



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL DİABETİK HASTALARDA  
İNSÜLİN VE METFORMİNİN ENDOMETRİAL  
KALINLIK, IGF1 VE IGF1 RESEPTÖR DÜZEYİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Elif Gülaç**

**KAYSERİ – 2012**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPUZAL DİABETİK HASTALARDA  
İNSÜLİN VE METFORMİNİN ENDOMETRİYAL  
KALINLIK, IGF1 VE IGF1 RESEPTÖR DÜZEYİ  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN VE KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Bülent ÖZÇELİK**

**Dr. Elif GÜLAÇ**

**KAYSERİ – 2012**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR .....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....	28
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇLAR .....	47
7. KAYNAKLAR .....	49
ONAY SAYFASI .....	60

## TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent Özçelik'e en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen değerli hocalarıma şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis, poliklinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme ve tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdikleri sabır ve destekten dolayı sevgili eşime ve oğluma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Endometrial ürünler .....	11
<b>Tablo 2.</b> Endometrium kanseri risk faktörleri .....	14
<b>Tablo 3.</b> Endometrium kanseri ve histolojik tiplerinin görülme yüzdeleri .....	15
<b>Tablo 4.</b> Tip 1 ve tip 2 endometrium kanserler arasında genetik farklılık .....	17
<b>Tablo 5.</b> Gruplar arasında hasta yaşı, VKİ, menapoz süreleri, ilaç kullanım süreleri, diabet süreleri, gravida ve parite karşılaştırması. ....	32
<b>Tablo 6.</b> Gruplar arasında TSH,sT3, sT4, FSH ve E2 karşılaştırması. ....	33
<b>Tablo 7.</b> Gruplar arasında açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, HOMA-IR ve HgbA1C değerleri karşılaştırması. ....	33
<b>Tablo 8.</b> Gruplar arasında kolesterol, HDL, LDL ve TG karşılaştırması.....	34
<b>Tablo 9.</b> Gruplar arasında BUN, kreatin, AST, ALT ve LDH karşılaştırması.....	34
<b>Tablo 10.</b> Gruplar arasında endometrial kalınlıkların ve endometrial patolojilerin değerlendirilmesi.....	35
<b>Tablo 11.</b> Endometriumda östrojen, progesteron, IGF-1 reseptörleri ve IGF-1'in boyanması ve derecelendirilmesi. ....	36
<b>Tablo 12.</b> Reseptör pozitifliği yüzdeleri ve ki kare testiyle grupların kıyaslanması özetlenmiş gruplardaki endometrial stroma ve bezdeki östrojen (E), progesteron (P), IGF-1 reseptörleri ve IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. ....	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> IGF reseptörü .....	7
<b>Şekil 2.</b> Dış faktörlerin endometrium hücresi üzerine etkileri.....	10
<b>Şekil 3.</b> Büyüme hormonunun kadın reproduktif sistemindeki etkileri.....	13
<b>Şekil 4.</b> Hücre döngüsü düzenleyicileri .....	16
<b>Şekil 5.</b> Tip 1 ve 2 endometrium tümörlerinde genetik ve epigenetik değişiklikler.....	16
<b>Şekil 6.</b> IGF ilişkileri .....	18
<b>Şekil 7.</b> İnsulin direnci ve etkileri .....	20
<b>Şekil 8.</b> Metforminin IGF düzeylerine ve kanser gelişimine etkisi. ....	24
<b>Şekil 9.</b> Metforminin AMPK etkisi.....	25
<b>Şekil 10.</b> İmmünohistokimyasal Boyama Örnekleri .....	38

## **KISALTMALAR**

DM	: Diabetes Mellitus
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
VKI	: Vucut kitle indeksi
Hgb A1c	: Hemoglobin A1c
HOMA-IR	: Hemostatic Model Assessment-İnsulin Rezistans.
IGF-1	: İnsulin Like Growth Factor-1
E	: Östrojen
P	: Progesteron
E2	: Östradiol
ER	: Östrojen Reseptör
PR	: Progesteron Reseptör
EGF	: Epidermal Growth Factor
TGF	: Transforming Growth Factor
IGFBP	: İnsulin Like Growth Factor Binding Protein
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
HT	: Hipertansiyon
HNPCC	: Kalıtsal Non- poliposis Kolorektal Kanser
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
PI3K	: Fosfoinosit 3 kinaz
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

sT3	: Serbest tiroid hormon 3
sT4	: Serbest tiroid hormon 4
sT	: Serbest testesteron
T	: Testesteron
FSH	: Follikül Stimüle Hormon
AMPK	: AMP aktive protein kinaz
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
MTOR	: Mammarian target of rapamycin
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
LDH	: Laktat dehidrogenaz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
OAD	: Oral antidiabetik
AG/Aİ	: Açlık glukoz/ açlık insülin
DFS	: Hastalık serbest zamanı
PIK3CA	: Fosfoinozimid-3-kinaz katalitik alfa polipeptid
PTEN	: Fosfataz ve tensin gen
UKPDS	: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması
NCI	: Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma
MLH 1	: Mut L Homolog 1
TP 53	: Tumor Protein 53
HER 2 /neu	: Humon Epidermal Growth Factor Receptor 2
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinukleotid

NADH : Nikotinamid Adenin Dinukleotid Hidrogenaz

AMP : Adenozin monofostat

ATP : Adenozin trifosfat

Rb : Retinoblastom

## ÖZET

**Amaç:** Endometrium kanseri ve endometrial hiperplaziler için en önemli risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), nulliparite, erken menarş, geç menapoz, anovulasyon ve inferitilite yer almaktadır. Özellikle DM öyküsü endometrium kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmadaki amacımız, endometrial hiperplaziler ve endometrium kanserinde risk faktörü olan diabette, metformin ve insülinin endometrial kalınlık ve IGF-1 düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

**Yöntem ve Gereçler:** Kliniğimize başvuran postmenopozal diabetik kadınlardan, semptomatik olanlar ile asemptomatik olup transvajinal ultrasonografide endometriümları 5 mm'nin üzerinde olan kadınlar başvuru sıralarına göre insülin, metformin ve kombine ilaç kullanımı öykülerine bakılarak 25'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Benzer başvuru şikayeti ile gelen ve diabetik olmayan postmenopozal kadınlardan kontrol grubu oluşturuldu. Hastalardan endometrial örnekleme yapılarak, endometrial patolojileri değerlendirildi. Grupların demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, endometrial kalınlıkları ve patolojileri ile endometriumdaki östrojen, progesteron, IGF-1 reseptörleri ve IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırmaları yapıldı.

**Bulgular:** : Hasta gruplarının yaş, vucut kitle indeksi, menopoz, diabet, ilaç kullanım süresi, gravida, parite, Hgb A1c, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili, açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR değerleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri bakımından yapılan karşılaştırmasında istatistiksel anlamda fark yoktu. Endometrial östrojen, progesteron, IGF-1 reseptörleri ile IGF-1 düzeyleri arasında yapılan karşılaştırma sonucunda da gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilmedi. Endometrial kalınlık açısından gruplar karşılaştırıldığında metformin tedavisi alan gruplarda endometrial kalınlıklar insülin kullanan guruba göre anlamlı olarak düşük bulunurken en fazla inceliğin sadece metformin kullanan grupta olduğu tespit edildi. Endometrial patolojiler açısından anlamlı fark görülmez iken endometrial kanser oranının metformin kullanan grupta daha düşük olması dikkat çekici idi.

**Sonuç:** Diabetik hastalarda, endometrial kanser gelişimi açısından risk faktörü olarak görülen artmış IGF-1 düzeyleri, insulin ve metforminin tek ya da kombine kullanımına bağlı anlamlı bir değişiklik göstermemesine rağmen metformin kullanan hastalarda endometrial kalınlıkların anlamlı bir şekilde düşük olması metforminin diabetik hastalardaki endometrium dokusu üzerine olabilecek koruyucu etkileri açısından önemli görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Diabet; postmenopozinsülin; metformin; endometrial kalınlık; IGF1.

## ABSTRACT

**Objective:** The most important risk factors for endometrial cancer and hyperplasias are obesity, hypertension, diabetes mellitus (DM), nulliparity, early menarche, late menopause, anovulation, and infertility. In particular, history of DM is strongly correlated with endometrial cancer. In this study, we aimed to compare the effects of metformine and insuline on endometrial thickness, and IGF - 1 levels in women with diabetes.

**Material and Methods:** Postmenopausal women known to have diabetes mellitus applying to our clinics with postmenopausal bleeding and/or found to have increased endometrial thickness above 5 milimeters at rutin examination, were consecutively allocated to three groups, each consisted of 25 women, based on their anti- diabetic treatment; metformine, insuline, and combined groups. Postmenopausal women who had the same complain and/or ultrasonografic finding without diabetes constituted control group. Endometrial sampling and pathological examination were performed for all women. Demographical characteristics, endometrial thickness, and pathologies, estrogen, progesteron, IGF- 1 receptor status and IGF-1 levels were compared between groups.

**Results:** There were no statistically significant difference between groups with regard to age, duration of anti- diabetic treatment, body mass index, menopausal status, diabetes, gravida, parity, HgbA1c levels, thyroid hormone levels, blood lipid levels, fasting blood glucose levels, fasting insuline levels, HOMA-IR levels, renal and hepatic transaminase levels. No significant difference between endometrial pathologies, estrogen, progesteron and IGF-1 receptors, and IGF- 1 levels was found. In the comparison of endometrial thickness, between metformin treated groups and insulin group were significantly lower in metformin treated groups. Rate of endometrial cancer was noted to be lower in metformin treated group despite there was no significant difference between endometrial pathologies.

**Conclusion:** Insuline, metformin and their combination for treatment of diabetes have no significant effect on IGF-1 levels which is suggested as a risk factor for endometrial cancer in women with diabetes. Thickness of endometrium is significiantly lower in metformin treated groups showed metformin may be protective effect on endometrial tissue in diabetic patients.

