siklusunu indükleyen siklinler gibi molekülleri de aktive etmektedir. Bununla beraber *c-fos*, *c-jun*, *egr-1* gibi karsinogenezde rol alan gen bölgelerini aktive etmektedir (2).

İn vitro çalışmalar dışında leptinin yüksek plazma değerlerinde endometriyum kanseri ve endometriyal hiperplazi üzerine olan etkisi yapılmış klinik çalışmalar da gösterilmiştir (10).

Leptin obezitede yükselmekte ve artmış bu plazma leptin seviyesi endometriyal hücrelerde poliferasyonu ve mitojeniteyi indüklemektedir. Aynı zaman leptin östrojen reseptörlerinden (ER) α modülatörüdür (11). Bununla beraber aromatazın da sentezini artırır böylece periferik östrojen dönüşümünü arttırmaktadır (12). Leptin (ER) α reseptörlerinin ubuqinon ile yıkımını engelleyerek stabilize eder ve östrojenin endometriyum üzerindeki etkisini artırır.

Yukarıda bahsettiğimiz leptin özellikleri ve bunların kanserle ilişkisi leptinin obezitede yüksek değerlere ulaşması, leptinin endometriyum üzerine etkileri göz önüne alındığında leptin ve endometriyum kanseri arasında bir takım ilişkiler olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda endometriyum kanseri tanısı almış ve evreleme cerrahisi yapılmış 30 endometriyum kanserli olgu ile aynı yaş ve BMI sahip sağlıklı 30 bireyin plazma leptin seviyeleri karşılaştırılmış ve aralarında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Aynı zamanda plazma leptin seviyesi ve histolojik tip, evre ve diğer prognostik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hipotez: Endometriyum kanseri tanısı almış hastaların plazma leptin seviyesi ölçülmüş ve bu değerler aynı yaş ve BMI sahip kontrol grubu bireyler ile karşılaştırılmıştır. Kanser evresi, histolojik tip ve diğer prognostik değişkenlerle ilişkisi incelenerek endometriyum kanseri ve leptin arasındaki ilişki araştırılmıştır.

1.2 Amaçlar

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesine başvuran ve endometriyum kanseri tanısı almış ve cerrahi evreleme yapılmış hastaların cerrahi öncesi kan numunesi alınarak plazma leptin seviyesinin belirlenmesi.
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında BMI ve yaş bilgileri çalışma grubu ile benzerlik gösteren sağlıklı bireylerin onayı ile kan numunesi alınarak plazma leptin seviyesinin bakılması.

- Yukarda bahsi geçen iki grubun plazma leptin seviyelerinin karşılaştırılması.
- Leptin ile endometriyum kanseri arasındaki ilişkiyi belirlemek.
- Cerrahi uygulanmış hastaların cerrahi sonucu evre, histolojik tip, lenf nodu tutulumu, histolojik grade ve leptin arasındaki ilişkinin incelenmesi.

1.3 Kapsam

Bir Kasım 2008 ve 1 Temmuz 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesine başvuran ve endometriyum kanseri tanısı almış cerrahi evreleme uygulanmış hastalar ile aynı vücut kitle endeksinde ve yaş grubunda sağlıklı bireyler araştırma kapsamına alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Endometriyum adenokarsinomu genel özellikleri

Endometriyum kanseri Amerika’da en sık görülen jinekolojik kanserdir. Yaklaşık yıllık yeni vaka sayısı 40000 civarındadır ve bunların 7000’i ölümlle sonuçlanmaktadır (13). Bir kadının yaşam boyu endometriyum kanseri olma riski %2–3 civarındadır. Yıllık görülme sıklığı 100 000’de 10-20 arasında değişmektedir (14).

Vücutta karşılanmamış östrojen miktarını arttıran durumlar (obezite, anovulatuvar siklus, östrojen salgılayan tümörler) endometriyum kanseri riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte östrojeni azaltan veya progesteronu arttıran durumlar (doğum kontrol hapları, sigara içme) riski azaltmaktadır.

Genel olarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tip endometriyum kanseri bulunmaktadır. Tip 1 grup endometriyum kanseri olgularının %75-85’ini oluşturmakta, genelde daha genç yaşta ve perimenopozal karşılanmamış östrojen hikâyesi olan kadınlarda görülmektedir. Bu olgular iyi diferansiye daha iyi prognozlu kanserlerdir. Tip 2 olgular östrojenle ilişkisiz daha ileri yaşlı hastalarda hiperplazi zemini olmadan atrofi zemininde gelişmiş olgulardır. Tip 1 olgularda PTEN tümör baskılayıcı gende ve K-*ras* onkogenindeki mutasyonlar sık izlenmekte, tip 2 endometriyum kanserinde *p53* gen mutasyonu izlenmektedir. Herediter non poliposis kanser sendromu olan bireylerde hayat boyu endometriyum kanseri geliştirme riski yaklaşık %40–60 civarındadır. Bu sendromda DNA’da hatalı baz dizinlerini onarmakla sorumlu genler olan MLH1, MSH2 ve MSH6 ‘da germline mutasyonlar mevcuttur.

Obezite göz önüne alındığında endometriyal kanser riski 10 kata kadar artmaktadır. Postmenopozal dönemde progesteronsuz karşılanmamış östrojen kanser riskini 4 ile 8 kat arttırmaktadır. Nullipar olmak 2 ile 3 kat arttırmakta, geç menopoza özellikle 52 yaşından sonra menopoza girmiş olmak 2,4 kat arttırmaktadır (15).

Günümüzde endometriyum kanserine yönelik olarak geliştirilmiş etkin bir tarama yöntemi yoktur (4). Fakat bununla birlikte risk altında bulunan bireylerin dikkatli değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu hasta grubu tablo 2.1 de gösterilmektedir (4).

TABLO 2.1 Endometriyum kanseri taraması yapılabilecek hasta gurubu

Endometriyum kanseri taraması yapılabilecek hasta grubu
1. Progesteron kombine edilmeden postmenopozal östrojen kullanımı
2. Ailede herediter nonpoliposis kolorektal kanser öyküsü olan bireyler
3. Premonopzal dönemde anovulatuvar siklusları olan hastalar

Pap smear yöntemi ile yapılan tarama yöntemlerinde endometriyum kanserli olgularının sadece %50'sinde pozitif sonuç vermektedir (16). Şüpheli sonuç veren olgular da ileri evre ve periton sitolojisi pozitif olan olgulardır. Bununla birlikte eğer smear'de morfolojik olarak normal olmayan endometriyal hücreler varsa vakaların %25'inde endometriyal bir malignansi mevcuttur.

Diğer bir önerilen tarama yöntemi de ultrasonografidir. Bu yöntemde endometriyal kalınlık bir takım doppler parametreleri ile değerlendirilmektedir. Bununla beraber bu bulgularla dahi hastalığı preinvaziv dönemde tanıma gibi bir şans yoktur. Atrofik endometriyum varlığında kalınlık 3,4 mm, hiperplazi olgularında 9,7 mm ve endometriyum kanseri olgularında 18,2 mm civarındadır (7). Endometriyal adenokarsinomlu olguların hemen hemen tamamında endometriyal kalınlık 5 mm üstündedir ve hiperplazili olgularda bu oran yaklaşık %95 civarındadır (17).

Bir diğer özellik tamoksifen kullanan hastalardaki yapılan takip ve değerlendirmedir. Tamoksifen endometriyum kanseri riskini yaklaşık 2-3 kat arttırmaktadır (18). Tamoksifen endometriyal stromayı kalınlaştırmakta, glandüler hiperplaziyi indüklemekte, stromaya komşu myometriyal dokuda ödem ve hiperplaziye neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu tablo ultrasonografide anormal bulgulara neden olmaktadır. Fakat bu bulgular patolojik olarak malignansi ile benzer özellik göstermediğinden yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksek çıkmaktadır. Tüm bu sebeplerden tamoksifen alan hastalarda ultrasonografi ile tarama önerilmemekte yalnızca semptomatik olgularda değerlendirme önerilmektedir. Endometriyal kalınlık biyopsi için 9 mm olsa bile alınan olgularda pozitif prediktif değer %1,4'ü geçmemektedir (19).

Semptomlar

Hastaların %90'ında anormal uterin kanama vardır. Postmenopazal dönemde kanamayla gelen, pyometra tespit edilen her hastadan mutlaka endometriyal değerlendirme yapılması gerekir. Bununla beraber perimenopozal dönemde ara kanaması olan fazla miktarda menstrüel kanaması olan her hastadan endometriyal örnekleme yapılması önerilmektedir (3). Hastalar genelde postmenopozal, hipertansif ve obez bireylerdir. Bununla beraber hastaların %35'i normal kiloya sahiptir. Fizik muayenede metastatik hastalığa bağlı pelvik organ tutulumu, asit, hematometra tespit edilebilir bunun dışında spesifik bir bulgusu yoktur.

Tanı

Endometriyal kanserden şüphe duyulan her hastadan mutlak endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Endometriyal örneklemenin %10 yalancı negatiflik değeri olduğu için gerekiyorsa ofis histeroskopi veya fraksiyone küretaj yapılmalıdır.

Evreleme

Hastalık cerrahi veya klinik olarak evrelenebilir. Klinik evreleme için FIGO'nun 1971'de kabul ettiği sistem kullanılabilir. Bu yöntem daha çok cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan hastalar için geçerlidir. Klinik evreleme için endoservikal küretaj, histeroskopi,

sistoskopi, proktoskopi, akciğer ve kemik yapıların radyolojik görüntülemeleri yapılmalıdır Klinik evreleme tablo 2.2’de, cerrahi evreleme ise tablo 2.3 ve 2.4’de gösterilmiştir.

FIGO 2009 yılında endometriyal kanseri evrelemesini gözden geçirmiş ve yeni bir evreleme sistemi kabul etmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.2 Endometriyum kanseri klinik evreleme

1971 FIGO Endometriyum Kanseri için Klinik Evreleme	
Evre 0	Karsinoma in situ
Evre 1	Uterusa sınırlı tümör
Evre 1A	Uterin kavitenin uzunluğu 8 cm’den az
Evre 1B	Uterin kavitenin uzunluğu 8 cm’den fazla
Evre 1 hastalık histolojik grade derecesine göre kendi içinde tekrar subgruplara ayrılmalıdır	
Grade 1	İyi diferansiye adenokarsinom
Grade 2	Orta derecede diferansiye adenokarsinom
Grade 3	İndiferansiye adenokarsinom
Evre 2	Karsinom uterus korpus ve serviks geçmiş fakat uterin kavite dışına çıkmamış
Evre 3	Karsinom uterus dışına çıkmış fakat pelvis dışına çıkmamış
Evre 4	Karsinom gerçek pelvis dışına çıkmış, rektum veya mesane mukozasına invaze olmuş
Evre 4A	Komşu organlara invaze olmuş
Evre 4B	Uzak organ metastazı

Prognostik değişkenler

Hastalığın en önemli prognostik değere sahip faktörü evre olmakla beraber aynı evrede prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Tablo 2.5).

Yaş

Yaş tek başına prognostik bir faktördür. GOG’nin yaptığı çalışmada 40 yaş altı evre 1 ve evre 2 endometriyum kanserinde 5 yıllık sağkalım %96, 51 yaş 60 yaş arasında %87,3, 61 yaş 70 yaş arasında %78, 71 yaş 80 yaş arasında %70, 80 yaş üzerinde %53,6 olarak bulunmuştur (20).

Histolojik tip

Histolojik tiplerin 5-yıllık sağkalım süreleri karşılaştırıldığında endometrioid tipin % 92, diğer histolojik tiplerin % 33 olduğu tespit edilmiştir (22). Bununla beraber diğer histolojik tiplerde cerrahi sırasında hastaların % 62’sinde uterus dışı tutulum olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 2.3 Endometriyum kanseri cerrahi sınıflama (FIGO 1989) (21).

Evre 1A G123	Tümör endometriyuma sınırlı
Evre 1B G123	Tümör myometriyumun ½'den azını invaze etmiş
Evre 1C G123	Tümör myometriyumun ½'den fazlasını invaze etmiş
Evre 2A G123	Tümör endoservikal glandüler yapıyı invaze etmiş
Evre 2B G123	Tümör endoservikal stromal yapıyı invaze etmiş
Evre 3A G123	Tümör serozaya ve/veya adnekslere ulaşmış ve/veya periton sitolojisi pozitif
Evre 3B G123	Vajinal metastaz
Evre 3C G123	Pelvik, paraaortik lenf nodu metastazı
Evre 4A G123	Tümör barsak veya mesane mukozasını invaze etmiş
Evre 4B G123	İntra abdominal ve inguinal lenf nodlarını içerecek uzak metastazlar

Histopatoloji-tümörün diferansiyasyon derecesi

Uterin korpus adenokarsinomları aşağıda belirtildiği şekilde histolojik subgruplara ayrılmalıdır

G1 =	%5 altında solid veya morular olmayan solid alanlar içeren tümör
G2 =	%6 -%50 solid veya morular olmayan solid alanlar içeren tümör
G3 =	%50 den fazla solid veya morular olmayan solid alanlar içeren tümör

Patolojik grade ile ilgili notlar

1.	Glandüler yapıyla uyumlu olmayan artmış nükleer atipi grade'i 1 derece artırır
2.	Seröz, şeffaf hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda nükleer yapı öncelikli gelir
3.	Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlar glandüler komponentin nükleer yapısına göre grade'lenir

Tablo 2,4 Endometriyum kanseri FIGO cerrahi sınıflama 2009

EVRE 1*	Tümör uterusu sınırlı
1A*	Myometriyumun yarısından daha azında tümöral invazyon
1B*	Myometriyumun yarısından fazlasında tümöral invazyon
EVRE 2*	Tümör servikal stromayı invaze etmiş fakat uterus dışında değil**
EVRE 3*	Lokal ve/veya rejyonel yayılmış tümör***
3A*	Serozayı ve adneksleri invaze etmiş tümör***
3B*	Vajinal ve/veya parametrial invazyon***
3C*	Pelvik ve/veya paraortik lenf nodu metastazı***
3C1*	Pelvik lenf nodu tutulumu
3C2*	Paraortik lenf nodu tutulumu
EVRE4*	Barsak mukozası, mesana tutulumu, uzak organ tutulumu
4 A*	Barsak serozası, mesane tutulumu
4B*	Uzak organ metastazı, inguinal lenf nodu tutulumu

*Grade 1, 2, 3

**Endoservikal glandüler tutulum evre 1 olarak kabul edilir.

***Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmeden mutlak kayıt edilmelidir.

Skumöz diferansiyasyon gösteren veya bölgesel olarak skumöz hücre grupları içeren adenokarsinomlar prognostik olarak saf adenokarsinomlarla aynı özelliği göstermektedir. Papiler seröz karsinomlar myometriyal invazyon olmasa dahi oldukça kötü prognoz göstermektedir. Özellikle üst abdominal metastazlar yapmaktadırlar. Buna sebep olarak transtubal, vasküler – lenfatik yatak tutulumu ve hastalığın multifokal olması gösterilmektedir.

Seröz karsinomlarda endoservikte %22, fallop tüpünde %5, over yüzeyinde %10 ve peritonda %25 tutulum bulunmaktadır (23). Bunun nedeni olarak östrojen bağımlı, yavaş ilerleyen endometrioid karsinomlardan farklı olarak seröz adenokarsinomların daha çok p53 mutasyonu ile giden ve hızlı ilerleyen tümörler olduğu öne sürülmektedir.

Şeffaf hücreli adenokarsinomlar tüm adenokarsinomların %5’den azını oluşturmaktadır. Bu olgularda 5 yıllık sağkalım %43’ler civarındadır. Saf endometriyumun skumöz hücreli adenokarsinomları oldukça nadirdir evre 1 için bile sağkalım %36 dır (24).