**Key Words:** Diabetes; postmenopause; insuline; metformine; endometrial thickness; IGF- 1.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri ve endometrial hiperplaziler için en önemli risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), nulliparite, erken menarş, geç menapoz, anovulasyon ve inferitilite yer almaktadır. Özellikle DM öyküsü endometrium kanseri ile ilişkili bulunmuştur (1). Endometrium kanseri ve atipi içeren endometrial hiperplazi, özellikle postmenopozal kanaması olan kadınlarda karşımıza çıkabilen önemli patolojilerdir. Birçok çalışma hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın ultrasonografik olarak ölçülmesinin endometrial patolojilerin saptanmasında tarama yöntemi olarak kullanılabilceğini göstermiştir (2). Endometrium ve over kanserinde tarama yöntemi olarak transvaginal ultrasonografinin yeri olduğuna dair kanıt olmamasına rağmen, pratikte birçok postmenopozal kadın şikayeti olmasa bile rutin jinekolojik muayene yanında pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Bu hastalarda endometriyumun kalın olarak izlenmesi hekimi hastanın yönetimi konusunda sıkıntıya sokabilmekte ve sıkça biyopsi almaya zorlayabilmektedir. Genel olarak asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığının >5 mm olması patolojik olarak kabul edilmekte ve endometrial örnekleme önerilmektedir (2).

DM tüm populasyonlarda ve yaş gruplarında yaygın olarak görülen, insülin eksikliği ya da insüline karşı direnç nedeniyle oluşan ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Tüm sistemleri etkileyen kronik bir hastalık olup komplikasyonları oldukça yaygındır (3). Son birkaç dekatta diyabet ve kanser tanısı alan hasta sayısında önemli bir artış kaydedilmiştir. Bazı araştırmacılar DM'un epidemik niteliğinde olduğunu vurgulanmakta ve tüm dünyada 2025 yılında diyabet

hastalarının 320 milyon dolayında olacağı tahmin edilmektedir. Benzer bir şekilde kanser olgularında sayı hızla artmaktadır ve 2008 de tahminen 12,4 milyon yeni kanser tanısı konulduğu hesaplanmıştır (4).

Diyabet-kanser ilişkisinde diyabet ve kanser gelişimini kolaylaştırıcı ortak risk faktörleri bulunmuştur (5). Diyabet süresi, tedavide kullanılan ajanların kanser gelişimine etkisi ve diyabet gelişimi sürecindeki patofizyolojik mekanizmaların kanser gelişimine katkısı bulunup bulunmadığı sorularının cevapları hala karmaşıklığını korumaktadır ve geniş ölçekli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Uzun yıllardır epidemiyolojik kanıtlar kanserin, diyabet ve belli diyabet risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Karaciğer, pankreas, endometrium, kolon, rektum, meme ve mesane kanserlerinin diyabetik hastalarda daha sık geliştiği, prostat kanserinin daha az izlendiği bilinmektedir ve diğer kanser türleri ile diyabet ilişkisi kesin değildir. Ayrıca son zamanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar DM tedavisi için kullanılan bazı ilaçların kanser riski artışı veya azalması ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle metforminin kanser gelişimini engellediği ve insulin glargine kullanımının kanser gelişimine neden olduğuna ilişkin yayınlar yapılmaktadır (6).

Metformin, biguanid grubu bir oral antihiperglisemik ajandır ve tip 2 diabet tedavisinde kullanılır. İnsulin ise tip 1 ve tip 2 diabet tedavisinde kullanılan bir ajandır. Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, polikistik over sendromunun patogenezinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, metformin insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur (7). Ayrıca metforminin bu hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından olan endometrial patolojiler üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda metforminin endometrium üzerine antiproliferatif etkileri olduğuna dair vaka sunumları ve hayvan çalışmaları bildirilmiştir (8). Buna karşılık insulinin hücre proliferasyonunu ve hiperplaziyi tetiklediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (9).

Bizim çalışmamızdaki amaç, postmenopozal ve diabetik hasta grubunu ele alarak, bu grup hastada endometrial proliferatif patolojilerin ve özellikle kanserin gelişiminde önemli bir faktör olarak görülen IGF-1 düzeylerinin insulin ve metformin kullanımına göre endometrium seviyesinde nasıl bir farklılık gösterdiğini araştırmaktır. Bu amaçla insülin, metformin ve bu ilaçların kombinasyonunu

kullanan, kanama Şikayeti ile kadın doğum polikliniğine başvuran ya da rutin kontrolleri nedeniyle kadın doğum yada endokrin polikliniğine başvuran ve asemptomatik olup TVUSG de endometrial kalınlıkları 5 milimetreden kalın tespit edilen daibetik hastalardan endometrial örnekleme yapılarak endometrial patalojileri değerlendirildi. Endometrial strojen reseptörü, progesteron reseptörü, IGF-1 reseptörleri ve IGF-1 düzeyi bakılarak endometrium üzerine bu iki ilacın etkilerini araŐtırıp karşılaştırmak amaçlanmaktadır. Literatürde bu konu ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ENDOMETRİUM

#### 2.1.1. Fizyopatolojisi

Endometrium ovarian hormonal stimülasyonun yoğunluğuna ve natürüne bağlı olarak sabit değişiklikler gösterir. Morfolojik olarak endometrium; alt uterin segmente ait mukoza (isthmik mukoza ) ve korpus segmentine ait mukoza (fundal mukoza ) olarak ikiye ayrılır.

Alt uterin segmente ait mukoza, fundal mukozadan daha incedir. Buradaki glandlar ve stroma hormonal stimülasyona daha az cevap verir. Endoservikal mukozadan alt uterin segmente doğru, gittikçe artan bir morfolojik geçiş vardır. Endometriumun büyük bir kısmının bulunduğu korpusu döşeyen mukoza ise hormonal stimülasyonlara daha iyi cevap verir. Burada endometrium zona basalis ve zona fonksiyonalis olmak üzere iki kısma ayrılır.

Zona Basalis: Erken proliferatif glandların bulunduğu, yoğun iğsi hücrelerden oluşmuş stromanın eşlik ettiği, myometriuma yakın tabakadır. Karakteristik olarak myometrium ile zona basalisin birleştiiği kısımlar irregülerdir ve endometrial stroma ile düz kas tabakası bu noktalarda birbirlerinin içerisine girmişlerdir. Bu düzensizlik patolojide yanlış yorumlara neden olabilir. Özellikle endometrial adenokarsinomalı hastalarda yüzeysel myometrial invazyon değerlendirilirken önemlidir. Basal tabaka endometriumun rezerv hücre tabakasını meydana getirir. Undiferansiye ve inaktif görünüme sahip olup, hormonal stimülasyona cevabı yoktur. Basal tabaka, menstruasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabakanın yeniden rejenere olmasını

sağlar. Basal tabakada glandlar, pseudostratifiye erken proliferatif görünümündedir. Hücre çekirdekleri glandüler basal tabakaya dik ve uzunca olup yoğun bazofilik kromatine sahiptirler. Bu hücrelerde mitoz nadirdir, sekretuar değişikliklere uğramazlar. Basal tabakada stromayı oluşturan hücreler spindle şekilli ve non-desidualizedir. Ancak farklı olarak gebeliğin ikinci yarısından itibaren sekretuar glandüler değişiklikler ve stromal desidualizasyon meydana gelir. Probe küretaj materyallerinde fonksiyonel tabaka ile basal tabaka kolaylıkla ayırd edilebilir. Ancak fonksiyonel tabakanın erken proliferatif döneminde yapılan probe küretajlar da, bu iki tabakayı ayırd etmek kolay olmayabilir.

Zona Fonksiyonalis: Fonksiyonel tabakanın karakteristik özelliği protean değişiklikler göstermesidir. Zona fonksiyonalis de kompakta ve spongiyoza olmak üzere iki kısma ayrılır.

Endometriumun epitelyal elementleri: Morfolojik olarak 4 hücre tipinden meydana gelir.

1. Proliferatif veya Basal tip hücre: Proliferatif dönemde mitotik aktivite fazladır.
2. Sekretuar Hücreler: Ovulasyona yakın dönemde proliferatif hücrelerde sekretuar materyal, subnükleer vakuolizasyon gösterir ve ovulasyondan sonra supranükleer geçiş göstererek glandüler lümene salgılanırlar. Endometrium yüzey epitelinde yaygın olarak bulunurlar.
3. Silialı Hücreler: Endometrial örneklemelerde her zaman bulunurlar ve bazal tip hücrelerin bir diferansiyasyonları oldukları tahmin edilir. Eğer bu hücreler glandlarda baskın hale gelirse silier metaplazi olarak adlandırılır.
4. Glandüler Epitel: Normal endometrial glandlar nonstratifiye küboidal hücrelerden kolumnar epitel hücrelerine kadar giden hücreler ile döşelidir. Tüm siklus boyunca bu hücreler mevcuttur.

Mezenşimal Elementler:

1. Selüler Elementler: Endometrial stroma hücreleri stromanın baskın hücreleri olup menstruel siklusun evresine göre görünüşleri değişiktir. Nötrofiller premenstruel ve normal menstruel safhada ve hemen sonrasında endometriumda görülür. Lenfositler endometrial stromanın normal elamanları

olup agreste olarak lenfoid follikülleri oluştururlar. Plazma hücrelerinin mevcudiyeti anormal kabul edilir.

2. Vasküler Elementler: Endometriumun radial arterleri myometriyumun arkuat sisteminden doğarlar. Radial arterler uterin kaviteye doğru ilerledikçe, önce bazal dalları sonra spiral arterleri oluştururlar. Bazal arterler steroid hormonlara cevap verirler. Luteal faz ve proliferasyon fazında intermittant kontraksiyonlarla spiral arterioller steroid hormonlara cevap verirler.

### **2.1.2. Reseptörleri**

Hedef hücrelerin kendine özgü işlemlerini yerine getirebilmesi için dolaşımdaki hormonların hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanması gerekmektedir (10). Endometriumdaki hücreler iki ana tip hormonal etki ile etkileşmektedir. Birincisi peptid ve glikoprotein hormonlar hücre membranı seviyesindeki reseptörlerle etkileşmektedir. İkincisi ise steroid hormonlar hücre içerisine girip hücre içerisindeki reseptörleriyle etkileşmektedir.

#### **1-Hücre İçi Reseptörler**

Çekirdek içindeki reseptörler transkripsiyonun aktivasyonuna yol açarlar. Örnek olarak östrojen ve tiroid hormon reseptörleri.

#### **2-G Protein Reseptörleri**

Bu reseptörler hücre membranını boydan boya geçen tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Özel bir hormon bağlanması, G proteini ile etkileşime yol açarak ikinci iletiçiyi aktive eder. Örnekler arasında tropik hormonlar, prostoglandinler, ışık ve koku reseptörleri vardır. İkinci iletiçiler adenilat siklaz enzimini, fosfolipaz sistemini ve kalsiyum iyonu değişimini içerir.

#### **3-İyon Kapısı Kanallar**

Bu hücre yüzey reseptörleri bağlanma sonrası iyon kanallarının açıldığı birden çok birimden oluşmuştur. İyonların içeriye akımı hücrelerin elektriksel aktivitesini değiştirir. Asetil kolin reseptörü buna en güzel örnektir.

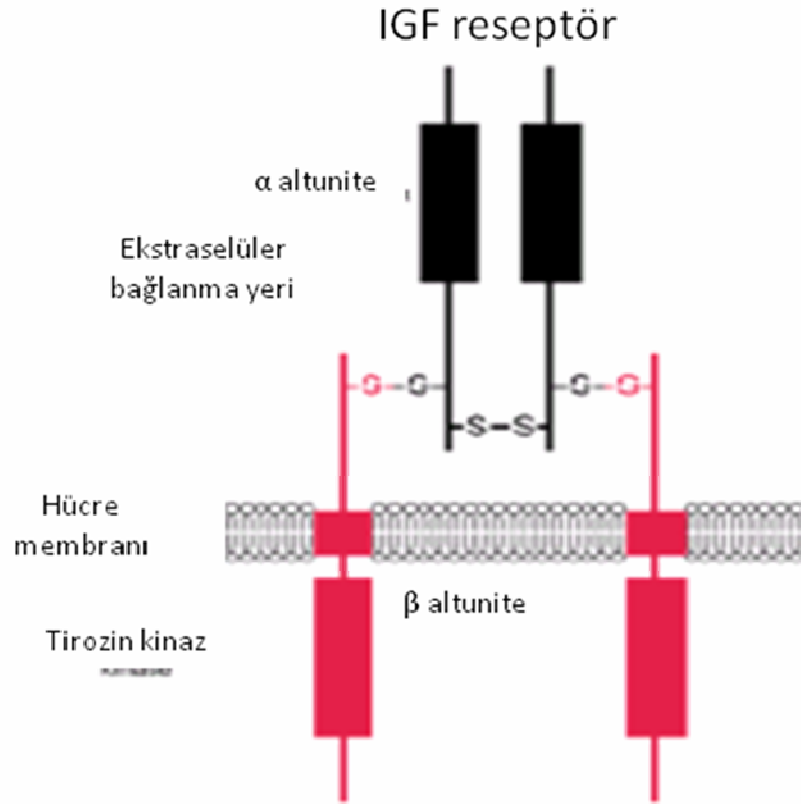
#### **4- İntrinsik Enzim Aktiviteli Reseptörler**

Bu transmembran reseptörler, tirozin veya serin kinaz aktiviteli bir hücre içi parçaya sahiptir. Bağlanma reseptörde otofosforilasyona ve aktiviteye yol açar. Örnek olarak

insülin ve büyüme faktörleri ( tirozin kinaz) için olan reseptörler ile aktivin ve inhibin (serin kinaz) için olan ortak reseptörler verilebilir.(Şekil 1)

#### 5- Diğer Reseptörler

Yukarıdaki kategorilere uymayan reseptörler LDL, prolaktin, büyüme hormonu ve bazı büyüme faktörleri için olan reseptörleri içerir.



Şekil 1. IGF reseptörü

#### 2.1.2.1. Endometriumdaki östrojen ve progesteron reseptörleri

Endometrium hem hipofiz gonadal aksın hedef organı hem de başlı başına endokrin organdır. Endometriumdaki östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) bulunmaktadır. ER'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  çeşitleri, PR ise A ve B iki majör izoformu bulunmaktadır. ER $\alpha$  ve ER $\beta$  ekspresyon oranı ile PR-A ve PR-B oranı endometrial değişimde ve endometrial patolojilerde önemli rol almaktadır (11). ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR-A ve PR-B normal endometriumdaki menstrasyon sırasında siklik varyasyonlar da

bulunmaktadır. ER $\alpha$ , ER $\beta$  ile yüksek oranda homologdur, östradiol (E2) ile yüksek bağlanma eğilimindedir ve ER bağlı gen transkripsiyonunu uyarması özelliği vardır. ER $\alpha$  hem normal hem de endometrium kanserinde benzerdir fakat ekzon 5 ek yeri varyantı sadece endometrial adenokanserlerde bulunmaktadır (12). Progesteron, endometriumda PR ile fizyolojik östrojenin negatif regülasyonunu sağlamaktadır. Son yıllarda PR geninde fonksiyonel polimorfizm ve buna bağlı artmış PR-B transkripsiyonu ve PR-B ile PR-A balansındaki değişiklik artmış endometrial kanser ile ilişkili bulunmuştur (13). Buna bağlı olarak PR gen polimorfizmi taraması yüksek endometrial kanser riski hastalarda faydalıdır (13). Birçok çalışmada ER $\alpha$  ve PR-A evre, histolojik derece ve survey ile korele bulunmuştur ayrıca ER ve PR bağımsız prognostik faktörlerdir (14). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü evre 1 ve 2 endometrial kanser olan hastalarda bu reseptörlerin bakılmasını önermektedir. Fakat PR, ER'ün aksine hastalık serbest zamanında ( disease free survival-DFS) daha öngörücüdür (15). ER $\alpha$ , endometrium kanserli hastalarda tümörün evresi ve derecesinin bağımsız prognostik bilgisini sağladığına inanılmaktadır (16). Ayrıca ER $\beta$ /ER $\alpha$  mRNA oranları invaziv karsinomda yüksek raporlanmıştır. ER $\beta$ , myometrial invazyon için önemlidir (17). PR endometrial kanser gelişiminde yer almaktadır ve azalmış PR-B kötü diferansiye endometrium kanserle ilişkilidir (18).

### **2.1.3. Hormonal etki**

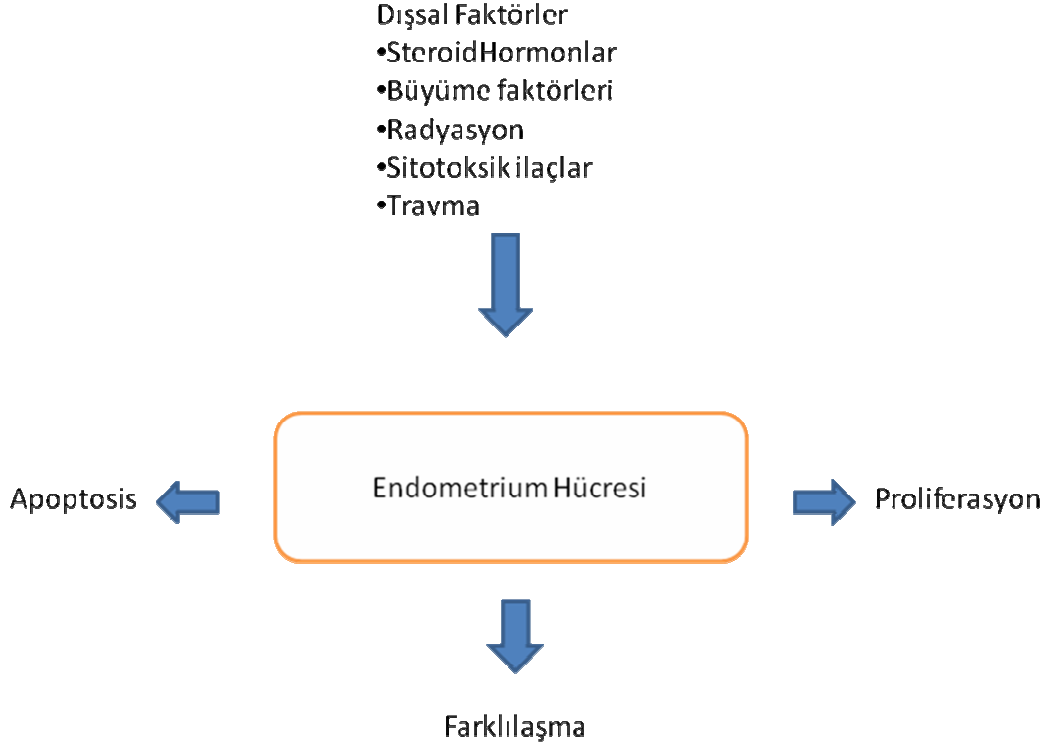
Östrojen ve progesteron hormonları, endometriyal maturasyonun anahtar ayarlayıcılarıdır, bu süreçteki rolleri karmaşıktır. Ovaryan östrojen ve progesteron implantasyon için uterusu uygun hale getirir ve başarılı gebelik için gereklidir. Hem epitel hem de stromal kısımlar östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese eder ve yanıt hormonların konsantrasyonunun yanı sıra bu reseptörlerin seviyesine de bağlıdır. Progesteron erken embriyonik gelişim, implantasyon, plasentasyon ve fetal gelişim için gerekli olan uterin fonksiyonların devamını sağlamaktadır. Desidualizasyon sırasında stromal hücreler progesterona yanıt olarak desidual hücrelere differansiye olmaktadır. Desidualizasyon aynı zamanda hücre dışı matriksin yeniden şekillendirilmesi ve integrin ekspresyonunu kapsamaktadır (19). Endometrial luminal epitel doku homeostazisini sürdürmenin yanı sıra, mikrobiyal enfeksiyonun önünde bir engel olarak da görev yapmaktadır. Uterin epitel hücrelerinin yüzeyinde glikokaliks olarak adlandırılan apikal glikoproteinler vardır.