Tablo 2.5 Endometriyum kanseri için prognostik faktörler

FIGO Evresi Dışında Endometriyum Adenokarsinomu ile İlişkili diğer Prognostik Değişkenler
Yaş
Histolojik tip
Histolojik Grade
Nükleer grade
Myometriyal invazyon
Vasküler yatak tutulumu
Tümör büyüklüğü
Periton sitolojisi
Hormon reseptör durumu
DNA ploidi ve diğer biyokimyasal belirteçler
Tedavi protokolü (cerrahi veya radyoterapi)

Histolojik grade myometriyal invazyon ilişkisi

Histolojik grade, myometriyal invazyon ve prognoz arasında kuvvetli ilişki vardır (25). Artmış histolojik grade ve myometriyal invazyon daha fazla pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı, adneksial tutulum, periton tutulumu, kaf rekürrensi ve hematolojik yayılım ile beraberdir. Evre 1, grade 1 tümörde yüzeysel myometriyal invazyon gösterdiğinde pelvik lenf nodu tutulumu %3’den az iken evre 1 grade 3 tümör derin myometriyal invazyon gösterdiğinde pelvik lenf nodu tutulumu %34 civarındadır. Bu rakam paraaortik lenf nodları için %1 ve %23 civarındadır (26).

Tablo 2.6 Histolojik Grade, myometriyal invazyon, lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki (26).

Grade, myometriyal invazyon ve pelvik lenf nodu metastazı arasındaki ilişki			
Myometriyal invazyon derinliği	Histolojik grade		
	G1 (N=80)	G2 (N=288)	G3 (N=153)
Sadece endometriyum	0/44 (%0)	1/31 (%3)	0/11 (%0)
Yüzeyel 1/3 (N=281)	3/96 (%3)	7/131 (%5)	5/54 (%9)
Orta 1/3 (N=115)	0/22 (%0)	6/69 (%9)	1/24 (%4)
Derin 1/3 (N=139)	2/18 (%11)	11/57 (%19)	22/64 (%34)

Vasküler yatak tutulumu

Vasküler yatak tutulumu endometriyum adenokarsinomunun tüm evreleri için hastalık rekürrensi ve sağkalım için bağımsız bir risk faktörüdür. Evre 1 hastalıkta vasküler yatak tutulumu varlığında rekürrens %26,7 iken vasküler yatak tutulumu olmadığı olgularda %9,1 dir (27). Evre 1 tümörde vasküler yatak tutulumu %15 civarındadır. Bu tutulum histolojik grade ve myometriyal invazyon arttığı durumlarda artış gösterir. Ambros ve Kurman yaptıkları multivaryant analizinde evre 1 endometriyum adenokarsinomu için sağkalım süresi etkileyen yegâne faktörlerin DNA ploidi, myometriyal derinlik ve vasküler yatak tutulumu olduğunu tespit etmişlerdir (28).

Periton Sitolojisi

Periton sitoloji grade 3 tümörde, adneks metastazları varlığında, derin myometriyal invazyon olduğunda ve pelvik, paraaortik lenf nodu tutulumu olgularında pozitif olmakla beraber önemi çok belirgin değildir. GOG çalışmasında periton sitolojisi pozitif olan olgularda kansere bağlı ölüm riski yaklaşık üç kat artmaktadır (29). Evre 1 ve 2 tümörde periton sitolojisi pozitifliği genel sağkalımı etkilemediği fakat adneks tutulumu, pelvik paraaortik tutulum, periton tutulumu olan olgularda periton sitolojisi pozitifliği genel sağkalımı %73'den %13'e düşürmektedir (30). Milosevic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada periton sitolojinin daha çok diğer kötü prognostik faktörlerin bir bulgusu olduğunu göstermişlerdir (31). Takeshima ve arkadaşları 534 endometriyum adenokarsinomlu hastada yaptıkları çalışmada diğer prognostik faktörler yokluğunda periton sitolojisinin pozitif olmasının çok anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir (32).

Hormon reseptör varlığı, nükleer grade, tümör çapı, DNA ploidi ve diğer biyolojik belirteçler

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği iyi prognostik göstergedir. Lenf nodu tutulumu olan olgularda dahi reseptör pozitif olan hasta grubunda genel sağkalım reseptör

olmayan gruba göre daha iyi olarak tespit edilmiştir. Progesteron reseptörü pozitifliği östrojen reseptörüne göre genel sağkalım açısından daha iyi bir prognostik faktördür (33)

Nükleer grade tek başına prognostik bir faktördür. Histolojik grade ile karşılaştırıldığında nükleer grade daha belirgin bir prognostik faktör olduğu görülmektedir (34).

Tümör büyüklüğü de evre 1 tümörde tek başına prognostik faktördür. Bu olgularda 2 cm'den küçük kavitede sınırlı tümörde lenf nodu metastazı %4 iken 2 cm'den büyük tümörde %15, tüm kaviteyi dolduran evre 1 tümörde lenf nodu tutulumu %35 dir (35).

Endometriyum kanserli olguların ¼'ünde DNA anöploidisi tespit edilmiştir ve tek başına prognostik değer taşımaktadır. GOG kanserden den ölüm riskinin DNA anöploidisi durumunda 4,1 kat arttığını tespit etmiştir (36).

Tedavi

Evre 1 ve mikroskobik Evre 2 hastalık

Mikroskobik evre 2 hastalık mikroskopik endoservikal glandüler tutulum olgularını kapsar. Mikroskopik evre 2, evre 1 ile aynı şekilde cerrahi yaklaşıma tabi tutulur. Tüm hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingoofektomi, omental biyopsi ve risk grubunda olan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (Tablo 2.7). Adnekslerde mikroskobik metastaz olma ihtimali ve endometriyum adenokarsinomlu hastalar over kanseri için risk taşıdıklarından adneksler mutlaka alınmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu genel sağkalımı hem erken hem de ileri evre hastalarda uzatmaktadır (37)

Adjuvan tedavi

Adjuvan radyoterapi; kaf brakiterapisi, eksternal pelvik radyoterapi, genişletilmiş alan radyoterapisi, tüm batin radyoterapisi veya intraperitoneal radyoaktif fosfor uygulaması şeklinde olabilir. Evre 1a grade 1-2 tümörler sadece takip edilebilir ve prognoz oldukça iyidir. Bu hastaların adjuvan tedaviye ihtiyacı yoktur (38).

Lenf nodu negatif olan yüksek riskli evre 1 hastalara vajen kaf brakiterapisi önerilmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda eksternal pelvik radyoterapi adjuvan olarak verilmelidir. Paraaortik, eksternal iliyak, makroskopik pelvik veya birçok pelvik lenf nodu tutulumu olan olgularda genişletilmiş alan radyoterapisi önerilmektedir. Omentumda, adnekslerde, periton metastazı olan, papiller seröz veya şeffaf hücreli olup batin yıkama sıvısı pozitif olan olgularda tüm batin radyoterapisi önerilmektedir (39).

Evre 2

Evre 2 endometriyum kanseri ile 1b serviks adenokarsinomunu net bir şekilde ayırlanamamaktadır. Uterusu büyük, şişman ve ileri yaştaki hastalar daha çok endometriyum

kanseri lehine iken, genç, büyük serviksi olan ve uterus korpusu normal olan hastalar serviks kanseri lehine değerlendirilebilir (40).

Araştırma, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) datası değerlendirildiği herhangi bir adjuvan tedavi vermeden radikal histerektomi ile basit histerektomi karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalım radikal histerektomi grubunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir (41). Bununla beraber adjuvan radyoterapi verilen hastaların sağkalımının verilmeyen grupla arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Günümüzde önerilen, klinik evre 2 olarak bilinen olgularda tip 2 radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omental biyopsidir. Bununla beraber lenf nodu tutulumu olmayan olgularda adjuvan radyoterapiye gereksinim yoktur.

Evre 3

Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omental biyopsi ve makroskopik tümörün çıkarılmasını içerir. Post operatif olarak tüm batın radyoterapisi abdominal rekürrensi oldukça azaltır. Ek olarak verilen sistemik tedavinin etkinliğini gösterir kanıt mevcut değildir (40).

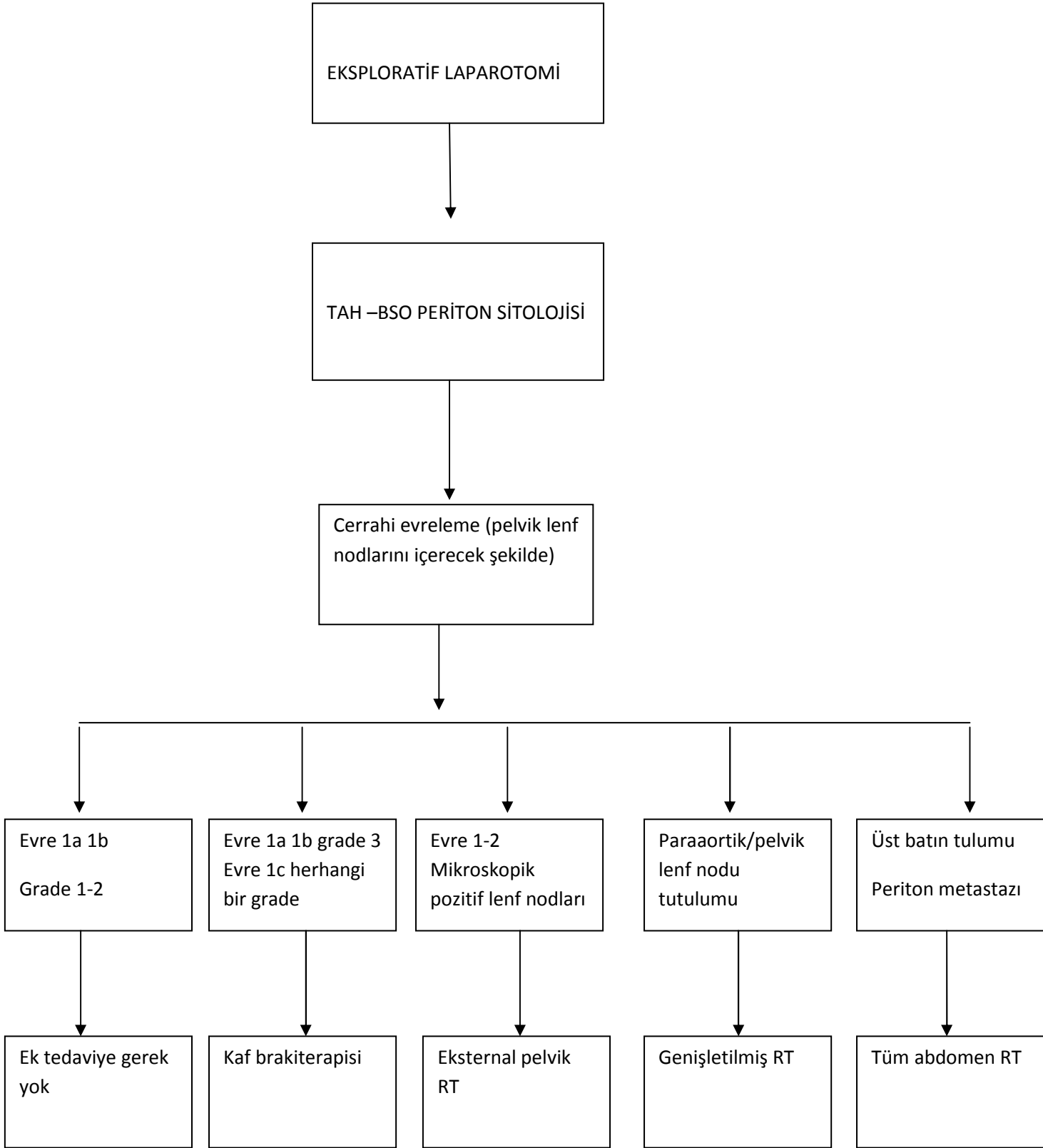
Evre 4

Evre 4 endometriyum kanseri nadir görülmekle beraber genelde geç başvuran hastalarda görülür. Lenf nodu diseksiyonunda içerecek genel bir evreleme cerrahisi önerilmekle beraber sitoredüktif cerrahinin yerini net gösterir bir kanıt mevcut değildir. Fakat sitoredüktif cerrahinin sağkalım süresini uzattığını gösteren yayınlar mevcuttur (40). En sık pulmoner metastazlar şeklinde görülmektedir. İyi diferansiye tümörler oldukları için hormonal tedaviyle başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Tedavide temel amaç lokal kontrol ve palyatif tedavidir.

Genç hastalarda görülen endometriyum adenokarsinomu

Endometriyum adenokarsinomu 30 yaş altı genç hastalarda da görülmektedir. Bunlar genelde polikistik over sendromlu ve iyi diferansiye tümöre sahip hastalardır. Fertilite arzusu bulunan olgularda progesteron tedavisi denenebilir. Tedavi 2 aylık süreyle medroksiprogesteron asetat 200 mg -500 mg veya megestrol asetat 160 mg - 320 mg'lık dozlar şeklinde uygulanabilir. Uygun seçilen hastalarda tedavi başarısı %90 civarındadır (42). Dikkat edilmesi gereken husus otuz yaş altı hastalarda %30'a varan oranlarda overyan tutulum izlenmekte olup medikal tedavi denenecek olgularda overlerin çok iyi değerlendirilmesi gerektiğidir. Medikal tedavi sonrası rekürren hastalık riski %45 olduğu için aile tamamlandıktan sonra histerektomi önerilmektedir (24).

Şekil 2.1 Endometriyum kanseri için uygulanan tedavi şeması (40).



TABLO 2.7 Endometriyum kanserinde lenf nodu tutulumu açısından yüksek riskli hastalar

Evre 1 ve mikroskobik evre 2 endometriyum kanserinde tam cerrahi evreleme yapılması gereken durumlar
1. Grade 3 histoloji
2. Grade 2, 2 cm'den büyük tümör
3. Şeffaf hücreli veya seröz papiller tip histoloji
4. %50'den fazla myometriyal invazyon varlığı
5. Servikal tutulum olan olgular

Reküren Hastalık

Tüm evreler göz önüne alındığında endometriyum kanseri %24 rekürens göstermektedir. Bu reküren hastalıkların %50'si mahallî, %29'u uzak metastaz, %21'de hem mahallî hem de uzak metastaz şeklindedir (28). İzole vajen kaf rekürensi olan durumlarda eğer daha önce radyoterapi aldıysa önerilen cerrahi eksplorasyon ve takiben gerekli durumda pelvik ekzenterasyondur. Daha önce herhangi bir tedavi almadıysa eksternal pelvik radyoterapi ve brakiterapi önerilebilir. Eğer kitle 4 cm'den büyük ise öncelikli olarak cerrahi uygulanır, takiben radyoterapi verilir (44).

Sitotoksik tedavi

Sitotoksik tedavi endometriyum kanserinde genel olarak palyatif amaçlı kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajanlar başta doksorubusin, sisplatin, taksanlar olmak üzere siklofosamid, 5-FU'dur (45). Son olarak GOG ileri evre endometriyum kanserinde tüm batın radyoterapisi ve doksorubisin ile sisplatini karşılaştırmış sonuç olarak progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım kemoterapi gurubunda daha iyi olmakla beraber reküren hastalık %55 civarlarındadır (46). Uterin seröz karsinomu histolojik olarak overinki ile benzerlik gösterdiğinden platin bazlı kemoterapi rejimleri önerilmektedir.

2.2 Leptin Genel Özellikler

Leptinin kökeni Yunanca leptos (ince) kelimesinden gelmektedir. Varlığı ilk olarak 1954 yılında fareler üzerinde yapılan deneylerle gösterilmiş olmasına rağmen, genetik lokusu olan ob/ob geni ve bu genin ürünü olan leptinin gösterilmesi 1994 yılında J. Friedman ve arkadaşları tarafından başarılmıştır (47). İlk olarak vücudun enerji metabolizması üzerine olan etkisi bulunmasına rağmen daha sonra değişik organ ve dokuda reseptörleri gösterilmiş ve etkileri ortaya konulmuştur.

Leptin 16 kd ağırlığında 167 aminoasitten oluşan kanda çeşitli taşıyıcı proteinlere bağlı taşınan bir adipokindir. Adipokinler moleküler yapıları ve hücrede etki ettikleri reseptör özellikleri bakımından sitokinlere benzemelerine rağmen fizyolojik etki bakımından daha çok hormonlara benzer özellik göstermektedirler (6). Plazma leptin değeri 5–15 ng/ml arasında değişme göstermekte ve obez bireylerde yağ dokusu kitlesine bağlı daha yüksek çıkmaktadır (48).