#### 2.1.4. Histolojik yapı

Proliferasyon veya folliküler faz overlerde follikül gelişiminin başlamasından ovulasyon oluncaya kadar olan dönemi, sekretuar ya da luteal faz ise ovulasyondan sonraki dönemi kapsar. Normal siklusta postovuluar dönem sabittir ve 14 gündür. Bu döngüsel değişiklik menopoz dönemine kadar devam eder.

Yaşamın 5. dekatında hormonal fonksiyonların kaybolmasıyla kadın, perimenopozal döneme girer. Bu dönemde menstruel kanama aralıkları uzar ve kanama miktarında azalır. Böylece yetersizleşmeye başlayan ovarian fonksiyondan dolayı, disfonksiyonel uterin kanamalar meydana gelir. Ovarian folliküler gelişimin ve ovulasyonun sona ermesi ile menstruel periodlar kesilir ve menopoz başlar. Böylece uterus, ikinci kez inaktif perioda geçer. (Premenarş döneminde olduğu gibi). Glandüler yapı ve endometrium kalınlığı oldukça farklılık gösterir. Perimenopozal ve postmenopozal dönemde birkaç farklı pattern görülebilir.

Menopozda fonksiyonel tabaka kaybolur, atrofik endometrium kalır. Atrofik epitel non-stratifiye olup, tek sıra yassı veya küboid epitel ile döşelidir. Mitotik figürlere pek rastlanmaz. Nükleus sitoplazma oranı yüksektir ve spesifik sitoplazmik diferansiyasyon genellikle yoktur. Silia nadiren görülebilir. Bu tanımlanan şeklin dışında, sayıca artmış, atrofik epitel ile döşeli, kistik genişlemeler gösteren glandlar izlenebilir. Stroma spindle hücrelerden oluşmuş olup, predesidualize veya desidualize değildir. Nükleuslar yoğun piknotik olabilir. Atrofik endometrium, değişik klinik durumlarda meydana gelebilir. Geç postmenopozal ve premenarş yıllarda endometriumun atrofik olması normaldir. Endometrium intrinsik (içsel) hormonal değişikliklere verdiği yanıtın dışında ekstrinsik (dışsal) bir takım faktörlere bağlı olarakta değişiklikler göstermekte olup bu etkenler Şekil 2 (dış faktörlerin endometrium üzerine etkileri) de gösterilmiştir. Reprodüktif yıllar boyunca atrofik pattern özellikle oral kontraseptif kullananlarda ve prematür ovarian yetersizlikte görülebilir.



**Şekil 2.** Dış faktörlerin endometrium hücresi üzerine etkileri

### 2.1.5. Endometrial Ürünler

Uterusun en dinamik bölgesi olan endometriumdan birçok madde salgılamaktadır (Tablo 1) (20). Ayrıca embryo için gerekli olan immunolojik ve hormonal ortamı hazırlamakta endometriumun görevidir. Endometrial sekretuar ürünler tablo 1 de gösterilmiştir.

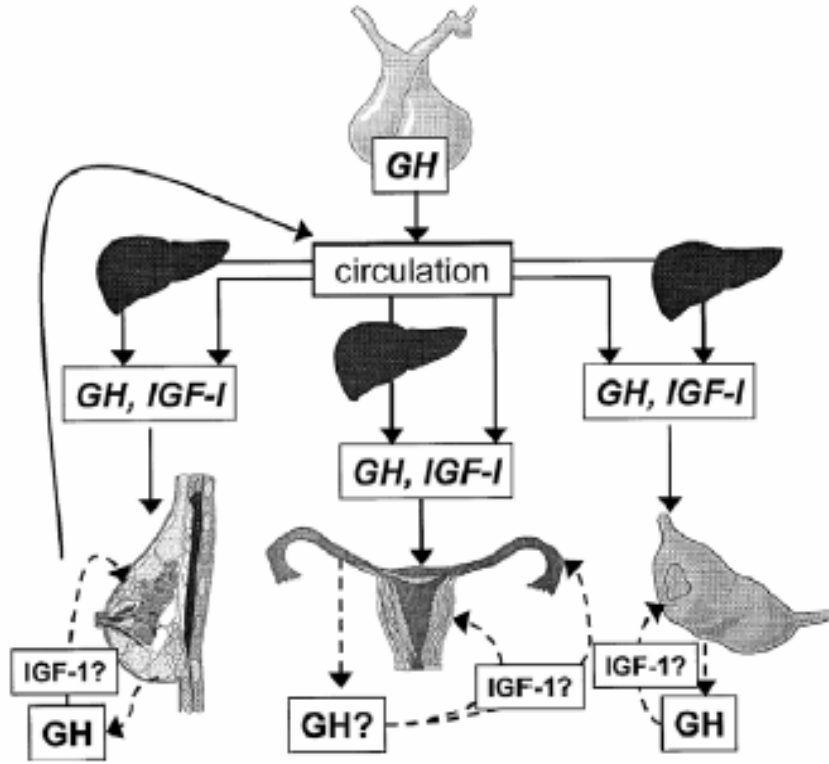
**Tablo 1.** Endometrial ürünler

<b>Lipitler</b>	<b>Sitokinler</b>	<b>Peptidler</b>
Protoglandinler	Interlökin-1 $\alpha$	Prolaktin
Tromboksanlar	Interlökin-1 $\beta$	Relaksin
Lökotrienler	Interlökin-6	Prorenin ve renin
	Interferon	Endorfin
	Koloni uyarıcı faktör-1	Endotelin-1
	Tümör nekroz faktör- $\alpha$	Kortikotropin salgılatıcı hormon
		Fibronektin
		Uteroglobulin
		Lipokortin
		Paratiroid hormon benzeri protein
		Integrinler
		Epidermal büyüme faktörü
		IGF-1
		IGF-2
		IGFBPler 1-6
		Vasküler endotelial büyüme faktörü

### **2.1.6. IGF Büyüme faktörünün endometrial fonksiyonu**

Büyüme faktörleri ve peptidler otokrin veya parakrin etki ile hormonların hedef dokulardaki etkilerine aracılık etmektedir. Endometrial stromal hücreler de İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 ve 2 ile IGF bağlayıcı proteinleri (IGFBP) üretilmektedir. IGF reseptörleri endometrial hücre zarında bulunmaktadır. IGF'lerin proliferatif, farklılaştırıcı ve metabolik etkileri mevcuttur. Östrojen endometriumda IGF-1 gen ekspresyonunu uyarmaktadır ve östrojenin etkisine aracılık ettiğine inanılmaktadır. Endometriumda 6 çeşit IGFBP tanımlanmıştır fakat en fazla IGFBP-1 bulunmaktadır. Bu protein geç sekretuar fazda predesidual endometrial stromal hücrelerden ve gebelikte desiduadan progesteronun etkisi altında salgılanmaktadır

(21). IGFBP-1'in primer negatif düzenleyicisi insulindir ve IGFBP-1'in transkripsiyonunu inhibe eder. IGFBP-1 endometriumda ve trofoblastik hücrelerde IGF-1'in reseptöre bağlanmasını ve biyolojik etkisini inhibe etmektedir. IGF sisteminin endometrial proliferasyonun ve farklılaşmasının regülasyonunda otokrin ve parakrin fonksiyonu bulunmaktadır (22). Implantasyon sonrası desidual IGFBP-1, embriyoya endometrial yüzeydeki IGF'in etkisini düzenlemektedir. IGFBP-1 yokluğu artmış endometrium kanseri ile ilişkilidir. Karşılanmamış östrojen gibi karşılanmamış IGF-1 de kontrolsüz endometrial proliferasyona ve ilerisinde endometrial kanser oluşumuna yol açmaktadır. IGF sistemini kodlayan mRNA ölçümü moleküler seviyede endometriumun endojen ve ekzojen östrojen cevabını hesaplamaya olanak sunmaktadır. Ayrıca IGFBP-1 hormon replasman tedavisinde endometriumun progesterinlere cevabını göstermesinde faydalı bulunmuştur (23). Yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP seviyeleri perimenapozal hastalarda artmış meme kanseri gelişimi riski ile ilişkili bulunmuştur (24). Pre-postmenapozal kadınlarda yüksek IGF-1 seviyeleri servikal, ovarian ve endometrial kanser için yüksek risk ile ilişkilidir(25-28). In vitro ve in-vivo ortamda yüksek IGF-1 varlığında benign uterin tümör olan myom gelişmektedir (29). Sıklıkla insülin direnci görülen polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda artmış plazma IGF-1 eşlik etmektedir. Plazma IGF seviyeleri endometrioziste de yüksektir fakat hem PCOS'ta hem de endometrioziste IGF seviyeleri endometriumda azalmıştır buda implantasyonda önemli rol alan IGF nin azlığının infertiliteye katkıda bulunduğunu açıklayabilir. IGF-1 yardımcı üreme tekniklerinde önemli rol almaktadır. Folikül sıvısında ve serumda yüksek IGFBP düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (30-34). IGF'ler küçük polipeptidlerden oluşmaktadır: IGF-1 70 amino grup asitten (aa) ve IGF 2 67 aa'ten oluşmaktadır. Her iki molekül % 67 homolog dizilim göstermektedir. Polipeptid zincirleri insülin gibi üç sülfür-sülfür köprüsüyle oluşmaktadır. IGF-1 kromozom 12 IGF-2 ise kromozom 11 den kodlanmaktadır. IGF'ler endokrin ve parakrin seviyelerde düzenlenmektedir (Şekil 3).



**Şekil 3.** Büyüme hormonunun kadın reproduktif sistemindeki etkileri.

IGF-1 protein ve glikojen sentezini artırarak anabolik etki göstermektedir. Östrojenler ve progesteronlar endometriyumda birçok büyüme faktörü (EGF, TGF, IGF) ile etkileşim içerisinde büyüme ve farklılaşmada etkilidir. Antiöstrojenik ajan olan tamoksifen IGFBP seviyelerini artırarak, IGF-1 transkripsiyonunu inhibe ederek ve IGF 1 reseptörünün IGF-1'e cevabını azaltarak etki göstermektedir (35).

## 2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrial hiperplazi ve tip 1 endometrium kanserinde en önemli risk faktörü karşılanmamış östrojendir. Tablo 2’de risk faktörleri belirtilmiştir.

**Tablo 2.** Endometrium kanseri risk faktörleri

	RR
Karşılanmamış Östrojen	2-10 Kat
Erken Menarş	2 Kat
Geç menapoz	2 Kat
Nulliparite	2 Kat
PKOS	3 Kat
Obezite	2-4 Kat
Diabet	2 Kat
HT	1.5 Kat
HNPCC	Yaşam boyu % 22-50 risk

Diabet ve hipertansiyon endometrial kanser ve hiperplazi ile ilişilidir. Hipertansiyon, diabet ve obezite birbiri içine girmiş risk faktörleridir (36). Endometrium kanseri genellikle postmenapozal görülmektedir ve hastaların % 75’i 50 yaş üzerindedir. Hastaların % 90’ında vajinal kanama tek başvuru şikayetidir. Tablo 3’de endometrium kanseri ve histolojik tiplerinin görülme yüzdeleri özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Endometrium kanseri ve histolojik tiplerinin görülme yüzdeleri

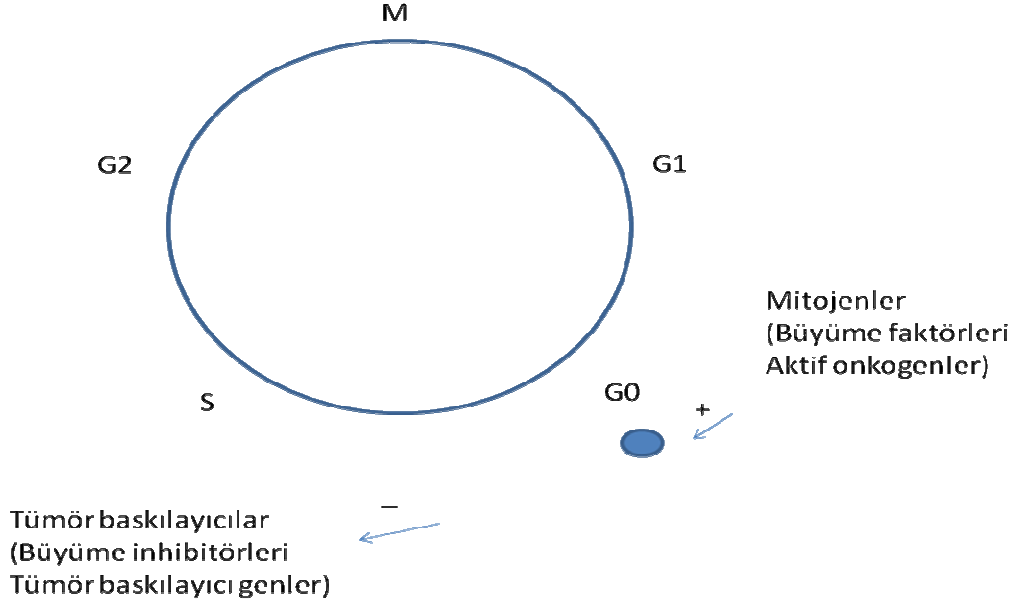
Tip	Görülme Yüzdesi
Adenokarsinom	% 59.6
Adenoakantoma	% 21.7
Adenoskuamöz Karsinom	% 6.9
Şeffaf Hücreli Karsinom	% 5.7
Papiller adenokarsinom	% 4.7
Sekretuar karsinom	% 1.3

Hastaları gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirmesinde uzun süreli sağ kalımı belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır. Bu prognostik faktörleri histopatolojik tip, histopatolojik evre, evre, myometrial invazyon, peritoneal sitoloji, lenf nodu tutulumu, adneksiyal tutulum, serviks tutulumu, tümör boyutu, lenfovasküler boşluk tutulumu, anjiyogenez ve moleküler faktörler, hasta yaşı, E ve P reseptör pozitifliği, DNA ploidi/proliferatif indeks şeklindedir.

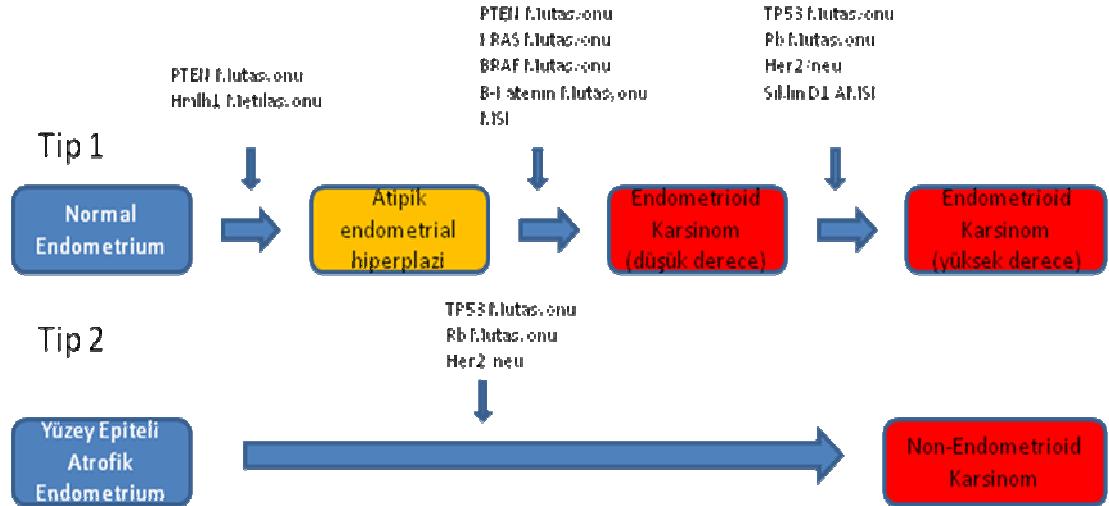
### **2.2.1. Kanser Genetik Temeli Ve Endometrium Kanseri**

Kanser, bir populasyonda hücre sayısını denetleyen çoğalma, programlı hücre ölümü (apoptozis) ve yaşlanma gibi hücre işlevlerinin bozulmasına yol açan genetik değişiklikler nedeniyle, somatik hücre düzeyinde oluşan bir hastalıktır. Kanser, genomun içerdiği genetik bilginin bütünlüğünün kaybolması sonucu oluştuğu için genetik temelli bir hastalıktır. Kanser gelişiminin temelinde hücre döngüsündeki değişiklikler ve hücre çoğalmasının düzenindeki bozulma bulunmaktadır. Hücre döngüsü ve düzenleyicileri Şekil 4’de özetlenmektedir (Şekil 4). Hücre döngüsünün denetlenmesi bazı düzenleyici moleküllerin sentezi, fosforilasyonları, defosforilasyonları ve parçalanmaları sağlanarak yapılır. Bu moleküllerden bazıları, büyüme faktörleri (EGF; IGF v.b.), siklinler (siklin A, B, C, v.b.), ve bunlara bağlı kinazlar ile döngü inhibitörleri (Rb, p5, v.b.) dir. Buna göre mitojenik bir sinyal (insülin büyüme faktörü v.b.) reseptörüne bağlandığında uyarı, hücre içine alınır. Erken yanıt olarak bazı proteinler ağırlıklı olarak fosforilasyon ile aktivite kazanır

(37). Döngüdeki herhangi bir bozukluk sunucunda ortaya çıkan döngünün düzenleyicilerindeki bozukluklar veya etkilenmeler hücrenin apoptozisinde inhibisyona neden olmaktadır. Normal endometrial hücrenin kanserleşme süreci Şekil 5’de özetlenmiştir.



Şekil 4. Hücre döngüsü düzenleyicileri



Şekil 5. Tip 1 ve 2 endometrium tümörlerinde genetik ve epigenetik değişiklikler

### 2.2.2 Endometrial hiperplazi ve endometrium kanserinin moleküler genetiği

Endometrium kanseri iki tiptir. Tip 1 kanserler, endometrioid histolojiye sahiptir ve yeni tanı konan endometrium kanseri olguların % 70-80'nini oluştururlar. Tip 2 kanserler non endometrioid histolojisi olan (genellikle papiller seröz veya berrak hücreli) vakalardır ve endometrium kanserlerinin % 10-20'sini oluştururlar. Morfoloji ve klinik farklılığı genellikle paralellik gösterir. Tip 1 ve 2 kanserler farklı genlerde mutasyona sahiptirler (Tablo 4) (38).