Leptin primer olarak yağ dokusundan olmak üzere plasenta, meme, testis, overler, endometriyum, mide ve hipotalamustan salgılanmaktadır. Leptinin molekül yapısı sınıf 1 sitokin ailesinden IL–6, IL–11, IL–12 ve G-CSF’ ye benzerlik göstermektedir ve birbirine paralel 4 α -heliks yapısından oluşmaktadır. İnsanda leptinin sentezinden sorumlu gen *lepr* genidir ve lokalizasyonu insan genomunun 7q13.3 bölgesidir. Primer olarak hipotalamustaki ventromediyal nükleustaki reseptörleri vasıtası ile vücudun enerji, yağ dengesi ve iştahını ayarlamakla beraber seks hormonlarının, tiroide hormonlarının, büyüme hormonlarının sentezi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bununla beraber kan basıncı, üreme sistemi, hematopoetik sistem, kemik gelişimi ve kalp damar sistemi üzerine de etkileri bilinmektedir. Yapısal olarak sitokinlere benzer özellik göstermesi aynı zamanda immünolojik fonksiyonlarında olduğunu göstermektedir. Leptin salgılanması diğer birçok hormon gibi pulsatil özellik göstermektedir. Pulsatil özelliği LH ve östrojen ile senkronizasyon göstermektedir. Östrojen leptin salgılanmasını artırırken androjenler azaltmaktadır (49). Leptin reseptörünün uzun formu daha çok hipotalamik arkuat nükleusta, ventromediyal, dorsomediyal nükleusta bulunurken, kısa formu overler, prostat ve testis gibi periferik dokularda bulunmaktadır.

Serum leptin seviyesi vücut yağ dokusu ile korelasyon göstermektedir. Bu nedenle obez bireylerde hiperleptinemi ve buna bağlı olarakta santral leptin rezistansı izlenmektedir (49, 50).

Hipotalamik pitüiter aksın çoğu bölgesinde bulunan leptin reseptörleri leptinin üreme fizyolojisi ile yakından ilgili olduğunu göstermektedir.

Konjenital leptin eksikliği olan bireylerde hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik hipotiroidi, büyüme hormonu anormallikleri ve hücrel immünitede problemler izlenmektedir (51, 52).

Leptin seviyesinde kronik açlığa bağlı olarak izlenen %80 azalma santral etkisi vasıtası ile gonadotropin, TSH, IGF–1 ve tiroid hormon seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (53).

2.3 Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri sınıf 1 olarak kabul edilen sitokin reseptör ailesindendir. Bu grup içerisinde interlökin 2, interlökin 6, granülosit uyarıcı faktör gibi sitokinler girmektedir. Molekül yapısı olarak bu reseptör IL-6 reseptörüne oldukça benzemektedir. Yapısal olarak 4 katlantı tip 3 fibronektin içeren kısım, 2 kısım sitokin bağlayan bölge ve 4 saklı sistidin içeren kısımdan oluşur.

Bilinen altı çeşit leptin reseptörü vardır (54). Bu reseptörler tek bir *lepr* geninin değişik şekilde transkripsiyonu ile oluşurlar. Bu reseptörlerin ekstrasellüler kısımları aynı olmasına rağmen intraselüler kısımları farklılık göstermektedir. Bir çeşit salgılanan (OB-Re), dört kısa form (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd, OB-Rf) ve bir adet uzun form (OB-Rb) vardır. Tüm reseptörlerin özellikleri farklılık göstermektedir. Kısa tip leptin reseptörü (OB-Ra) leptinin kan beyin bariyerinden taşınmasından sorumludur (55). Salgılanan form (OB-Re) hücre duvarına bağlı olan reseptörün parçalanması ile oluşur ve leptine bağlı olarak kanda dolaşır ve kanda leptinin taşınmasında sorumlu olduğu düşünülmektedir (56).

Temel sinyal iletiminden sorumlu olan reseptör alt tipi uzun formdur (57). Bununla beraber hücre içi iletim sistemi göz önüne alındığında kısa tip leptin reseptörü jak-2 kinazı bağlamasına rağmen tam bir sinyal iletimi yapıp yapmadığı bilinmemektedir. Tüm reseptörlerin hücre dışı kısmı aynı özelliği gösterir. Hücre içi kısımlarında kısa formu 34 amino asitten oluşur ve varyasyonlar gösterir. Uzun formu (OB-Rb) 303 amino asitten oluşur ve sinyal iletiminden sorumludur. Uzun formun vücutta kısa formdan fazla olarak bulunduğu tek yer santral sinir sisteminde ventromediyal, paraventriküler ve dorsomediyal talamik nükleuslardır. Bununla beraber T hücrelerinde, monositlerde, makrofajlarda, dentritik hücrelerde ve birçok immünolojik kökenli hücrede leptin reseptörü bulunmaktadır. Aynı zamanda endometriyumda, over stromal hücrelerde, plasentada uzun tip leptin reseptörü bulunmaktadır. Kısa formun koroid pleksusta fazla olması santral sinir sistemine taşınmasında sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Kısa formu leptinin transportu, leptinin hücre içine alınması ve parçalanmasındanda sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.

Leptinin uzun formu OBR 1 sınıf 1 sitokin reseptör ailesindendir. Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra stat proteinleri fosforillenerek aktive olur daha sonra çekirdeğe transloke olarak gen transkripsiyonunu sağlar (58). Farelerde db geni bu reseptörü kodlar ve db genindeki mutasyon uzun formun kısa forma dönüşmesine neden olur. Bu mutasyona sahip olan fareler leptine cevap vermedikleri için obez olurlar.

Leptin etkisini reseptörü üzerinde bulunan dört farklı bölge vasıtası ile gösterir. Bunlardan ilki JAK-2 bölgesi denilen ve reseptör uyarıldıktan sonra bir tirozin kinaz olan JAK-2'yi bağlayan bölgedir. Leptin reseptöre bağlandığında bu bölge üzerinde bulunan ve box1 denilen 31-36 nolu aminoasit zincirlerinin arasında kalan alan aktif hale geçer ve JAK 2'yi bağlar. Bu bağlanma sonucu JAK 2 aktive olur ve hücrede sinyal iletiminden sorumlu diğer molekülleri fosforilleyerek aktif hale getirir.

Reseptör üzerinde bulunan üçüncü bölge 985. aminoasit dizisindeki tirozin rezidüsündeki alandır. Bu tirozin rezidüsü jak-2 tarafından fosforillendiğinde sh-2 (signaling proteins containing src homology 2) adı verilen ve sinyal iletiminden sorumlu

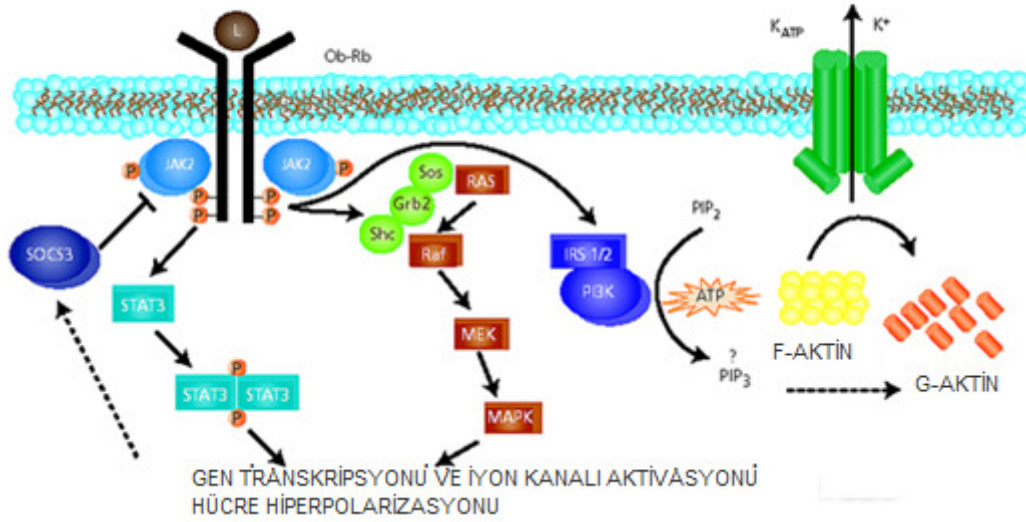
bir fosfataz olan proteini kendisine bağlar. Bu bağlanma sonrası sh-2 fosforillenerek aktive hale geçer ve grb-2'yi (growth factor binding receptor) bağlar. Bu bağlanma sonucu oluşan shp-2 grb-2 kompleksi bir hücre içi iletim proteini olan ve kinaz sistemi olan ERK 1/2 (extracellular signal regulated protein kinase), MAPK (mitogen activated protein kinase), p38, p42/44 yollarını aktive eder (Şekil 2.2). ERK sistemi retinoblastomu fosforilleyerek retinoblastomu inaktif hale getirir. Retinoblastomun inaktif olması hücre çoğalmasının kontrol basamaklarında bozulmaya neden olur. ERK 1-2 sistemi aktive olduğu zaman protoonkogenlerden *c-fos*, *c-jun*, *egr-1* i aktive eder (Şekil 2.2).

Reseptör fonksiyonundan sorumlu dördüncü bölge reseptör üzerindeki 1138. aminoasit bölgesidir. Jak- 2 reseptör üzerinde bulunan 1138. aminoasit dizisindeki tirozini fosforillediği zaman bu bölgeye stat-3 enzimi tutunur. Stat-3 enzimi de jak-2 tarafından fosforillenerek aktif hale gelir (Şekil 2-3). STAT-3 sistemi hücre büyümesinin önemli mediyatörlerindendir. Embriyolojik gelişim sırasında çoğalma ve farklılaşma görevleri yapmaktadır. STAT-3 aynı zamanda *c-myc*, *cyclin-d1*, *p21waf1*, *Bcl-2* gibi poliferasiyon ve büyümeden sorumlu genlerini aktive etmektedir (2). STAT-3 sistemi SOCS-3 (transcription of cytokine signalling-3) aktive ederek PMOC sentezini artırır, AgRP sentezini azaltır. Bunlardan POMC iştah azaltıcı, AgRP ise iştah arttırıcı etki göstermektedir. STAT-3 sistemi leptinin iştah düzenleyici etkilerinden sorumludur. STAT-3 iletim sistemindeki bozukluklar obez bireylere neden olmaktadır. STAT-3 çekirdeğe geçerek SOCS-3 sistemini aktive eder. SOCS-3 leptin reseptörünün feedback inhibitörüdür. Bu inhibisyonu jak-2 enzimi bloke ederek yapar. POMC iştahı azaltır, AgRP iştah arttırıcı bir peptittir ve SOCS-3 sisteminin uyarılması AgRP sentezini azaltır ve POMC sentezini artırır bu şekilde iştah azaltılmış olur. Fakat uzun süreli leptin yüksekliklerinde SOCS-3 sistemi feed-back inhibisyonla leptinin santral iştah düzenleyici etkisi bloke eder ve santral leptin rezistansına neden olur. Bununla beraber stat-3 sisteminin aktivasyonu *c-fos*, *c-run*, *egr-1*, *ap-1* gibi birçok gen lokusunu aktive etmektedir. Bu genler normal hücre fonksiyonlarında, immün sistem aktivasyonu ve kanser hücrelerinin gelişimine kadar birçok etki göstermektedir.

Reseptör üzerindeki diğer bir bölgede bulunan tirozin rezidüsünün fosforillenmesi IRS (Insulin receptor substrate) aktive eder IRS de PI3-K aktive eder. Aktive o olan PI3-K PIP2'yi PIP3'e dönüştürür. Bu işlem sonrasında hücre içinde K kanalları aktive olur ve hücre hiperpolarize olarak uyarılması azalır (Şekil 2.3). Bu sistem daha çok santral sinir sisteminde iştah arttırıcı peptitler olan NPY ve AgRP'yi salgılayan nöronları etkileyerek bu nöronlardan iştah arttırıcı peptitlerin salgılanmasını azaltır.

PI3K (Fosfotidil inositol 3 fosfo kinaz) enziminin uyarılması aynı zamanda hücre migrasyonundan ve invazyonundan sorumlu sistemler olan Rac/Rho-A sistemlerini aktive eder (Şekil 2.2). PI3K (Fosfotidil inositol 3 fosfo kinaz) aynı zamanda büyümeyi arttıran ve apoptozisi engelleyen sistemlerden olan Akt sistemini aktive eder.

Şekil 2.3 Leptin sinyal iletimi



2.4 Leptin salgılanması ve regülasyonu

Leptinin esas olarak salgılandığı bölge yağ dokusudur. Temel olarak salgılanmasındaki ana kontrol mekanizması enerji dengesi ve enerji ihtiyacının durumudur. Leptin sentezi ve salgılanması üç aşamalıdır. İlk olarak transkripsiyonel olarak DNA'dan mRNA sentez aşaması, daha sonra RNA'dan leptin sentezi, son olarak sentezlenen leptinin salgılanma aşamasıdır. Değişik metabolik durumlar ve hormonlar bu üç aşamada leptin sentezini etkiler (61).

Uzun dönemdeki beslenme durumu leptin sentezini transkripsiyonel düzeyde uyarır. Yapılan çalışmalarda leptini mRNA sentez düzeyinde etkileyen en önemli etkenin uzun süreli beslenme durumu olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli beslenme ile ilgili hormonlar olan insülin ve glukokortikoidler leptin mRNA sentezini artırırken, açlıkla ilişkili hormonlar ve katekolaminler azaltır. Beslenmeye bağlı leptinin sentezini uzun dönemde arttıran etkenin artmış yağ dokusundan kaynaklı kitle etkisindenmi yoksa değişen hormonal dengedenmi kaynaklandığı kesin değildir.

İnsülin leptin sentezini genel olarak mRNA'dan protein sentezi aşamasında artırır ve bu da genelde kısa dönemde etkilidir. Beta adrenerjik uyarı uzun dönemde sentezi azaltır. Glukokortikoidler hem kısa süreli hemde mRNA sentezini artırarak uzun dönemde leptin sentezini artırır. TNF α kısa dönemde akut olarak leptin sentezi arttırmasına rağmen uzun dönemde azaltır. Adipositleri inerve eden sinir uçlarından salgılanan nöropeptin y (NPY) leptin sentezini azaltır. Bütün bu hormonların transkripsiyonel düzeyde mRNA sentezini nasıl etkilediği hakkında çok fazla şey bilinmemesine rağmen çeşitli regülâtör proteinlerin bu sistemde görev aldığı bilinmektedir. Bunlardan en iyi bilinen ve leptin sentez geninin promotor bölgesini aktive eden C/EBP α dır. Bununla beraber PPAR- δ leptin promotor bölgesinin aktivitesini azaltır.

İnsülin mRNA sentezini etkilemeden translasyonel olarak leptin sentezini artırır (Şekil 2.4). Tokluk durumunda ribozomlara entegre olan leptin mRNA miktarında belirgin artış izlenmektedir. Kanda değişen glikoz, aminoasit ve lipid düzeyleri leptin sentezini etkiler. Kanda dallı zincirli aminoasitlerin seviyesindeki artış leptin sentezini artırır. Özellikle lösin ve norlösin leptin seviyesini yemek sonrası belirgin artırır. Kanda artan glikozda leptin seviyesinde artışa neden olur. Glikozun diğer metabolitleri hekzoslar ve laktat leptin seviyesinde artışa neden olur. Serbest yağ asitleri leptin sentezi üzerinde hem uzun dönemde hem de kısa dönemde etki gösterirler. Serbest yağ asitleri kısa dönemde insülin ile uyarılmış leptin sentezini azaltırlar. Uzun dönemde serbest yağ asitleri leptin mRNA sentezini azaltır (63).