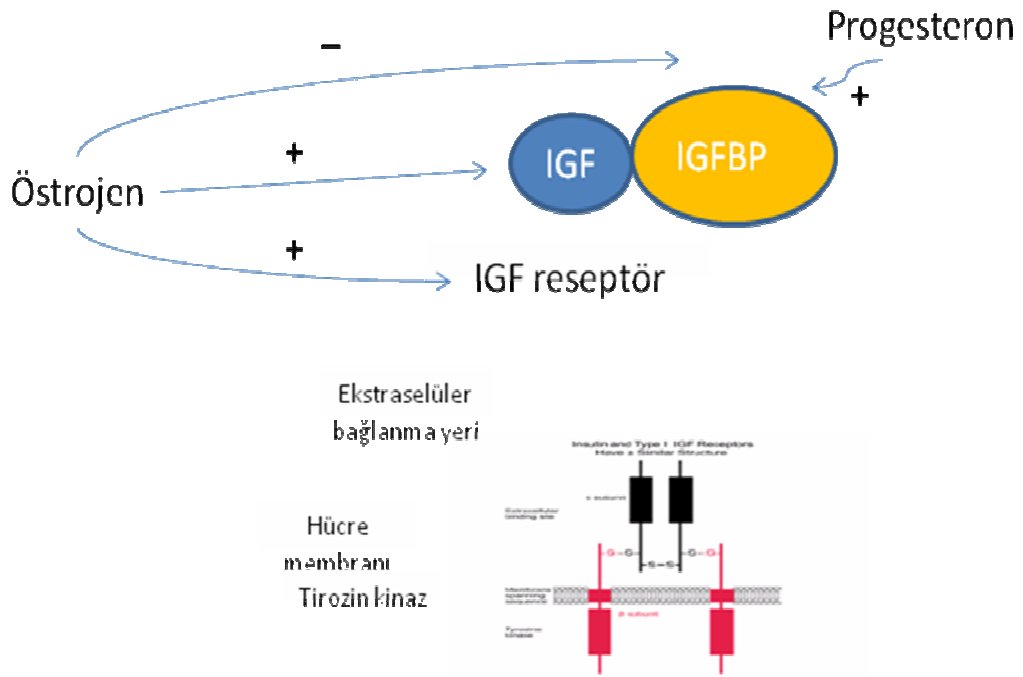
**Tablo 4.** Tip 1 ve tip 2 endometrium kanserler arasında genetik farklılık

Gene	Genetik değişiklik	Tip 1 (%)	Tip 2 (%)
PTEN	Delesyon/mutasyon	55	11
KRAS	Mutasyon	13-26	0-10
$\beta$ -CATENİN	Mutasyon	25-38	Nadir
MLH1	Promoter hipermetilasyonu	17	5
PIK3CA	Mutation	39	
PIK3CA ve PTEN	Mutasyon	27	
TP53	Mutasyon	5-10	80-90
HER2/neu	Overekspresyon		80

### 2.2.3. IGF Büyüme faktörünün endometrium kanserindeki yeri

Endometriumda IGFBP-1 progesteron tarafından uyarılmakta ve insulin tarafından inhibe edilmektedir. IGFBP-1 hücresele düzeyde IGF'lerin düzenlenmesinde rol almaktadır. IGF'ler birçok açıdan mitojeniktirler. Endometriumda östrojen IGF-1, IGF-2 ve IGF reseptörünün mRNA ekspresyonunu uyarılmaktadır. IGF'ler östrojenin aracı molekülleridir. IGFBP-1, IGF-1 için IGF reseptörüyle yarışmaktadır. IGF'ler hem endokrin hem de otokrin/parakrin etki ile endometrial proliferasyonda rol almaktadır. Bu mitojenik etkilerini tirozin kinaz zar IGF reseptörleri ile göstermektedir. IGF'lerin bu mitojenik etkilerinin birçok kanserde malign gelişimde rol aldığına inanılmaktadır (39). IGF seviyelerinin menstrual siklusta dalgalanma

göstermesi üzerine yapılan çalışmada neoplastik endometriumlarda yüksek seviyede IGF-1 reseptörü olduğu gösterilmiştir (40). Başka kanserlerde de artmış IGF-1, IGF-2 ve IGF-1 reseptörü tanımlanmıştır (39). Normal endometriumda IGF-1'in mRNA seviyeleri menstrasyonun proliferasyon ve erken sekretuar evrelerinde yüksek bulunmuştur. IGF-2'in mRNA seviyeleri ise proliferatif fazda yüksek bulunmasına karşın sekretuar fazın tümünde değişmemiştir. Menstrual fazda ise çok yüksek seviyelerde IGF-2 transkripsiyonu bulunmaktadır. Bunun sebebi ise IGF-2'nin olası endometrial rejenerasyondaki rolüdür. Başka bir çalışmada ise IGF-1 ve 2 reseptörlerin mRNA'ları tüm endometrial kanser örneklerinde artarken IGF-1 ve 2 mRNA seviyeleri Tip 2 endometrial kanserlerde daha düşük Tip 1 endometrial kanserlerde yüksek bulunmuştur (41). Şekil 6 de IGF ilişkileri özetlemiştir.



**Şekil 6.** IGF İlişkileri

#### 2.2.4. Diabetes Mellitusun endometrium kanserindeki yeri

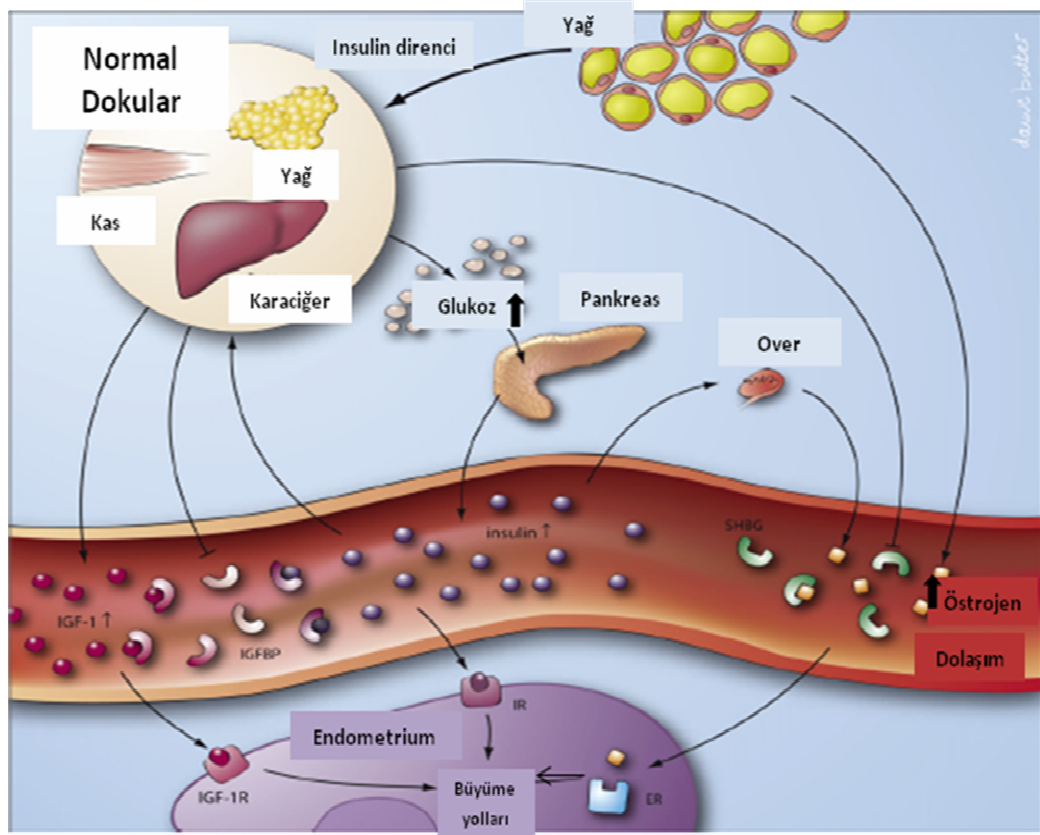
Insulin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemi karsinogenezis ve endometrial kanseriyle ilişkilidir (42). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalara göre artmış endometrium kanser riski; yüksek C peptid konsantrasyonuyla, hiperinsülinemiyle, düşük adiponektin konsantrasyonuyla (endojen insulin hassaslaştırıcısı), uzun süre

insulin tedavisi görmüş tip 1 diabetli hastalarla, tip 1 diabetle ilişkilidir (43). Ayrıca diabet ile endometrium kanser mortalite insidansı arasında pozitif ilişki mevcuttur. Ayrıca diabetli hastalarda obezite, fiziksel aktivite kısıtlılığı endometrium kanseri için bağımsız risk faktörleridir. Diabet, obezite, fiziksel aktivite kısıtlılığına bağlı gelişen hiperinsulinemiye neden olmaktadır ve insulin endometrium hücrelerindeki insulin reseptörlerine bağlanarak endometrial proliferasyona neden olmaktadır (44). Ayrıca hiperinsulinemi seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesini azaltarak serbest östrojen miktarını arttırmaktadır (45). Artmış serbest östrojen seviyeleri de endometrial kanser riskini arttırmaktadır (46). Ek olarak insulin IGFBP seviyelerini azaltarak dolaşımdaki serbest IGF-1 miktarını artırır böylece endometriumda IGF-1 reseptörü aktive olur ve hücre proliferasyon için uyarılır (47). Azalmış IGFBP seviyeleri direkt olarak hücre çoğalmasında ve kanser gelişiminde etkilidir (48). Obezite de görülen düşük adiponektin seviyeleri yüksek E2, insulin direnci ve hiperinsulinemi ile ilişkilidir (49). Azalmış adiponektin seviyeleri artmış endometrium kanser riski ile ilişkilidir (50). Bunlardan dolayı diabetik hastalarda azalmış adiponektin seviyeleri, hiperinsulinemi ve artmış IGF-1 seviyelerinin görülmesi artmış endometrium kanser riski ile ilişkilidir. Obez hastalarda periferik yağ dokusunda androjen aromatzasyonuna bağlı artmış E2 miktarında endometrial kanser gelişiminde etkilidir.