Yemek sonrasında insülin ve diğer hormonal uyarılar leptin mRNA'sından ribozomlarda leptin sentezini artırır (Şekil 2.4). İnsülin leptin sentezine etkisini inositol 3 fosfotidil kinaz enzimi vasıtası ile hücre içi bir iletim yolağı olan mTOR (mamalian target of rapamycin) aktivitesini etkileyerek sağlar. mTOR sisteminin mTORC 1 ve mTORC 2 olmak üzere iki farklı kısmı vardır. İnsülin mTORC 1 üzerinden etki eder. mTORC1 sistemi leptinin ribozomal sentezini 4E-bağlayıcı proteinden (4E-BP1) elf-4E (ökaryotik protein sentezini başlatıcı faktör-4)'yi serbestleştirerek sağlar. Elf-4E ise ribozomlardan leptin sentezini artırır. Amino asitler özellikle lösin mTORC 1 sistemi üzerinden etki eder. Açlık durumunda insulin azalır ve katekolaminler artar ve sonuç olarak hücre içi cAMP artar ve AMP bağımlı protein kinaz (AMPK) aktive olur. AMPK mTORC1 sistemini inhibe eder (Şekil 2.4) (64).

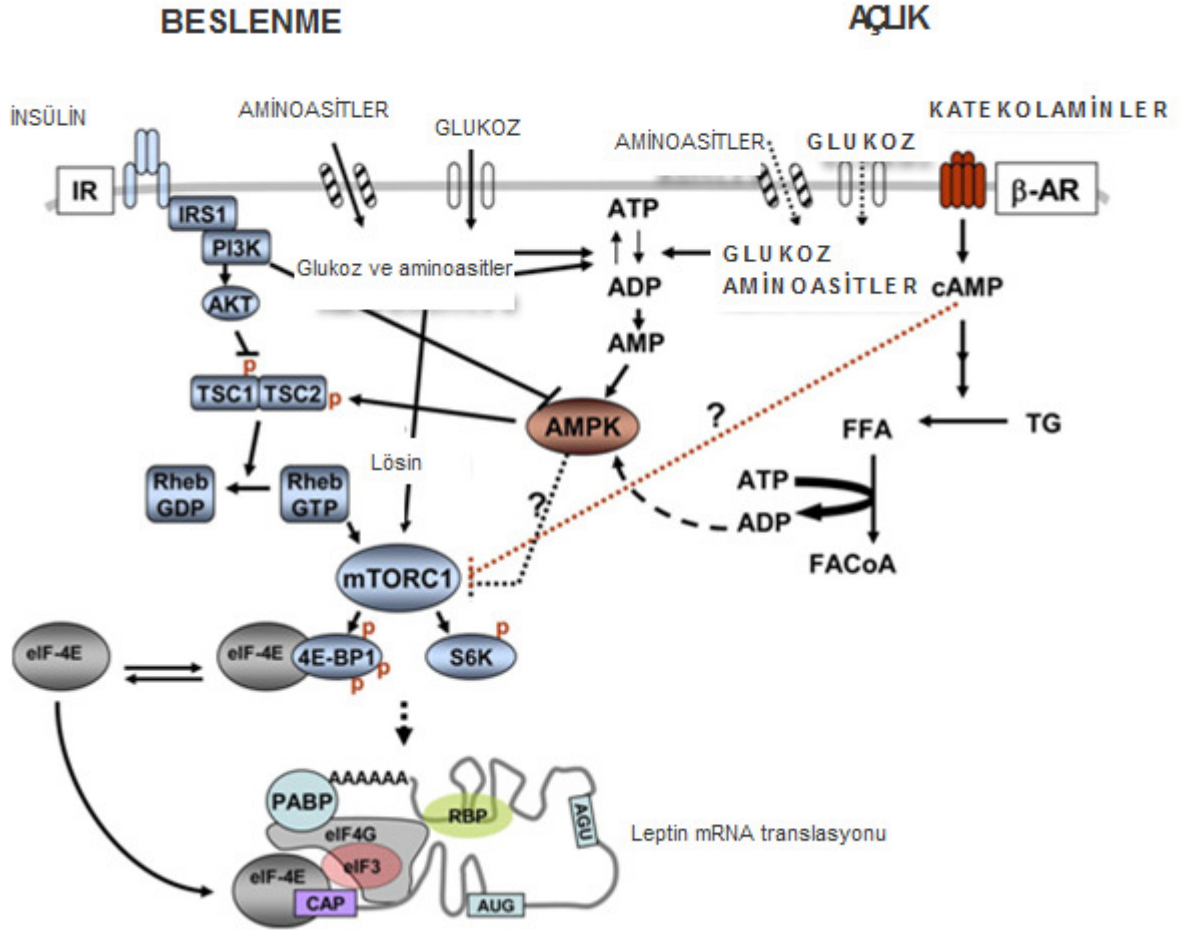
Leptinin salgılanmasının son aşaması posttranslasyonel modifikasyon ve salgılanma işlemidir. Bu kısımda hormonal ve beslenme durumu ile kontrol edilir. Hücre içi veziküllerde depo edilen leptin miktarı bireyin beslenme durumu ile yakından kontrol edilmektedir. Obez ve yaşlı hastalarda depo edilen hücre içi leptin miktarı fazladır. İnsülin depo veziküllerde bulunan leptinin salgılanmasını artırırken katekolaminler azaltır (65).

Sonuç olarak uzun dönemli açlık veya tokluk durumu leptini transkripsiyonel olarak mRNA sentez aşamasında etkiler. Yemeklerden sonra ve kısa süreli açlık durumunda leptin sentezi translasyonel veya posttranslasyonel olarak kontrol edilmektedir.

Leptin miktarını kontrol eden diğer bir fizyolojik durumda sentezlenen leptinin yıkımıdır. Yapılan invitro çalışmalarda sentezlenen leptinin sadece %50'si salgılanabilmektedir. Diğer kısımları hücre içi yıkıma girmektedir. İnsülin sentezlenen leptinin yıkımını engellemektedir. Leptin hücre içerisinde lizozomal ve proteozomal yollar vasıtası ile yıkılmaktadır (64).

Kronik beslenme durumu değişiklikleri ile serum leptin miktarı mRNA seviyesinde transkripsiyonel ve translasyonel olarak kontrol edilmektedir. Yemek sonrasında ise artan metabolitler ve değişen hormonal denge leptin salgılanmasını translasyonel, depo aşamasında, veziküllerden salgılanmasında veya hücre içi yıkım kısımlarında kontrol etmektedir(64).

Şekil 2.4 Leptin sentezinin kontrolü



2.5 Leptinin sistemik etkileri

Santral sinir sistemi

Leptin vücudun sahip olduğu enerji deposu ve beslenme durumuna göre yağ dokusu kitlesi ile orantılı olarak salgılanıp ihtiyaca göre iştahı artırıp veya azaltıp enerji tüketimini düzenleyerek vücudun kitle kontrolünü sağlar (66). Leptin temel olarak beslenme dengesini santral sinir sistemindeki arkuat nükleusta bulunan nöronları etkileyerek sağlar. Arkuat nükleusta temel olarak iki çeşit nöron grubu bulunmaktadır. Bunlardan ilk grup oroksigenik (iştah arttırıcı) grup olan Nöropeptit Y (NRY) ve Agouti related peptit (AgRP)'dir. İkinci grup ise daha çok iştah azaltıcı olan proopiomelanocortin (POMC)'dir (67). Burada bulunan nöronlardaki reseptörleri vasıtası ile POMC salgılayan nöronların uyarılmasını kolaylaştırırken nöropeptit y ve AgRP salgılayan nöronların uyarılmasını

zorlaştırır. POMC iştah azaltan ve enerji tüketimini steroid hormonları ile arttıran bir hormondur. Leptin talamustaki arkuat nükleusta bulunan nöropeptit-y ve AgRP salgılayan nöronları hiperpolarize ederek uyarılmasını zorlaştırır. Bu hormonlar iştah arttıran hormonlardır. Leptin bu hormonların salgılanmasını azaltarak iştahı azaltmış olur.

Leptin temel olarak etkilerini santral sinir sisteminde arkuat nükleustan yapmasına rağmen hipotalamus içinde ve dışında başka bölgelerde de etkilidir (68). Leptin beyin sapındaki solitar traktı etkileyerek iştah dengesini düzenlemektedir (69). Leptin santral sinir sisteminden sempatik deşarjı arttırarak yağ dokusunda serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır (70). Leptin santral sinir sisteminde hipotalamustan gonadotropinlerin, TRH, büyüme hormonu ve ACTH salgılanmasını düzenler. TRH ve GnRH salgılanmasını arttırır (71).

Leptin santral sinir sisteminde beslenme ile ilgili bölgeler dışında da kortikal ve hipokampal bölgelerde değişik fonksiyonlar yapmaktadır. Bu bölgelerde nöronal sinaptik iletilerde, nöronlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Bunların sonuçları olarak öğrenme, hafıza, algılama ve bilinç durumu üzerine etkilerde bulunmaktadır (68).

Leptine bağlı santral rezistansla oluşan obeziteden iki faktör sorumlu tutulmaktadır. İlk olarak yüksek leptin seviyeleri leptin reseptörünün potent bir inhibitörü olan SOCS-3 artırmakta, SOCS-3'de leptin reseptörünü inhibe etmektedir. Bu sistem daha çok iştah merkezi olan arkuat nükleusta oluşurken diğer beyin bölgelerinde oluşmamaktadır. Diğer neden ise leptinin santral sinir sistemine taşınamamasıdır.

Leptin santral sinir sisteminde amiloid depolanmasını azaltarak Alzheimer hastalığına karşı koruyucudur. Aynı zamanda kognitif özelliklerin korunmasında da etkilidir. İleri yaşlı bireylerde plazma leptin seviyesi ile kognitif durum arasında yakın ilişki vardır (72).

Kardiyovasküler sistem

Leptin santral sinir sisteminde ventromediyal bölgesini aktive ederek sempatik deşarjı arttırır. Plazma epinefrin ve norepinefrin değerlerinde artışa neden olur. Obeziteye bağlı olarak bulunan yüksek dozlardaki leptin iştah üzerine etkisini kaybederken sempatik sinir sistemi üzerine olan uyarıcı etkisi devam eder ve arteriyel tansiyonda yükselme ve renal sempatik aktivitede artışa neden olur (73). Tansiyon yükselmesi dışında sempatik deşarjın artması kardiyomiyositlerde büyüme ve sol ventriküler hipertrofiye neden olur (74). Bununla beraber leptin periferik olarak endotel hücrelerinden endotelin-1, MCP-1 (Monocyt chemoattractant protein-1) salgılanmasını arttırır. Bu etkiler endotelde poliferasyona ve ilerideki dönemlerde kalsifikasyona ve ateroskleroza neden olur (75). Leptin kardiyak myositlerden NO salgılanmasını arttırır hem kontraksiyon disfonksiyonuna hemde myositlerde hipertrofiye neden olur (76). Leptin serbest oksijen radikallerinin salınımını ve TNF- α ve IL-6 salınımını arttırır bu ajanlar zaman içerisinde hipertansiyona ve ateroskleroza neden olmaktadır. Perivasküler yağ dokusundan salgılanan leptin koroner damarlar üzerine olumsuz etkiler oluşturmaktadır ve

ateroskleroz riskini arttırmaktadır. Leptin eksikliği veya fazlalığı kardiyomiyositlerde apoptozise neden olmakta ve uzun dönemde kalp yetmezliği için risk oluşturmaktadır.

Gastrointestinal sistem

Leptin yağlı karaciğer oluşumunu engeller. Leptin karaciğer hücrelerinden ve makrofajlardan enfeksiyon ajanlarına karşı verilen immün cevabı artırarak hepatitlere karşı koruyucu olmaktadır. Bununla beraber anjiyogenezi arttırdığı için hepatoselüler kanserin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir.

Üreme sistemi

Leptin eksikliği olan insanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda bu bireylerin aynı zamanda infertil olduğu tespit edilmiştir (77). Bu infertilitenin hipogonadotropik hipogonadizm şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Yine bu bireylerde pubertal gelişim olmamakta ve LH, FSH pulsatilesi tamamen kaybolmaktadır (78). Bu hastalarda leptinin yerine konması gonadal fonksiyonların geri dönüşü ile beraber olduğu tespit edilmiştir. Obez bireylerdeki yüksek leptin seviyesi yine santral nedenlerle bozulmuş gonadal fonksiyonlarla beraberdir. GnRH salgılayan nöronlarda ve hipotalamusta GnRH salgılayan nöronları kontrol eden merkezlerde bulunan nöronlarda da leptin reseptörleri bulunmaktadır. Bütün bu veriler ışığında leptin vücudun sahip olduğu enerji durumuna göre üreme fonksiyonlarını kontrol ettiği düşünülmektedir.

Ovaryan follikül hücreleri ve testiküler leydig hücreleri leptin reseptörleri içermektedir (78). Granuloza hücreleri ve kumulus hücreleri de leptin reseptörleri içermektedir. Leptin gonadal hücrelerde IGF-1, insulin, glukokortikoid ile uyarılmış steroid sentezini engellemektedir. Bununla beraber yüksek dozlarda santral etki ile gonadların uyarılmasını engelleyerek steroidogenezi engellemektedir. Leptin hem yüksek hemde düşük seviyelerde gonadal steroid sentezini engellemektedir.

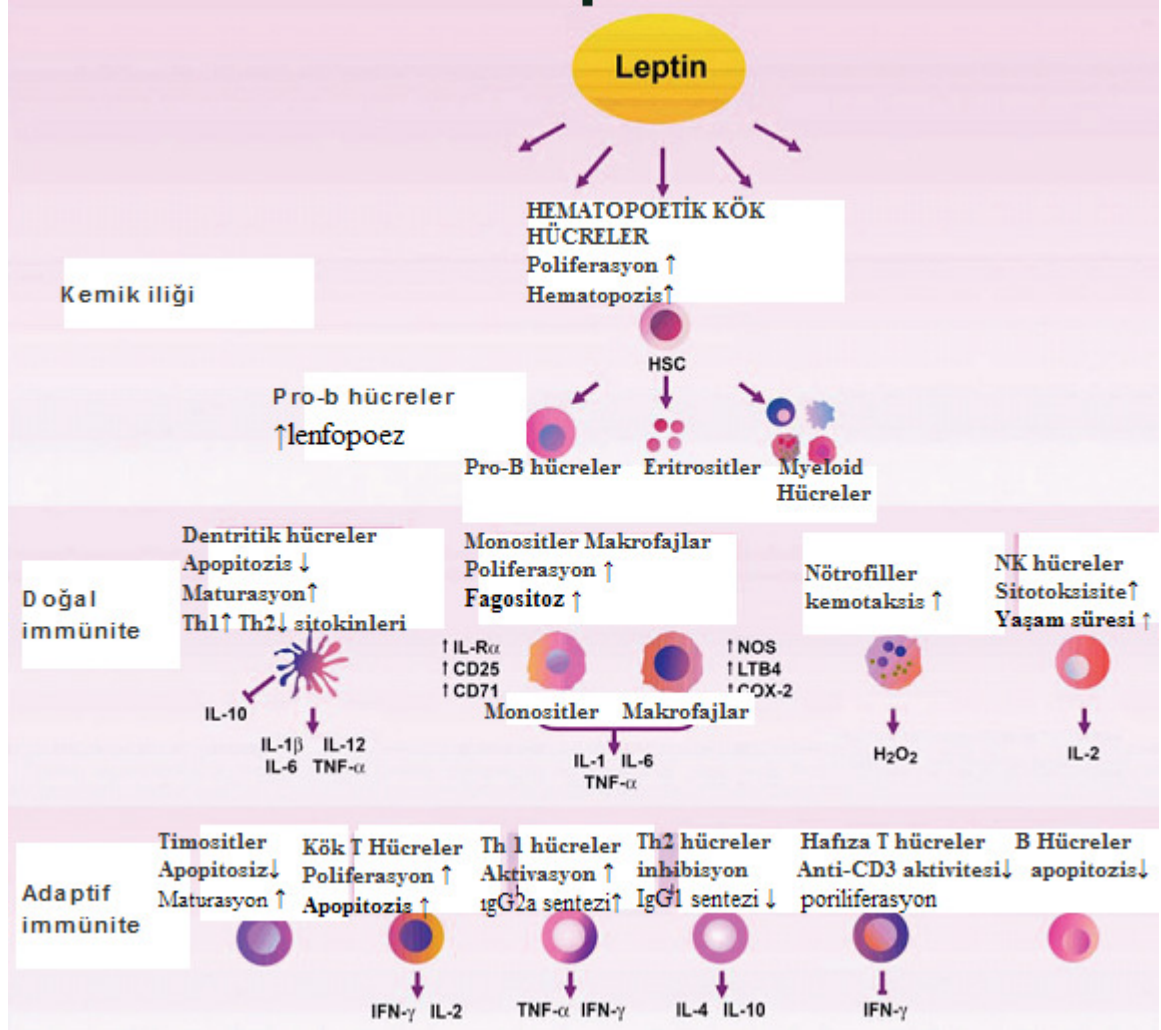
Leptin puberteye girişte de rol oynamaktadır. Pubertenin başlangıcı için vücudun kritik bir yağ deposuna ulaşması gerekmektedir. Vücudun yağ kitlesi artarken leptin miktarıda artmaktadır. Yapılan çalışmalarda puberte öncesi leptin miktarında belirgin artış tespit edilmiştir (79). Leptinin pubertal LH ve FSH salgısını kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (80). Leptin menarşın başlamasında etkilidir (81).

Hematopoetik ve immünolojik sistemler

Leptinin biyokimyasal yapısının sitokin ailesi ile benzer özellik göstermesi immünolojik özelliklerinin araştırılmasına neden olmuştur. Leptin hematopoezisi ve lenfopoezisi indüklemektedir (Şekil 2.5) (82). Leptin monositleri, makrofajları ve dentritik hücreler üzerine poliferatif etki göstermekte ve bu hücrelerden TH1 tip sitokin salgılanmasına neden olmaktadır. Leptin dentritik hücrelerin poliferasyonunda ve maturasyonunda görev almaktadır (83). Leptin aynı zamanda nötrofilleri ve natural killer hücreleri aktive etmektedir. Leptin TH -1 hücrelerinde IFN δ ve IL2 salınımını artırır ve

hümmoral (salgısal) immünniteyi indüklemektedir. Leptinin başta tip 1 diyabet olmak üzere romatoid artrit, inflamatuvar kolit, multiple skleroz gibi T hücre kökenli otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (84).

Şekil 2.5 Leptinin hematopoetik ve immünnolojik etkileri



Leptinin kronik malnütrisyon durumunda azalması bu tablolarla izlenen immün bozuklukları nispeten açıklamaktadır.

Leptin reseptöründe bulunan stat-3 ileti proteinin aktivasyonu makrofajların aktivasyonunu sağlamakta, lenfositlerin ve mononükleer hücrelerin yaşam süresini uzatmaktadır.

Hematopoetik kök hücrelerin ve progenitör B hücrelerin üzerinde leptin reseptörü bulunmaktadır. Kök hücrenin leptin tarafından uyarılması lenfoid, eritroid, myeloid serinin çoğalmasına neden olmaktadır (Şekil 2.5) (82). Leptinin bu çoğalmayı kök hücreye ve mikro çevrede yaptığı değişikliğe bağlı olarak oluşturduğu ileri sürülmektedir (82). Leptin

doğal immünite fonksiyonu üzerinede etkilidir. Makrofajları aktive etmekte, monositlerin kemotaksisini sağlamakta, nötrofillerden hidrojen radikllerinin salgılanmasını arttırmaktadır. Leptin IL-12, TNF- α salgılanmasını arttırarak Th1 hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak kazanılmış immünitenin sağlanmasında yardımcı olur. Leptin T ve B lenfositlerin yaşam süresini bu hücrelerdeki apoptozisini engelleyerek uzatmaktadır. Artmış leptin seviyesi Th1 ve Th2 arasındaki dengeyi bozarak otoimmün hastalıklara neden olmaktadır. Özellikle romatoid artrit ile artmış plazma leptin seviyesi ilişkilidir. Kilo verilerek leptin seviyesi düştüğünde hastalığın şiddetinde belirgin azalma izlenmektedir (82).

Kas İskelet Sistemi

Leptin başlangıç yüksek dozlarda kemik üzerine olumlu etki gösterirken uzun süreli yüksek plazma seviyelerinde rezorptif etki göstermektedir. Düşük plazma leptin seviyesi azalmış kemik kitlesi ile beraberdir (85). Leptinin kemik dansitesine etkisi aksiyal ve apendiküler kemik bölgelerinde farklılık göstermektedir. Düşük leptin seviyesi trabeküler kemikte artışa neden olurken kortikal kemiklerde azalmaya neden olmaktadır. Trabeküler kemikten zengin olan lumbar vertebralarda düşük leptin seviyesi azalmış BMD ile beraberken kortikal kemikten zengin bölgeler artmış BMD ile beraberdir.

Leptin santral sinir sitemindeki etkisi ile kemik dansitesini indirek olarak etkilemektedir. Bu etkisini çeşitli hormonları regüle ederek oluşturmaktadır (85).

Leptin kemik iliğindeki stromal hücreleri, osteoblastları ve osteoklastları etkileyerek kemik dansitesini düzenler. Osteoblastik aktiviteyi artırırken osteoklastik aktiviteyi azaltır. Leptin reseptörlerinin kıkırdak dokuda gösterilmiş olması bu dokuda etkili olduğunu düşündürmektedir fakat net etkisini gösterir bir çalışma yoktur. Leptin santral sinir siteminde serotonin reseptörleri vasıtası ile kemik metabolizmasını düzenler.

2.6 Leptin Kanseri İlişkisi

Epidemiyolojik kayıtlar incelediğinde obezitenin birçok kanser türü ile ilişkisi gösterilmiştir (2). Obezite ve karsinogenez hakkında birçok değişik hipotez öne sürülmektedir. Meme kanseri gibi hormon bağımlı kanserlerde yağ dokusundan salgılanan artmış östrojen, büyüme faktörleri, anjiyogenik uyarı tümör oluşuna ve metastazlara neden olmaktadır.

Leptin kanser ilişkisini anlamak için önce leptinin reseptör özelliklerini ve hücrelerdeki etkilerini bilmek önemlidir. Leptin reseptörünün uyarılması hücredeki bazı tümör baskılayıcı genleri ve ürünlerini inhibe ederken bazı onkogenleride aktive etmektedir. Bu gen ürünlerinin aktivasyonu hücrede kontrolsüz poliferasyona, apoptozisin engellenmesine, invazyon ve migrasyon yeteneğinde artmaya ve sonuçta malign transformasyona neden olmaktadır (2).

Leptin salgılanması solid tümörlerde olduğu gibi hipoksik koşullarda artmaktadır. Hipoksi ve hipoksiyi indükleyen ajanlar leptin salgılanmasını hipoksi indükleyen faktör-1 (HIF-1) vasıtası ile arttırmaktadır. Bu etki daha çok fibroblastlar ve adipositler üzerinden olmaktadır. Leptin neoanjiyogenezi indüklemekte ve bu etkisini kısmi olarak vasküler kökenli endotel faktörü (VEGF) modüle ederek yapmaktadır. Bu şekilde tümör vaskülarizasyonunu sağlamaktadır. Leptin endotel poliferasyonunu artırırken bcl-2 üzerinden etki ederek apoptozisi engellemektedir. Leptin matriks metalloproteinaz 2, 9 (MMPs 2, MMPs 9) gibi neovaskülarizasyonu arttıran enzimleri aktive etmektedir (86).

Leptin endotel üzerine olan etkileri dışında normal hücrelerde ve meme kanseri, kolon kanseri gibi kanser hücrelerinde hücresel migrasyonu, mitojeniteyi arttırmaktadır. Leptin bu özelliklerini ObR1 reseptörü vasıtası ile göstermektedir. Reseptör üç farklı mekanizma ile sinyal iletimini sağlar jak-2/stat-3, Ras/ERK1-2 ve PI-3K/Akt/GSK-3. Bunlar dışında fosfolipaz-c, protein kinaz-c ve nitrik oksiti aktive eder. Leptin reseptörünün uyarılması protoonkogen olan *c-fos*, *c-jun*, *junB*, *egr-1*, *socs-3* genlerini aktive eder (87).

Leptinin jinekolojik kanserlerle ilişkisi göz önüne alındığında etkisini farklı yollarla göstermektedir. Östrojen reseptörü- α (ER- α) stabilize ederek yıkımını engellemektedir (11). Leptin aynı zamanda aromataz sentezini ve aktivitesini arttırmaktadır (12). Endometriyal hücrelerde çoğalmayı indüklemekte ve var olan kanserin invazyon yeteneğini arttırmaktadır. Artmış östrojen ve reseptör aktivitesi bu hormonun endometriyum üzerindeki olumsuz etkilerine neden olmaktadır.

Leptin kendi reseptörlerinin uyararak yaptığı etkinin dışında büyüme faktörleri (EGFR-Erb, HER2/Neu, HER 3, HER4) ve onların reseptörleri ile ilişkiye girerek etki göstermektedir (2). Bu reseptörlerin aktivitesini arttırmaktadır. Leptin hücre çoğalmasının farklı yollarla indüklemektedir. Hücre siklusunun potent aktivatörleri olan cdk-2 ve siklin-1 aktive ederken hücre çoğalmasının potent inhibitörü olan retinoblastomu (pRb) fosforilleyerek inaktif hale geçirir. Bu etkileri poliferasyonu uyarmaktadır.

Kısa leptin reseptörlerinin (ObRa) uyarılması büyüme faktörü reseptörlerinin etkinliğini arttırmaktadır. Bu etki özellikle Erb2 (HER2/Neu) üzerinde belirgindir.

Meme kanseri ve leptin

Leptin normal meme gelişimde etkili olmasının yanısıra meme kanseri gelişimi üzerine de etkilidir (88). Leptin reseptörleri ve molekül olarak kendisi meme kanseri hücrelerinde normalden fazla eksprese edilmektedir. Leptin reseptörü az diferansiye grade 3 primer meme tümörlerinde belirgin olarak bulunmaktadır. Meme kanseri hücrelerinin %92'sinde leptin reseptörü pozitif bulunmuştur. Uzak organ metastazı olan meme kanserlerinin %34'ünde leptin reseptörü kuvvetli boyanmaktadır. Leptin meme kanseri hücrelerinde JAK-2/STAT-3, ERK1-2 ve fosfolipaz-c vasıtası ile DNA sentezi ve hücre çoğalmasını sağlar. Bu ileti sistemlerinde STAT-3, MAPK sistemi meme kanseri gelişimde önemli rol oynamaktadır.

Leptinle ilişkili diğer bir molekül de hipoksi indüklenmiş faktör-1 (HIF-1) dir. Bu faktör hipoksi ile indüklenmekte ve leptin sentezinden sorumlu promotor bölgeye bağlanarak leptin sentezini arttırmaktadır. Özellikle meme kanserinde artan HIP-1 leptin sentezini bu dokuda lokal olarak arttırmakta ve leptinin neoplastik etkilerinin oluşumuna parakrin olarak katkıda bulunmaktadır.

Yapılmış çalışmalarda hem östrojen reseptörü pozitif hemde östrojen reseptörü negatif meme kanseri olgularında leptinin kanser hücrelerinde poliferasyonu belirgin indüklediği gösterilmiştir (88). Leptin östrojen bağımlı meme kanserinde progresyonu arttırmaktadır. Yağ dokusundan aromataz aktivitesini arttırarak östrojenin plazma konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber (ER)- α 'nın MAPK aracılığı ile aktivitesini arttırmaktadır. Bu bulgular leptinin östrojen bağımlı meme kanserinin progresyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir. Leptin östrojen bağımlı meme kanserinin kemoterapi direncini arttırmaktadır (89).

Leptinin reseptörlerinden uzun formunun östrojen reseptörleri ile kısa formunda progesteron reseptörleri ile ilişkisi bulunmaktadır. Az diferansiye karsinomlarla karşılaştırıldığında leptin reseptörleri iyi diferansiye karsinomlarda daha çok bulunmaktadır. Leptinin kısa form reseptörlerinin (ObRa) daha fazla eksprese edildiği meme kanserli olgularda hastalıksız yaşam süresi daha uzundur. Leptin VEGF ve onun reseptörünün sentezini arttırmaktadır. VEGF tümör anjiyogenezisinde önemli rol oynamaktadır (87).

Leptin EGF ve reseptörlerinin aktivitesini arttırmaktadır. EGFR meme kanserinde invazyon ve migrasyonda etkili reseptörlerdir.

Kolon kanseri ve leptin

Artmış plazma leptin seviyesi kolon kanseri riskinde 3 kat artışa neden olmaktadır (90). Leptin kolon epitel hücrelerinde PI3K/ARK sistemlerini aktive ederek karsinogenezde rol oynamaktadır. Leptin reseptörleri kolon kanseri hücrelerinde belirgin şekilde eksprese edilmektedir. Leptin kolon kanseri hücrelerinde mitojenik özellik göstermektedir. Bu etkisini NF-kappa B ve ERK1-2 gibi sinyal iletim proteinleri ile yapmaktadır. Aynı zamanda c-fos geninide aktive etmektedir. Leptin vasıtası ile aktive olan NF- kappa B kolon kanser hücrelerinde apoptozisi engellemektedir. Leptin kolon kanseri hücrelerinin invazyonunu arttırmakta bu etkisinide PI-3K, Rho-Rac iletim yolları ile bağlantılı olarak yapmaktadır.

Leptin kolon kanseri hücrelerinde cdc42, Rac1 ve Rho gibi hücrelerin invazyon ve migrasyon yeteneğinden sorumlu proteinleri aktive ederek kolon kanserinin invaziv özelliğini arttırmaktadır (91).

Leptin pozitif kolon kanseri genelde iyi diferansiye tiplerden oluşmaktadır ve prognoz reseptör olamayan guruna göre daha iyidir (92). Kolon kanseri hücrelerinde leptin ekspresyonu %73 iken adenomatöz poliplerde %29,5, sağlıklı popülasyonda %5 civarında

bulunmuştur. Leptin reseptörü pozitif olgularda kolon kanserinin prognostik değişkenleri olumlu etkilenmektedir. Daha az lenf nodu tutulumu daha iyi Duke evresi ile beraberdir.

Pankreas kanseri ve leptin

İnsan pankreas kanseri üzerinde yapılan çok fazla çalışma olamamasına rağmen pankreas kanseri ile leptin arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir (2).

Fare pankreas kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalarda leptin fare pankreas kanseri hücrelerinin poliferasyonunu uyarmakta ve apoptozisini engellemektedir (93). Bu hücrelerde *c-fos* gen ekspresyonunun leptin ile arttığı gösterilmiştir. Fakat insan pankreas kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalarda leptinin kanser hücresi gelişimini engellediği gösterilmiştir.

Akciğer kanseri ve leptin

Akciğer kanseri ve leptin arasındaki ilişki çok net bilinmemektedir. Leptin reseptörleri akciğer kanserinde gösterilmiştir. Bu hücrelerde leptinin ERK 1-2 yolları ile hücre çoğalmasını artırdığı öne sürülmektedir. Artmış plazma leptin seviyesi akciğer kanseri arasında ilişki olduğu yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (94, 95). Fonksiyone leptin gen polimorfizmi ve akciğer kanseri gelişimi için risk faktörüdür (OR: 1.47, CI 95% (1.13-3.43)) (96). Bununla beraber bu polimorfizm sigara içenlerde riski 4.82 kat arttırmaktadır. Leptin kronik inflamasyon süreci içerisinde veya bundan bağımsız olarak immün hücrelerden daha fazla miktarda oksijen radikallerinin salgılanmasını sağlar (97). Oksijen radikalleride DNA hasarını arttırarak akciğer kanseri ve diğer kanser türlerinin gelişiminde rol oynamaktadır. Akciğer kanseri hücrelerinde HIF-1 leptin sentezini arttırmaktadır (98).