Fiziksel aktif ve düşük yağ oranlı diabetik hastalarda azalmış insulin direnci bulunmaktadır ayrıca bu hastalarda endometrium kanser riski daha az görülmektedir (51). Ayrıca fiziksel aktivite ve düşük yağ oranı olan diabetik hastalarda artmış adiponektin seviyeleri gösterilmiştir (52). Sonuç olarak diabet azalmış fiziksel aktivite ve obezite ile birleştiğinde endometrium kanser riski artmaktadır (53). Ek olarak diabetik hastalarda bozulmuş glukoz seviyeleri ve hiperglisemide kanser riskini arttırmaktadır (43). Yüksek HbA1 seviyelerinde endometrium kanser riskini 2-3 kat arttırmaktadır (54). 2009 yılında yapılmış bir çalışmada insulin ve insulin analoglarıyla tedavi olan diabetiklerde artmış kanser riski olduğu gösterilmiştir (55). Sonraki yapılan çalışmalarda glargin insulin kullanan hastalarda artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (56).

Insülin reseptörleri normal dokularda ve kanser dokularında tanımlanmıştır (57). Normal hücrelerde insulin reseptör B izoformu bulunurken kanser hücrelerinde daha sonra insulin reseptör B formuna farklılaşacak insulin reseptör A formu

bulunmaktadır. Ayrıca hiperinsulinemi durumlarında normal hücrelerde görülen down-regülasyonu özelliği kanser hücrelerinde yoktur. İnsulin seviyeleri ile kanser prognozu ilişkilidir. İnsulin reseptörüne bağlanıp fosfoinosit 3 kinazı (PI3K) ve mitojen aktive protein kinazı (MAPK) aktive eder. Böylece proliferatif ve antiapoptotik duruma yol açar. İnsulin reseptörü ile IGF-1 reseptörü yüksek oranda homologtur. İnsulin sıklıkla IGF-1 reseptörüne bağlanarak aktive eder. IGF-1 reseptörü kanser hücrelerinde normalden fazla görülmektedir (Şekil 7).



Şekil 7. İnsulin direnci ve etkileri

## 2.3. METFORMİN

### 2.3.1. Etki mekanizması, Farmakokinetik ve Kullanım Şekli

Metformin, biguanid grubu bir oral antihiperlipsemik ajandır ve tip 2 diabetes tedavisinde kullanılır. Hiperlipsemi diyetle düzeltilemezse tek ajan tedavisi olarak metformin tercih edilebilir. Metformin, moleküler seviyede adenosin monofosfatla aktive protein kinaz aktivitesini artırır (58). Hepatik glukoz outputunu baskılar,

glukozun intestinal emilimini azaltır, periferik dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (58-59).

Metformin, oral olarak alındıktan sonra ince barsaklardan hızla emilir ve iki saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Yemek, metforminin emilimini ve pik konsantrasyonunu azaltır. Metformin metabolize edilmez ve büyük oranda böbreklerden atılır. Metforminin renal klirensi, kreatin klirensinin yaklaşık üçbuçuk katıdır. Bu da metforminin asıl atılım yolunun tübüler sekresyon olduğunu gösterir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. Metforminin 500mg (60), 850 mg ve 1000 mg tabletlik jenerik formları vardır. Hedef dozu 1500 mg'dan 2550 mg'a kadar değişebilir (58,61). Günlük 1000 mg'ın altında düzenli bir klinik cevap gözlenmez.

### **2.3.2 Metforminin yan etkileri**

En sık yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, şişkinlik, hazımsızlık ve karında rahatsızlık hissidir. GIS yan etkilerinin, barsaklarda metformin konsantrasyonunun artmasının barsak duvarında laktik asit yapımını artırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (58). Metformin, gastrointestinal sistem (GIS) yan etkilerini azaltmak için, yemeklerle birlikte verilir. Birçok klinisyen GIS yan etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte ve 500mg/gün dozunda başlar, tedavi tolere edilebilirse dozu öğlen ve akşam yemeklerinde de 500'er mg alınacak şekilde tedrici olarak artırır. Maksimum doz günde üç kere 850 mg'dır (2550 mg).

Metformin kullananlarda nadir görülen bir yan etki de laktik asidozdur. Ortaya çıkması halinde %30-50 mortaldir. Metformin böbreklerden atılır ve metformine bağlı laktik asidoz genellikle böbrek yetmezliği olan ve plazma kreatinini >1,4 mg/dl olan hastalarda görülür. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda laktik asidoz gelişme ihtimali artar (62). Aktif karaciğer hastalığı olanlarda ve daha önce laktik asidoz geçirenlerde metformin kontrendikedir. Metformin tedavisi, sıvı alımının kısıtlanması gereken bütün major cerrahi girişimlerde durdurulmalıdır ve normal sıvı alımı sağlanıncaya kadar ya da böbrek fonksiyonları normale dönünceye kadar tekrar başlanmamalıdır. Metformin alan hastalar Simetidin almamalıdır. Çünkü simetidin renal klirens için metforminle yarışır ve kan metformin düzeyleri yükselebilir (62). Metforminle renal klirens için yarışan diğer katyonik ilaçlar: Digoxin, amilorid, kinidin, ranitidin, triamteran, trimetoprim ve vankomisinidir.

Metformine bağlı laktik asidoz vakalarının yaklaşık % 10'u hastalara intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasını takiben gelişmiştir (62). Dolayısıyla bazı otörler iyotlu kontrast madde uygulanacak hastalarda 48 saat önce metforminin kesilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşın bazı otörler ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda metformin alırken kontrast maddenin verilebileceğini savunmaktadır.

Metforminle yapılan kontrollü klinik çalışmalarda %10-30 hastada Vit B12 malabsorpsiyonu geliştiği gözlenmiştir. Metformin muhtemelen intestinal intrasellüler kalsiyum metabolizmasını etkileyerek ve ileumda kalsiyum bağımlı Vit B12 absorpsiyonunu önleyerek Vit B12 emilimini azaltır. Ancak anemi gelişimi nadirdir (58).

Metformin FDA'ye göre kategori B bir ilaçtır. Bazı klinisyenler gebelerdeki diabetin tedavisinde rutin olarak metformin kullanmaktadır. Ancak birçok klinik deneyim gebelikte kan şekeri regülasyonu için en uygun ajanın insülin olduğu yönündedir.

Hiperinsülinemi endometrial fonksiyonları ve endometrial çevreyi etkileyerek erken gebelik kayıplarına yol açabilir. Serum glikodelin düzeyi, endometrium fonksiyonunu gösteren bir biyobelirteçtir ve erken gebelik kayıpları olan kadınlarda serum glikodelin düzeyi düşüktür. (63).

IGFBP-1 ise fetomaternal adhezyon oluşumunu kolaylaştırarak implantasyonda ve gebeliğin devamında önemli rol oynar. PKOS'lu kadınlarda implantasyon oranı düşük ve birinci trimester gebelik kayıp oranı daha yüksektir. Metformin tedavisi artmış plazma glikodelin seviyeleri ve azalmış uterin spiral arter direnç indeksi ile ilişkilidir ki bunlar implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca birinci trimester boyunca metformin uygulamanın spontan abortus riskini azalttığı gösterilmiştir (63).

### **2.3.3 Metforminin jinekolojide kullanım alanları**

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, PKOS'un patogenezinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, metformin insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur. Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda dolaşımdaki serbest testesteron seviyelerini azaltarak sağlar. Aynı zamanda sitokrom P450c17X aktivitesinin etkisini

kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir. (58, 61, 62, 64-67).

Böylece metformin; daha düşük testesteron seviyesi, artmış SHBG seviyesi, menstruel siklusta düzelme, kılınmada azalma, kilo kaybı, ovulasyonu sağlayarak gebeliğin gerçekleşmesini kolaylaştırıcı etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel diabetes insidansında azalma sağlar. Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolde azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde artma, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve lipoprotein-a düzeyinde azalma sağlamıştır. (64, 65). Çalışmalarda metforminin vasküler yapılar üzerine koruyucu etkisinin 26 aya kadar uzadığı tespit edilmiştir. (58). PKOS'daki kullanım dozu 2 veya 3 x 850 mg/gündür.