Adrenal kanserler ve leptin

Adrenal kanserler ve leptinle ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. İmmünohistokimyasal boyamalarla sinyal iletiminden sorumlu olan leptin reseptörleri hem malign hem benign adrenal tümörlerde gösterilmiştir. Normal şartlarda leptin adrenal hücrelerden steroidogenezi engellemesine rağmen insan adrenal kanser hücrelerinde aynı özelliği göstermektedir (99).

Pitüiter Tümörler ve leptin

Leptin reseptörleri hem normal pitüiter dokuda hem de tümöral pitüiter dokuda bulunmaktadır fakat diğer leptinle ilişkili tümörlerden farklı olarak pitüiter tümörlerde daha az olarak tespit edilmiştir. Leptinin pitüiter bezde normal gelişimi indüklerken bu dokuda malign transformasyonu önlemektedir (100).

Lösemiler ve leptin

Leptin reseptörleri birçok insan lösemi türünde tespit edilmiştir. İnsan myeloid lösemi hücrelerinde poliferasyonu indüklediği düşünülmektedir (101). Leptinin diğer hematopoetik sitokinlerle beraber miyeloid hücrelerde bu etkiyi sinerjistik olarak oluşturduğu öne sürülmüştür (102).

Jinekolojik kanserler ve leptin

Leptin ve endometriyal adenokarsinom ilişkisi gösterir çalışmalar oldukça sınırlıdır. Leptin endometriyal kanserle ilgili birçok proanjyogenik, proinflamatuvar sitokinleri ve bunların fonksiyonlarını regüle etmektedir (103). Bu sitokinler karsinogeneizde önemli rol oynamaktadır. Fakat bu regülasyon mekanizmaları ile ilgili çok az şey bilinmektedir.

Leptinin kısa reseptörü uzun reseptörüne oranla insan endometriyal kanser hücrelerinde daha az bulunmaktadır. Fakat bunun klinik önemi bilinmemekle beraber kısa tip reseptör kaybının karsinogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin doz bağımlı olarak vasküler kaynaklı endotelial faktör (VEGF), interleukin-1 α , lösemi inhibitör faktör (LIF) ve bu sitokinlerin reseptörleri olan VEGF-R, IL1AR ve LIFR sentezini regüle etmektedir. Bu sitokinlerin ve ilişkili reseptörlerin kanser gelişimde önemli fonksiyonları bulunmaktadır (103). Leptin aynı zamanda endotel adezyon moleküllerinin sentezini regüle etmektedir. Bu etkileri vasıtası ile hücrel adezyonu, poliferasyonu ve hücrel yaşamı uzatmaktadır. Leptin VEGF/VEGFR ve LIF/LIFR sentezini kanser hücrelerinde normal sağlıklı endometriyal hücrelere oranla daha belirgin artırırken IL1 α / IL1 α R seviyesini sağlıklı hücrelerde daha belirgin arttırmaktadır. Leptin bu etkileri vasıtası ile endometriyal poliferasyonu ve endometriyal kalınlığı arttırmaktadır (103). Klinik olarak leptin endometriyal kanser ilişkisini araştırır sadece tek bir çalışma bulunmaktadır bu çalışmada plazma leptin seviyesi endometriyal patoloji olan olgularda normal popülasyona oranla daha yüksek çıkmaktadır.

Leptin fizyolojik plazma seviyelerinde insan endometriyal hücrelerinde poliferasyonu indüklemekte ve fas bağlantılı apoptozisi kontrol etmektedir (104). Hücrel düzeyde yapılan in-vitro kanser hücre kültür çalışmalarında leptin endometriyal kanser hücrelerinde STAT-3 yolları vasıtası ile AKT/ERK1-2 hücrel ileti mekanizmalarını uyarak invazyon, migrasyon ve poliferasyonu arttırmaktadır.

Over kanseri ve leptin arasındaki ilişkiyi gösteriri klinik bir çalışma olmamasına rağmen over kanseri hücre kültürleri ile yapılan in-vitro çalışmalarda over kanseri hücrelerinde leptin reseptörleri gösterilmiştir (105).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Bireyler

Bu araştırma kapsamına Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde endometriyum adenokarsinomu nedeniyle total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içeren tam bir cerrahi evreleme yapılan hastalar ile aynı yaş grubunda ve BMI' de olan kontrol grubu bireyler alınmıştır.

Hastaların cerrahi işlem öncesi demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri kayıt edilmiş ultrasonografik olarak endometriyum kalınlıkları değerlendirilmiş, sabah açlık kanı alınarak ELISA yöntemi ile plazma leptin seviyeleri ölçülmüş ve kayıt edilmiştir. Cerrahi öncesi değerlendirmeyi takiben cerrahi evreleme sonrası hastalık FIGO 1988 deki endometriyum kanseri evrelemesine göre yapılmıştır. Kontrol grubu olarak aynı vücut kitle endeksindeki ve yaş grubundaki sağlıklı bireyler seçilmiş bu hastaların demografik özellikleri ve endometriyum kalınlıkları kayıt edilmiş sabah açlığı takiben kan örnekleri alınarak plazma leptin seviyesine bakılmıştır.

3.2 Plazma Leptin değerlendirmesi

Plazma leptin seviyesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. İnsan leptin kitleri içinde bulunan reaktanlarla uygun şekilde inkübe edilen plazmaların 450 nm optik spektrometredeki absorbanları ölçülüp plazma leptin seviyesi belirlenmiş sonuçlar pg/ml olarak değerlendirilmiştir.

3.3 Cerrahi Evreleme

Endometriyum adenokarsinomu tanısı almış hastalara cerrahi sırasında sitolojik örnek alınarak, takiben total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Alınan spesimenler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Patolojik spesimende histolojik tip, grade, lenf nodu tutulumu, tutulan lenf nodu sayısı ve periton sitolojisi değerlendirildi.

3.4 Diğer Bilgiler

Araştırma bölgesi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

Araştırma tipi: Prospektif kohort çalışması

Araştırma grubu: Kasım 2008 ve Temmuz 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesine başvuran endometriyum kanseri tanısı almış ve cerrahi evreleme yapılmış 30 hasta ile aynı yaş grubundaki aynı BM'ne sahip kontrol özelliğindeki 30 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırma gurubunun büyüklüğü: 30 endometriyum kanserli ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta

Araştırma süresi: 9 ay

İstatistiksel yöntem: Tüm veriler SPSS 14,0 paket program kullanılarak girildi. Endometriyum kanserli olgularda ve sağlıklı bireylerdeki plazma leptin seviyesi BM'si kontrol edilerek karşılaştırıldı. Endometriyum kanserli olgularda plazma leptin seviyesi ile evre, grade, lenf nodu tutulumu, arasındaki ilişki incelendi. Endometriyum kalınlığı ile leptin arasındaki korel syon araştırıldı. Kullanılan testler ki kare, t test, Pearson testleridir. *P* değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Araştırma kapsamına alınan 30 endometriyum kanserli hastanın ortalama yaşı $56,8 \pm 10,3$ olarak kontrol grubunun $50,2 \pm 8,2$ olarak bulundu. Kanserli hasta grubunun kilo ortalaması $80,2 \pm 20$ kontrol grubunun $80,5 \pm 20,4$ olarak bulundu. Hastaların boy ortalaması $1,55 \pm 0,8$ iken kontrol grubunun $1,54 \pm 0,04$ ’dür. Hasta bireylerle kontrol grubu boy açısından birbirinden farklılık göstermemektedir. Hastaların vücut kitle endeksi ortalaması $33,7 \pm 6,03$ kg/m² kontrol grubunun $32,9 \pm 5,8$ kg/m² olarak bulundu. Bu gruplar kilo ve BMI olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık olmadığı gözlemlendi. BMI için $p = 0,625$, kilo için $p = 0,933$ bulundu (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Endometriyum adenokarsinomlu bireyler	Kontrol grubundaki bireyler	P değeri
Yaş	$56,8 \pm 10,3$	$50,2 \pm 8,2$	0,012
Gravida	$3,6 \pm 1,8$	$3,9 \pm 1,3$	0,636
Parite	$2,9 \pm 1,5$	$3,1 \pm 1,1$	0,325
Boy	$1,55 \text{ m} \pm 0,08$	$1,54 \text{ m} \pm 0,04$	0,542
Ağırlık	$80,2 \text{ kg} \pm 20$	$80,5 \text{ kg} \pm 20,4$	0,933
BMI	$33,7 \pm 6,03 \text{ kg/m}^2$	$32,9 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$	0,625

Postoperatif olarak patolojik bulguları ve evreleri değerlendirildiğinde, hastaların %60 (n=18)’i evre 1, %20 (n=6)’si evre 2, %13,3 (n=4)’ü evre 3 ve %6,6 (n=2)’si evre 4 olarak bulundu. Hastaların histolojik tiplere göre dağılımı tablo 4.2’de verildi. Endometrioid tiplerden grade 1 olgular hastaların %56,6 (n=17)’sini, grade 2 olgular %20,0 (n=6)’sini ve grade 3 olgular %6,6 (n=2)’sini oluşturmaktadır (Tablo 4.2).

Histolojik tip değerlendirilmesi yapıldığında hastaların %83,3 (n=25)’ü endometrioid tip, %10,0 (n=3)’ü seröz papiller tip, %3,3 (n=1)’ü şeffaf hücreli ve %3,3 (n=1)’ü indifferansiyel tip olarak bulundu.

Cerrahi sırasında çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı $33,4 \pm 8,7$ olarak bulundu. Paraaortik bölge için $7,4 \pm 4,1$ sağ pelvik için $12,3 \pm 7,01$ sol pelvik bölge için $12,7 \pm 6,05$ olarak bulundu.

Plazma leptin seviyesinin kontrol ve hasta bireylerdeki sonuçları tablo 4.3’de verildi.

Tablo 4.2 Endometriyum adenokarsinomlu olguların patolojik özellikleri

Endometriyum Adenokarsinomlu Olguların Özellikleri		
Evre	N (30)	%
Evre 1	18	60,0
Evre 2	6	20,0
Evre 3	4	13,3
Evre 4	2	6,6
Grade		
Grade 1	17	56,6
Grade 2	6	20,0
Grade 3	2	6,6
Histolojik tip		
Endometrioid tip	25	83,3
Seröz papiller tip	3	10,0
Şeffaf hücreli tip	1	3,3
İndiferansiye tip	1	3,3
Lenf		
nodu tutulumu		
Pelvik lenf nodu tutulumu	5	16,6
Paraaortik lenf nodu tutulumu	3	10,0
Pelvik ve paraortik lenf nodu tutulumu	2	6,6

Tablo 4.3 Leptin seviyeleri

	Plazma leptin seviyesi	
	Endometriyum adenokarsinomlu bireyler	Kontrol grubu
Ortalama	16.96±7,5 pg/ml	19.08±8.24 pg/ml
Range	4.6 pg/ml-32 pg/ml	6.5pg/ml-35,5 pg/ml
Median	15,5 pg/ml	18,4 pg/ml

Endometriyum adenokarsinomu ile leptin arasındaki ilişki incelendiğinde endometriyum adenokarsinomlu bireylerin leptin ortalaması 16.96±7,5 pg/ml bulunurken sağlıklı bireylerin leptin ortalaması 19.08±8.24 pg/ml olarak bulundu. Sağlıklı bireylerin ortalaması yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak $p=0.326$ olduğu için iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Endometriyum kanserli olgularla sağlıklı bireylerin BMI ve leptin değerleri

	Endometriyum adenokarsinomu	Kontrol	P değeri
Leptin	16.96±7,5 pg/ml	19.08±8.24 pg/ml	0.326
BMI	33.7±6.03 kg/m ²	32.96±5.08 kg/m ²	0.652

Leptinin endometriyum kanserinde evre ile olan ilişkisi incelendiğinde evreler iki ana gruba ayrıldı evre 1 erken evre, evre 2-4 ileri evre olarak gruplandı. Evre 1 de 18, hasta evre 2 ve üstünde 12 hasta vardı. İki grup incelendiğinde evre 1’de bulunan hastaların leptin ortalaması 15,84±7,42 pg/ml, evre 2 ve üstünde ortalama 18,5±7,62 pg/ml olarak bulundu. İleri evrede leptin seviyesi yüksek çıkmakla beraber iki grup arasında $p=0,349$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.5).

Leptin ve histolojik tip arasındaki ilişki incelendiğinde yeterli hasta olmadığı için hastalar endometrioid tip ve diğerleri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Endometrioid tiplerin leptin ortalaması 17,73±7,12 pg/ml olarak bulunurken diğer tiplerin ortalaması 13,2±9,06 pg/ml olarak bulundu. Endometrioid grubun leptin değeri yüksek çıkmasına rağmen iki grup arasında $p=0,245$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Leptinin endometriyum kanserindeki prognostik değişkenlerle olan ilişkisi

	Leptin	P değeri
Evre leptin ilişkisi		
Evre 1	15,84±7,42 pg/ml	0,349
Evre 2-4	18,5±7,62 pg/ml	
Histolojik tip leptin ilişkisi		
Endometrioid tip	17,73±7,12 pg/ml	0,245
Non endometrioid tip	13,2±9,06 pg/ml	
Grade leptin ilişkisi		
Grade 1	16,3±7,68 pg/ml	0,075
Grade 2-3	19,98±5,18 pg/ml	
Lenf nodu tutulu leptin ilişkisi		
Lenf nodu tutulumu var	20,25±8,38 pg/ml	0,303
Lenf nodu tutulumu yok	16,1±7,23 pg/ml	

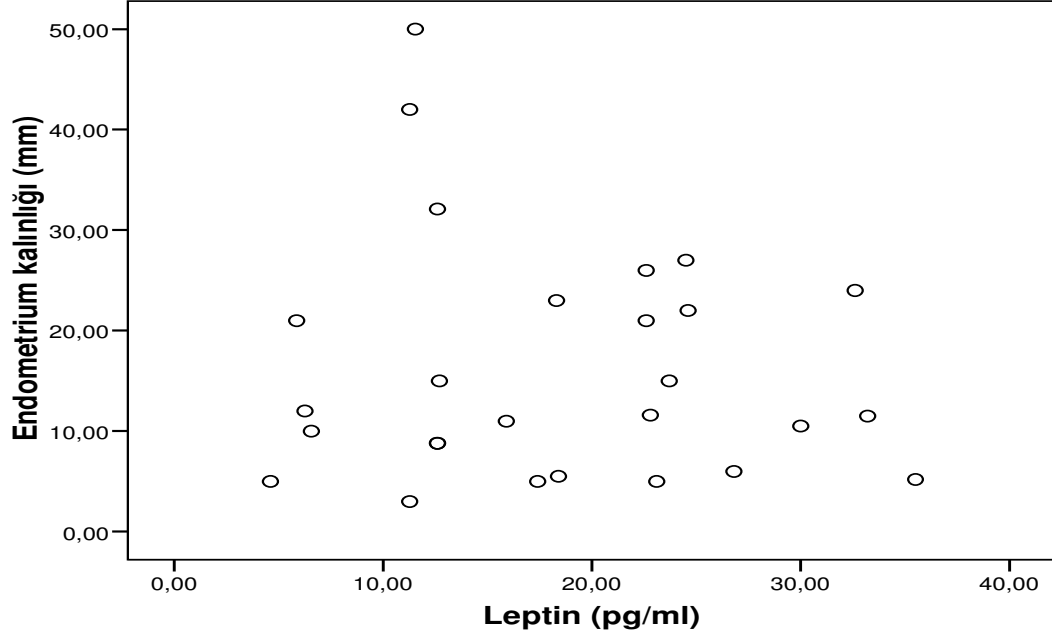
Histolojik grade ve leptin arasındaki ilişki incelendiğinde grade 1’de 17 hasta, grade 2’de 6 hasta ve grade 3’de 2 hasta olduğu tespit edilmiştir. Leptin grade ilişkisi incelendiğinde grade 1 olguların ortalaması 16,3±7,68 pg/ml, grade 2 ve üstünün ortalaması 19,98±5,18 pg/ml olarak bulunmuştur. Yüksek gradeli olgularda leptin seviyesi yüksek olmasına rağmen $p = 0,075$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.5).

Lenf nodu tutulumu ve leptin arasındaki ilişki incelendiğinde lenf nodu tutulumu olan bireylerin leptin ortalaması 20,25±8,38 pg/ml iken lenf nodu tutulumu olmayan bireylerin leptin ortalaması 16,1±7,23 pg/ml olarak bulunmuştur. Yüksek leptin seviyelerinde lenf nodu tutulumu daha sık görülmesinde rağmen $p = 0,303$ olduğu için istatistiksel öneme kavuşmamaktadır (Tablo 4.5).

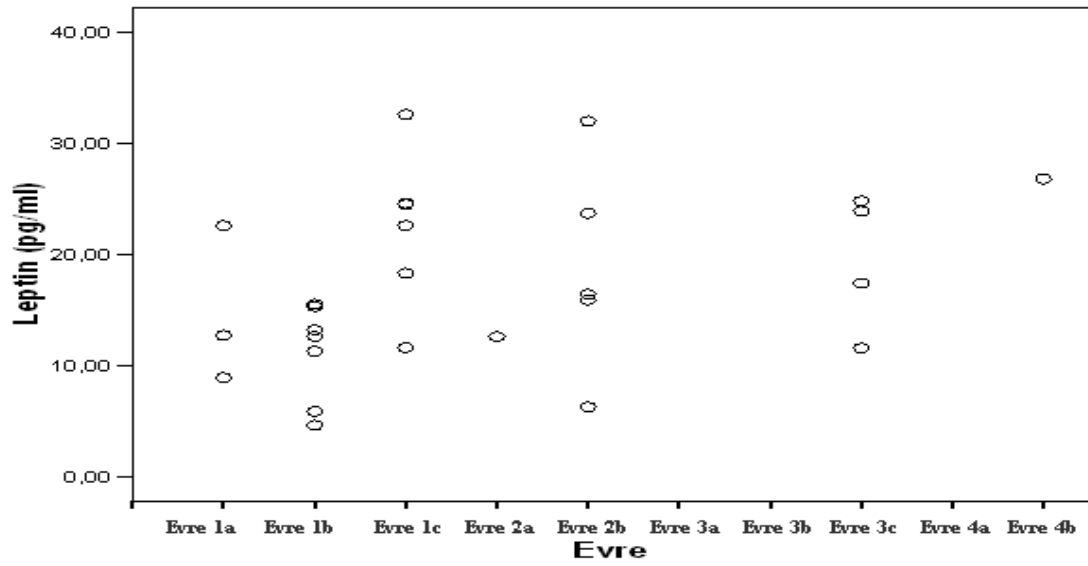
Leptin ve endometriyum kalınlığı arasındaki korelasyon incelendiğinde leptin artışı ile endometriyum kalınlığı arasındaki korelasyon katsayısı 0,468 olarak bulunmuştur ve iki değişken arasında korelasyon saptanmamıştır (Grafik 4.1).

Leptin ve evreler arasındaki korelasyon incelendiği zaman plazma leptin seviyesi ile evre arasında korelasyon katsayısı 0.447 ve $p=0.017$ olduğu tespit edilmektedir. Evre ile leptin artışı arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır (Grafik 4.2).

Grafik 4.1 Leptin endometriyum kalınlık arasındaki korelasyon grafiği

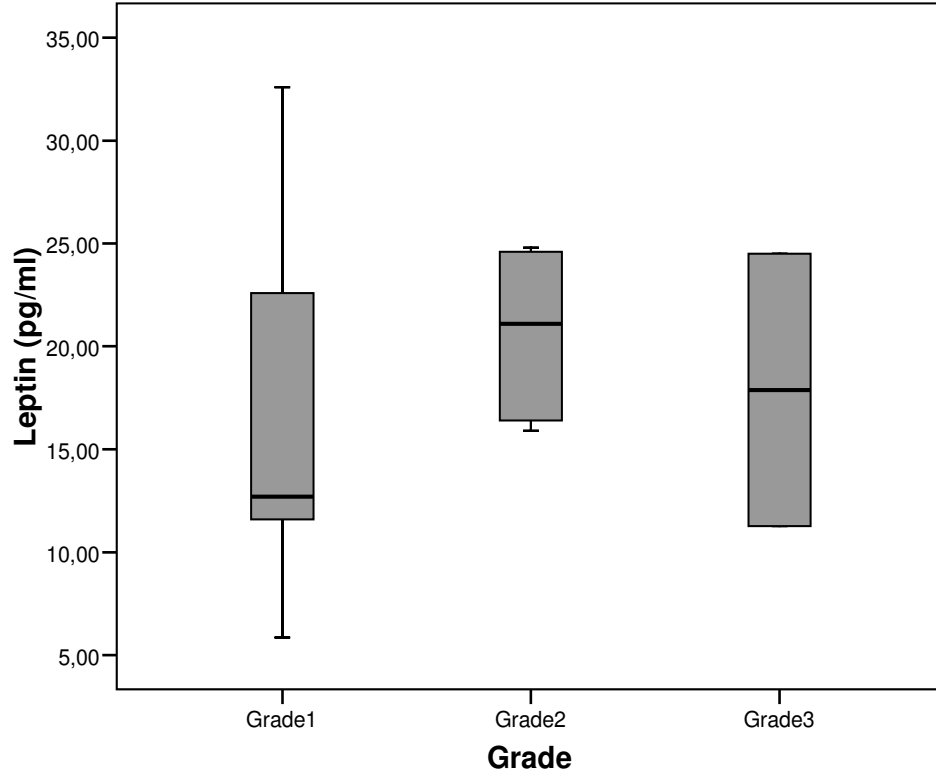


Grafik 4.2 Leptin evre arasındaki korelasyon grafiği



Leptin ve grade arasındaki korelasyon incelendiğinde iki değişken arasında herhangi bir korelasyon saptanmamakla beraber grade 3 olguların az olması (2 hasta) dikkat çekmektedir (Grafik 4.3).

Grafik 4.3 Leptin grade arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Leptin ilk olarak 1994 yılında bulunduğunda vücudun beslenme durumuna göre iştah dengesini ve enerji tüketimini ayarlayan bir adipokin olduğu düşünülmekteydi. Leptin reseptörlerinin tespiti ve daha sonra bu reseptörlerin ve kendisinin başka dokularda gösterilmesi leptinin sadece iştah ve enerji dengesini ayarlamaktan öte fonksiyonlarının olduğuda anlaşıldı (6,7,9). Leptin reseptörleri mide, karaciğer, overler, endometriyum, kardiyovasküler sistem, akciğer, testis gibi birçok dokuda gösterildi ve bu sistemlerle olan ilişkisi incelenmeye başlandı (68, 72, 73 ,79, 82). Sonuç olarak birçok dokuda önemli fonksiyonlarının olduğu tespit edildi.

Leptin reseptörünün tespiti ve bu reseptörün fonksiyonlarının anlaşılması leptinin normal fizyolojik olaylar dışında vücutta oluşan diğer patolojik olaylarla da ilişkili olabileceğini düşündürmeye başladı. Bu reseptörün uyarılmasının hücrede poliferasyonu indüklediği apoptozisi önlediği bir takım adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak var olan kanser hücrelerinin invazyon yeteneğini arttırdığı tespit edildi (60,72,103). Birçok kanser türünde ilk olarak in vitro hücre kültürlerinde daha sonrada klinik çalışmalarda ilişkisi gösterildi (2,3,88, 90, 105).

Leptin endometriyum ilişkisi incelendiğinde yapılan in vitro çalışmalarda leptin endometriyal hücrelerde poliferasyonu artırdığı izlenmektedir(104). Daha sonra in vitro endometriyal kanser hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda fizyolojik dozların üzerinde leptinin kanser hücrelerinde poliferasyonu ve invazyon yeteneğini arttırdığı gözlemlendi (103).

Anti leptin ajanlarla yapılan in vitro deneylerde leptinin yukarda bahsedilen etkinliğinin önlenemediği tespit edilmiştir. Anti leptin ajanlar bu bakımdan ileride bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılabilecek ajanlar olabilirler. Birçok kanser türü ile net ilişkisi ortaya konmuş olmasına rağmen endometriyum kanseri ile literatürde yapılmış bu konu ile ilgili klinik yayın oldukça azdır. Literatürde endometriyum kanserinin leptin ile ilişkisini inceleyen sadece bir klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 40 sağlıklı ve 40 endometriyum kanserli ve hiperplazili olguda yapılan incelemede sağlıklı bireylerin leptin ortalaması 9.04 ng/ml bulunurken kanserli ve hiperplazili olgularda 16.73 olarak bulunmuş ve iki grup arasında $p < 0.0001$ için anlamlı bir fark bulunmuş ve endometriyum kanseri ile leptin arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada hastalar vücut kitle endekslerine göre eşlenmiş bu şekilde obeziteye bağlı olarak yüksek çıkacak olan etki ortadan kaldırılmış. Bununla beraber kanserli ve hiperplazili olgular bir değerlendirilmiştir.

Biz çalışmamızı 30 endometriyum kanserli ve 30 vücut kitle endeksi bakımında bu gruba denk sağlıklı birey seçerek yaptık. Genel olarak sonuçlarımız Cymbaluk A ve arkadaşlarının sonuçlarında farklı çıkmaktadır. Öncelikle iki grubun BMI bakımından birbirine denk olup olmadığını değerlendirdik. Her iki grubun vücut kitle endeksleri karşılaştırıldığında sağlıklı bireylerin BMI ortalaması $32,9 \pm 5,8$ kg/m² kanserli olguların $33,7 \pm 6,03$ kg/m² olarak bulundu $p=0.625$ olduğu için BMI bakımından fark olmadığı görüldü. Bu şekilde obeziteye bağlı olarak yüksek çıkması beklenen leptin etkisi her iki grupta eşit görülmüş olacaktı. Hasta ve sağlıklı bireylerin kiloları karşılaştırıldığında

sağlıklı bireylerin kilo ortalaması $80,5 \pm 20,4$ kanserli olguların kilo ortalaması $80,2 \text{ kg} \pm 20$, $p = 0.93$ olarak bulunduğundan gruplar kilo bakımından birbirinden farklılık arz etmemektedirler. Grupların yaşları karşılaştırıldığında sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 50.2 ± 8.2 hasta bireylerin yaş ortalaması 56.8 ± 10.3 olarak bulundu, $p=0.01$ oluğu için iki grup birbirinden yaş ortalaması olarak farklılık arz etmekte. Kontrol grubu daha genç bireylerden oluşmaktadır. Fakat literatürde yaş ve leptin arasında menarşdan sonra bir ilişki gösterir yayın bulunmadığından bu faktörün etkisinin olmadığını kabul edilebilir. Yukarıdaki bulgular ışığında çalışma ve kontrol grubu birbiri ile benzer özellikler göstermektedir.

Sağlıklı bireylerin leptin ortalaması 19.08 ± 8.24 endometriyum kanserli olguların leptin ortalaması 16.96 ± 7.5 olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında $p = 0.326$ olduğu için leptinin kanserli ve sağlıklı bireylerde farklılık arz etmediği istatistiksel olarak görülmektedir. Çalışmanın bu kısmı incelendiğinde sağlıklı bireylerin leptin ortalaması kanserli olgulardan yüksek çıkmaktadır p değeri 0.326 olduğu için bu istatistiksel olarak anlam taşımasına rağmen literatürdeki diğer çalışma ile çelişmektedir. Bu bulgulara neden olarak bireyin bulunduğu fizyolojik duruma bağlı olarak leptinin plazma değerinin dalgalanma göstermesidir. Enfeksiyonlar, diyabet, kronik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları, kronik beslenme durumu leptinin kan seviyesinde hatırı sayılır değişiklikler yapmaktadır. Hasta sayımız sınırlı olduğu için biz çalışmamızda bu faktörleri kontrol edemedik. Bununla beraber literatürdeki diğer çalışma incelendiğinde araştırmacıların bu faktörlere değinmediği izlenmektedir.

Endometriyum kanseri olgularında prognozu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde yaş, evre, histolojik tip, histolojik grade ve lenf nodu tutulumu gelmektedir. Bu faktörler genel sağ kalımı önemli ölçüde etkilemektedir. Bu değişkenleri etkileyen faktörlerde sağ kalım üzerine etkili olacaktır. Leptinin bu değişkenleri nasıl etkilediği ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi hastalığın progresi ve daha sonra ortaya konulabilecek tedavi protokollerine yardımcı olabilir.

Mevcut literatür incelendiğinde evre prognoz açısından oldukça önemli bir göstergedir. Evre1 tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %95-98 civarında iken daha ileri evrelerde %15 lere kadar düşmektedir. Çalışmamızda hastaların evreleri değerlendirildiğinde hastaların %80'i evre 1 ve evre 2, %20'si de ileri evre olgulardan oluşmaktadır. Bu bulgular mevcut literatürle benzerlik göstermektedir (106). Hastalarda evre ile leptin arasındaki ilişki incelendiğinde hastalar evre1, evre 2 ve üstü olarak gruplandırıldı ve bu iki grup incelendiğinde evre1 de 18 hasta evre 2 ve üstünde ise 12 hasta vardı. Evre 1'lerin leptin ortalaması $15,84 \pm 7,4$ evre 2 üstünün ortalaması ise $18,5 \pm 7,62$ olarak bulundu. Evre 2 ve üstü olan grupta leptin seviyesi yüksek olmasına rağmen $p=0.349$ olduğu için istatistiksel bir fark izlenmedi.

Leptin ve evre arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde korelasyon kat sayısı 0.447 ve $p=0.017$ olduğu için zayıfta olsa korelasyon izlenmektedir. Leptin artışı evre artışı ile beraber gitmektedir. Artmış leptin seviyesi endometriyal hücrelerde poliferasyonu ve invazyon yeteneğini arttırdığı için hastalığın evresinin belki daha hızlı ilerlemesine ve

uterus dışına daha kolay çıkmasına neden olmaktadır. Mevcut literatür incelendiğinde bu konu ile yapılmış olan tek çalışmada evre ve leptin arasında ilişki izlenmemekle beraber sadece evre 1a, 1b ve 1c olan olgular alınmıştır (10). İki değişken arasında ilişki bulunmamasına karşın korelasyon değerlendirilmesi yapılmamıştır (10).

Histolojik grade oldukça önemli bir prognostik faktördür. Histolojik grade artışı ile beraber lenf nodu tutulumu, adneks metastazı, kaf rekürrensi ve hematojen yayılım artmaktadır (107). Evreden bağımsız olarak grade 1 ve grade 2 olgularda 5 yıllık sağkalım %92 ve %86 iken grade 3 olgularda %64'e düşmektedir. Çalışma grubumuzda histolojik grade incelendiğinde %56,6 (n=17)'sı grade 1, %20 (n=6)'i grade 2 ve %6,6 (n=2)'sı grade 3 olarak bulunmuştur. Hastalar grade 1, grade 2 ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Grade 1 olguların leptin ortalaması $16,3 \pm 7,68$ iken grade 2 ve üstü olguların leptin ortalaması $19,9 \pm 5,18$ olarak bulunmuştur. Yüksek gradeli olguların leptin ortalaması yüksek çıkmasına rağmen $p=0.075$ olduğu için istatistiksel olarak iki grup arasında fark izlenmemiştir. Mevcut literatür incelendiğinde bu konu ile yapılmış tek çalışmada grade ile leptin arasında bir ilişki saptanmamıştır (10).

Histolojik tip endometriyum kanseri için tek başına çok önemli prognostik göstergedir. Endometrioid tipler tüm olguların %80'nini oluşturmaktadır. Müsinöz karsinomlar olguların %5'ni, şeffaf hücreli tipler %5'ni oluşturmaktadır. Seröz papiller tipler over karsinomu ile benzer özellikler gösterir ve olguların %4'ünü oluşturmaktadır. Çalışma grubuna alınan hastaların histolojik tiplerine bakıldığında literatürle kısmen benzerlik göstermektedir. Endometrioid tip olguların %83,3'ünü oluştururken şeffaf hücreli tipler %3,3 seröz papiller tipler %10'unu oluşturmaktadır. Histolojik tipler ve leptin arasındaki ilişki incelendiğinde hastalar endometrioid ve diğerleri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Endometrioid tiplerin leptin ortalaması $17,73 \pm 7,12$ iken diğer histolojik tiplerin ortalaması $13,2 \pm 9,06$ olarak bulundu. Endometrioid tipin leptin ortalaması yüksek olmasına rağmen $p=0.245$ olduğu için istatistiksel öneme ulaşamamıştır. Mevcut literatür incelendiğinde bu konu ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde yapılan invitro kanser hücre kültür çalışmalarında leptin endometriyal hücrelerde poliferasyonu ve invazyonu indüklemekte ve sağlıklı endometriyal hücre kültürleri ile karşılaştırıldığında endometriyal dokuda artışa neden olmaktadır (3). Bu bulgular ışığında plazma leptin seviyesi ve endometriyum kalınlığı arasında bir korelasyon beklemek uygun olacaktır. Bizim çalışmamızda endometriyum kanserli olgularda leptin seviyesi ve endometriyal kalınlıktaki artış değerlendirildiğinde $p=0.468$ olduğu için iki değişken arasında bir korelasyon görülmemektedir (Grafik 4.1). Mevcut literatür incelendiğinde bu konu ile ilgili yapılmış kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Endometriyum kanserli olgularda önemli prognostik faktörlerden biride lenf nodu tutulumudur (108). Lenf nodu tutulumu sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir. Çalışmamızda hastaların evreden bağımsız olarak %20 (n=6)'sinde lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Bu hastaların 3 tanesinde aynı zamanda paraaortik tutulumda mevcuttur. Leptinin kanser hücrelerinde invazyonu arttırdığı düşünülecek olursa leptin ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkiyi incelemek uygun olacaktır. Lenf nodu tutulumu ve leptin

arasındaki ilişki incelendiğinde lenf nodu tutulumu olan hastaların leptin ortalaması 20.25 iken lenf nodu tutulumu olmayan bireylerin leptin ortalaması 16,1 olarak bulunmuştur. Yüksek plazma leptin seviyesi ve lenf nodu tutulumu arasında bir ilişkisi görülmesine rağmen $p=0,303$ olduğu için iki grup arasında istatistikî bir fark izlenmemiştir.

Biz bu çalışmamızda leptinin endometriyum kanseri ile bir ilişkisi olup olmadığını plazma leptin seviyesi yüksek olan bireylerin endometriyum kanseri geliştirme açısından risk taşıyıp taşımadığı ve endometriyum kanserli olgularda prognostik değişkenlerle bir ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Yüksek leptin seviyesi ve endometriyum kanseri arasında bir ilişki bulunmamakla beraber prognostik değişkenlerden sadece evre ile bir ilişkisinin olduğunu tespit ettik.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

- Leptin ve endometriyum kanseri arasındaki ilişki incelendiği zaman yüksek leptin seviyesi endometriyum kanseri gelişimi için bir risk faktörü değildir. Leptin ve endometriyum kanserli olgularda evre arasında bir korelasyon bulunmaktadır artmış leptin seviyesi ileri evre ile birlikte dir.
- Leptin ve histolojik grade incelendiğinde leptin ve histolojik grade arasında bir ilişki bulunmamıştır.
- Leptin ve lenf nodu tutulumu incelendiğinde yüksek leptin seviyesi lenf nodu tutulumu ile beraber olmasına rağmen istatistikî bir değer taşımamaktadır.
- Leptin ve histolojik tip arasındaki ilişki incelendiğinde iki değişken arasında bir ilişki bulunmamaktadır.
- Leptin ve kanserli olgulardaki endometriyum kalınlığı incelendiğinde aralarında korelasyon bulunmamaktadır
- Leptin endometriyum kanseri ilişkisinin daha geniş hasta gruplarında ve leptinin plazma seviyesini etkileyen diğer faktörler kontrol edilerek yapılan çalışmalarla değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Kelin S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity Gastroenterology. 2002; 123:882-932
- 2) Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer.J Cell Physiol. 2006;207:12-22.
- 3) Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. Endocr Relat Cancer. 2006;13:629-40.
- 4) Berek SJ, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Fourth edititon, USA, Lippincott Williams&Wilkins,2005;397-398
- 5) Lenz A, Diamond FB Jr. Obesity: the hormonal milieu. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15:9-20. Review.
- 6) MacDougald1, Ormond A. and Burant, Charles F. The Rapidly Expanding Family of Adipokines. Cell Metabolism 2006;6:159-161
- 7) Friedman JM. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. Am J Clin Nutr.2006; 89:973-979
- 8) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med.1996; 334: 292
- 9) Myers MG Jr Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. Recent Prog Horm Res.2004; 59: 287-304
- 10) Cymbaluk A, Chudecka-Głaz A, Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136:74-7.
- 11) Shin JH, Hur JY, Seo HS, Jeong YA, Lee JK, Oh MJ, Kim T, Saw HS, Kim SH. The ratio of estrogen receptor alpha to estrogen receptor beta in adipose tissue is associated with leptin production and obesity. Steroids. 2007; 72: 592-9.
- 12) Pino AM, Rodríguez JM, Ríos S, Astudillo P, Leiva L, Seitz G, Fernández M, Rodríguez JP. Aromatase activity of human mesenchymal stem cells is stimulated by early differentiation, vitamin D and leptin. J Endocrinol.2006; 19:715-25
- 13) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007 .CA Cancer . 2007; 57: 43-66.

- 14) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491-505.
- 15) Berek J. S. Uterin Cancer. Berek & Novak's Gynecology. Fourteenth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1344-1345
- 16) Gusberg SB, Milano C. Detection of endometrial carcinoma and its precursors. *Cancer*. 1981; 47: 1173-1179
- 17) Karlsson B, Norström A, Granberg S, Wikland M. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999; 2: 35-9.
- 18) Fisher B, Constatino JB, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patient: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537 .
- 19) Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, Brydon E, Fung KF. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct; 91(1): 154-9.
- 20) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Prognostic model to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 1996; 77: 1115-1121
- 21) International Federation of Gynecology and obstetrics. Annual reports on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28:189-190
- 22) Wilson TD, Podratz KC, Gaffey ta, Malkasian GD, Obrein PC, Naessen JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:418-426
- 23) Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol*. 1992 Jun;16(6): 600-10.
- 24) Abeler V, Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1990 Mar;36(3): 321-6. Review.

- 25) Sakuragi N, Hareymana H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79: 311-316
- 26) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60: 2035-2041
- 27) Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980 Oct; 56(4): 419-27.
- 28) Berek SJ, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Fourth edition, USA, Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 407
- 29) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996 Mar 15; 77(6): 1115-21. Erratum in: *Cancer* 1997 Jan 15; 79(2): 422
- 30) Kadar N, Homesley HD, Milfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial adenocarcinoma only if there is other evidence of extra uterine disease. *Gynecol Oncol.* 1992; 46: 145-150
- 31) Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 Sep; 2(5): 225-235.
- 32) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol.* 2001 Sep; 82(3): 470-3.
- 33) Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Apr; 158(4): 796-807.

- 34) Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. Endometrial adenocarcinoma. A multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors *Cancer*. 1986 Oct 1; 58(7): 1518-25.
- 35) Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol*. 1987 Aug; 70(2): 216
- 36) Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BM, Brunetto VL. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol*. 1998 Oct; 17(4): 312-9.
- 37) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan; 56(1): 29-33.
- 38) Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, Schepansky A, Peloquin A, Lumsden BJ. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 1995 May; 57(2):138-44.
- 39) Berek SJ, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Fourth edititon, USA, Lippincott Williams&Wilkins. 2005;421
- 40) Berek SJ, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Fourth edititon, USA, Lippincott Williams&Wilkins. 2005; 414
- 41) Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep; 74(3): 350-5
- 42) Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, Lai CH. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma *Cancer*. 2002 Apr 15; 94(8): 2192-8.
- 43) Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korachy, Segal Y, Zmira N. Outcome of fertility sparing treatment with progestins in young patient with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol* 2003; 102: 718-725

- 44) Berek SJ, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Fourth edititon, USA, Lippincott Williams&Wilkins. 2005; 427
- 45) Berek SJ, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Fourth edititon, USA, Lippincott Williams&Wilkins. 2005; 428
- 46) Randall ME, Brunetto G, Muss H, Mannel RS, Spirotsn. Whole abdominal radiotherapy, versus combination doxorubicin –cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a randomizedphase 3 trial of Gynecologic Oncology Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 2
- 47) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone N, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of Mouse obese gene and its human analog. Nature. 1994; 372: 425-432
- 48) Maffei M, Hassan J, Ravussin E. Leptin levels in human an rodent: mesaurament of plasma leptin ob RNA in obese and weight reduced subjects. Nat Med. 1995; 1: 1155-1161
- 49) Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. Am J Physiol. 2009; 296(3): 493-500
- 50) Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. J Clin Invest. 1996; 98: 1277-82.
- 51) Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. Engl J Med. 2007 Jan 18; 356(3): 237-47
- 52) Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. Diabetes. 2006; 55 Suppl 2: 145-54. Review.

- 53) Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res.* 2008; 70(1):51-7
- 54) Takaya K, Ogawa Y, Masuzaki H, Matsuoka N, Hosoda K, Nakao K. Leptin Receptor *Nippon Rinsho.* 1998; 56: 1925-30.
- 55) Bjørbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, Flier JS. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology.* 1998; 139(8): 3485-91.
- 56) Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes.* 2002; 51(7): 2105-12.
- 57) Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(13): 7001-5.
- 58) Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 287-304. Review.
- 59) Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science.* 1996; 271: 994-6
- 60) Hekerman P, Zeidler J, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Lavens D, Tavernier J, Joost HG, Becker W. Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J.* 2005; 272(1): 109-19.

- 61) Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296(6): E1230-8. Review
- 62) Salma N, Xiao H, Imbalzano AN. Temporal recruitment of CCAAT/enhancer-binding proteins to early and late adipogenic promoters in vivo. *Mol Endocrinol.* 2006 Feb; 36(1): 139-51.
- 63) Cammisotto PG, Gélinas Y, Deshaies Y, Bukowiecki LJ. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 285(3): E521-6
- 64) Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 March;296:1230-1238
- 65) Lee MJ, Yang RZ, Gong DW, Fried SK. Feeding and insulin increase leptin translation. Importance of the leptin mRNA untranslated regions. *J Biol Chem.* 2007; 282: 72–80
- 66) R.E. Ostlund, J.W. Yang, S. Klein and R. Gingerich, Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3909–3913
- 67) S. Luquet, F.A. Perez, T.S. Hnasko and R.D. Palmiter, NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates, *Science* 2005; 310: 683–685
- 68) Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792(5): 401-8 Review.

- 69) H.J. Grill, M.W. Schwartz, J.M. Kaplan, J.S. Foxhall, J. Breininger and D.G. Baskin, Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake, *Endocrinology* 2002;143: 239–246.
- 70) W.G. Haynes, D.A. Morgan, S.A. Walsh, A.L. Mark and W.I. Sivitz, Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin, *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
- 71) R.M. Lechan and C. Fekete, The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism, *Prog. Brain Res.* 2006;153: 209–235.
- 72) Gunstad J, Spitznagel MB, Keary TA, Glickman E, Alexander T, Karrer J, Stanek K, Reese L, Juvancic-Heltzel J. Serum leptin levels are associated with cognitive function in older adults *Brain Res.* 2008; 1230: 233-6
- 73) Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension.* 1998; 31: 409–414
- 74) Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003; 108: 644–646.
- 75) Ronghua Yang, Lili A. Barouch. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res.* 2007; 101(6): 545-59
- 76) Chebab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318–321
- 77) Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14(6): 458-64. Review

- 78) Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4144–4148.
- 79) Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066–1070.
- 80) Maqsood AR, Trueman JA, Whatmore AJ, et al. The relationship between nocturnal urinary leptin and gonadotrophins as children progress towards puberty. *Horm Res* 2007; 68: 225–230
- 81) Lassek WD, Gaulin SJC. Menarche is related to fat distribution. *Am J Physiol Anthropol* 2007; 133:1147–1151.
- 82) Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol*. 2007; 4(1): 1-13. Review.
- 83) Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *Immunol*. 2005;174(11): 6820-8.
- 84) Cai C, Shi FD, Matarese G, La Cava A. Leptin in non-autoimmune inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009; 8(4):285-91
- 85) Cirmanová V, Bayer M, Stárka L, Zajícková K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res*. 2008; 57:143-51.
- 86) Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim HS. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med*. 2001 Jun 30; 33(2): 95-102.

- 87) Sweeney G. Leptin signalling. *Cell Signal*. 2002 Aug;14(8): 655-63.
- 88) Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin - A growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(22): 1704-171
- 89) Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, Giordano A, Normanno N. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem*. 2008; 105(4): 956-64.
- 90) Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Söderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, Olsson T, Jellum EO. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer*. 2004;109(1):149-52
- 91) Tamara Jaffe and Betty Schwartz. Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int. J. Cancer*: 2008; 123: 2543–2556
- 92) Uddin S, Bavi P, Hussain AR, Alsbeih G, Al-Sanea N, Abduljabbar A, Ashari LH, Alhomoud S, Al-Dayel F, Ahmed M, Al-Kuraya KS. Leptin Receptor Expression in Middle Eastern Colorectal Cancer and its Potential Clinical Implication in Carcinogenesis. 2009; 96: 45-47.
- 93) Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y, Oka Y. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology*. 2001 Nov;142(11): 4827-30.
- 94) Terzidis A, Sargentanis TN, Antonopoulos G, Syrigos C, Efremidis A, Polyzos A, Dessypris N, Petridou ET. Elevated serum leptin levels: a risk factor for non-small-cell lung cancer? *Oncology*. 2009; 76(1): 19-25.
- 95) Carpagnano GE, Spanevello A, Curci C, Salerno F, Palladino GP, Resta O, Di Gioia G, Carpagnano F, Foschino Barbaro MP. IL-2, TNF-alpha, and leptin: local versus systemic concentrations in NSCLC patient. *Oncol Res*. 2007; 16(8): 375-81

- 96) Ribeiro R, Araújo AP, Coelho A, Catarino R, Pinto D, Araújo A, Calçada C, Lopes C, Medeiros R. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2006; 42(8):1188-93.
- 97) Ribeiro R, Araújo A, Lopes C, Medeiros R J. Immunoinflammatory mechanisms in lung cancer development: is leptin a mediator? *Thorac Oncol*. 2007; 2(2):105-8
- 98) Zhang YB, Fang M, He FL, Hua TF, Hu BD, Zhao H, Liu RY. Mechanism of regulation of leptin expression in human lung adenocarcinoma cells by hypoxia inducible factor-1alpha: a preliminary study *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88(40): 2848-53
- 99) Glasow A, Bornstein SR, Chrousos GP, Brown JW, Scherbaum WA. Detection of Ob-receptor in human adrenal neoplasms and effect of leptin on adrenal cell proliferation. *Horm Metab Res*. 1999 Apr;31(4):247-51.
- 100) Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug; 84(8): 2903-11.
- 101) Nakao T, Hino M, Yamane T, Nishizawa Y, Morii H, Tatsumi N. Expression of the leptin receptor in human leukaemic blast cells. *Br J Haematol*. 1998; 102(3):740-5.
- 102) Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, Zhao S, Harris D, Sanchez-Williams G, Kornblau SM, Dong J, Kliche KO, Jiang S, Snodgrass HR, Estey EH, Andreeff M. Expression and function of leptin receptor isoforms in myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: proliferative and anti-apoptotic activities. *Blood*. 1999 Mar 1;93(5):1668-76.
- 103) Carino C, Olawaiye AB, Cherfils S, Serikawa T, Lynch MP, Rueda BR, Gonzalez RR. Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells *Int J Cancer*. 2008; 123(12): 2782-90.
- 104) Tanaka T, Umesaki N. Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *Int J Mol Med*. 2008; 22(5): 683-9

- 105) Choi JH, Park SH, Leung PC, Choi KC. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(1): 207–10
- 106) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Sideri M, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat.* 200; 6(1): 47-86.
- 107) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, Sagawa T, Fujimoto S. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79(4): 311-6.
- 108) Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995; 56(1): 29-33