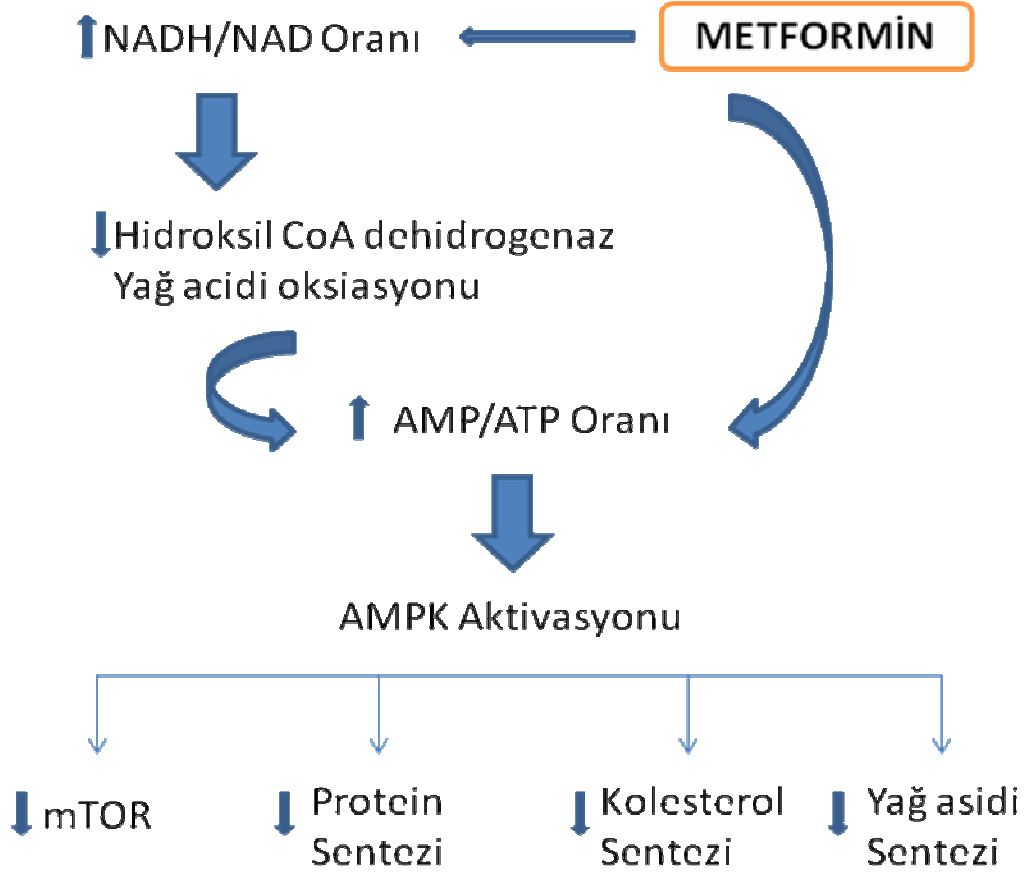
Metforminin bu etkilerine ilave olarak jinekolojide yeni uygulama alanları da bulunmaktadır. Endometrial bezler üzerine olan antiproliferatif etkisi (9, 68, 69) damarsal düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir (70). Endometriotik dokularda artmış aromataz aktivitesi ve lokal östrojen üretimine bağlı olarak progresyon gösterilmiştir. (71). Ayrıca metformin FSH'yı ve insuline bağlı granuloza hücrelerinde estradiol ve progesteron üretimini inhibe etmektedir (72). Metformin hem ovaryan hem de lokal östrojen üretimini baskılayarak endometriozisi inhibe etmektedir.

Yapılan bir çalışmada, insanın ovaryan endometriomasından alınan endometrial stromal dokular kültür ortamına ekilerek 24 saat metformine maruz bırakılmıştır. (9). Bu çalışmada metformin inflamatuvar cevabı, östradiol üretimini ve endometrial hücrelerin çoğalmasını azaltmaktadır. Metformin endometriozis odaklarında doz bağımlı olarak cAMP-uyarılmış aromataz aktivitesini azaltmaktadır. Ayrıca insulin duyarlaştırıcılara bağlı insulin seviyelerininin azalması, SHBG'nin artmasına yol açmaktadır (66, 73). Artmış SHBG seviyeleri ile dolaşımdaki östrojen seviyeleri azalmaktadır.

Kliniğimize ait laboratuvar çalışmasında ratlar üzerinde metforminin letrozol gibi endometriotik odakları geriletmediği gösterilmiştir (8). Aynı çalışmada ek olarak, metforminin endometriozis odaklarına bağlı oluşan adezyonun şiddetini azalttığı da tespit edilmiştir. Metformin hem antiinflamatuvar hem de antiproliferatif etkisiyle endometriozisin tedavisinde etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.



hastalarda gelişen insulin direnci görülmemiştir. Metformin endometriumun insulin direncini antagonize etmiştir (77). Metformin, E2 ve tamoksifen ile oluşturulan endometrial hiperplazi hayvan modelinde antiproliferatif etki göstermiştir (78). Metformin bu etkisini hücresele düzeyde mTOR ihibisyonu ile göstermiştir.



Şekil 9. Metforminin AMPK etkisi

## 2.4. İNSÜLİN

Pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla harap olması nedeniyle, Tip 1 DM de endojen insülin salgılaması neredeyse tamamen durur. Bu nedenle Tip 1 DM li hastaların mutlaka insüline ihtiyaçları vardır (79). Bunun tersine, Tip 2 DM de  $\beta$  hücrelerindeki bozulma yıllar içerisinde artarak gelişir ve en sonunda pankreas, insülin direnci olan bu hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda insülin sentezleyip, salgılayamaz hale gelir. Her ne kadar insülin salgılanması sekretegolar tarafından arttırabilir veya endojen insülinin etkisi sensitize ediciler

(duyarlılaştırıcılar) tarafından güçlendirilebilirse de geçen zaman içinde pankreastaki  $\beta$ -hücrelerinde yetmezlik gelişir. Diyabetin harap edici sonuçları dikkate alındığında hastaların glisemik kontrolün sürdürülmesi için en etkili ajanla tedavi edilmeleri bir zorunluluktur. Tip 2 DM nin insülin yetersizliğine kadar giden ilerleyici tabiatı nedeniyle hastaların pek çoğu en sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması [The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)] adlı 10 yıl süren araştırma sonucunda Tip 2 DM li hasta popülasyonunun yarısından çoğunda en sonunda insüline ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir ve bu hastalarının çoğunun yaşamlarının geri kalanında da insüline ihtiyaç duyacakları tahmin edilmektedir. İnsülin direnci mevcut olduğunda,  $\beta$  hücrelerinin kapasitesi kritik eşiğin altına düştüğünde ve oral antidiabetiklerle artık uygun glisemik kontrol sağlanamadığında ekzojen insüline ihtiyaç duyulur (80). Bazı Tip 2 DM li hastalarda oralantidiabetikler etkisiz olabilir veya tolere edilemeyebilir bu koşulda teşhis konulduğu anda insülin tedavisi başlatılmalıdır. Diyabet tedavisiyle ilgili son on yıl içinde gerçekleştirilen en büyük ilerlemelerden biri insülin analoglarının geliştirilmesi olmuştur (79). İnsülin analogları ve hazır karışım insülin analoglarının birçok formülasyonu (preparatı) mevcuttur ve fizyolojik insülin salgılanmasını daha iyi taklit etme amacıyla geliştirilmişlerdir. Etkilerinin başlangıcı ve total etki süreleri daha kolaylıkla kestirebilir ve bunların klirensleri regüler ve NPH insülin formülasyonlarına kıyasla daha hızlıdır. İnsülin analogların geliştirilmesi ve kullanılmaları, doz ve yemek zamanlarının esnekliğini de arttırmıştır (79)

İnsülin aspart, insülin glulisin ve insulin lispro hızlı etki gösteren insülin analoglarıdır ve bunlar yemekten hemen önce uygulanırlar. İnsülin glargin ve detemir ise uzun etkili analoglardır ve bazal kontrol için kullanılırlar.

Ekzojen insülin uygulamaları sistemik dolaşımında insülin düzeylerinin endojen insülin salgılanmasından anlamlı derecede daha yüksek olması ve daha uzun süreli insülin maruziyeti ile sonuçlanır. Bu uzun süreli ve yüksek insülin maruziyeti insülinin değişik yollar üzerinden mitojenik ve anti apoptotik etkileride göz önüne alındığında neoplastik hücre çoğalmasını etkileyebileceği varsayılabilir. Bu bağlamda son zamanlarda yapılan bir dizi epidemiyolojik analizde insulin kullanımı ve uzun etkili insulin glargine kullanımını ile kanser arasında olası ilişkiler incelenmiştir (55, 81). Bu çalışmalarda insan insülini ve analog insülinler arasındaki

IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesindeki farklılıklar vurgulanmıştır, insülin glarginin insan insülinine ve diğer analog insülinlere nazaran IGF-1 reseptörüne daha yüksek afinitesi ve daha yüksek mitojenik gücü saptanmıştır ( 82,83).

İnsan meme epitel hücre kültürlerinde IGF-1 reseptörlerinin yok edilmesinin insülin glargine yanıt olarak habis hücre proliferasyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (82). Osteosarkom hücre kültürlerinde mitojenik aktivitesi olduğu gösterilmiştir (84), ayrıca prostat, kolorektal kanser hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda da insülin glargine ve detemirin proliferatif ve anti apoptotik aktivitesi olduğu bulunmuştur (85). İAspB10 kod numaralı insülinin prelinik çalışmalarında kansere neden olduğu tesbit edilmiş ve geliştirme aşamasından kaldırılmıştır. Ancak son yapılan araştırmalarda insülin reseptörlerinin neoplastik hücreler üzerinde mevcut olduğu ve bazı neoplastik davranışları bizzat insülin reseptörlerinin etkileyebileceği gösterilmiş ve NPH insüline karşı insülin glargine ile yapılan 5 yıllık randomize klinik çalışmanın sonucunda insülin glargininin kanser riskini artırdığına dair kanıt sağlanamamıştır (84, 86). Non malign ancak insüline hassas ve insülin reseptör ekspresyonu artmış bir hücrede malign bir dönüşüm gelişebilir (87). İnsülin reseptörlerinin kanser hücrelerinde 2-6 kat arttığı (88-89), dahası artan reseptörlerin yapısal olarak normal görünseler dahi bunların reseptör tirozin kinaz aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (90).

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu prospektif randomize kontrollü çalışma 3 Mayıs 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapıldı. Araştırmaya toplam 100 hasta dahil edildi ve tüm hastalardan çalışmaya katılım onam formu alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun izni ile etik kurallara uygun olarak yapıldı. Hastalar postmenapozal kontrol amaçlı veya kanama şikâyeti ile gelen 75 diabetik ve 25 kontrol grubundan oluşuyordu. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile yapılan değerlendirmede endometrium kalınlığı 5 mm nin üzerinde olan semptomatik ve asemptomatik hastalar ile endometrium kalınlığına bakılmaksızın kanama şikâyeti ile gelen hastalardan endometrial örnekleme yapıldı. Toplamda 75 diabetik 25 kontrol gurubu hasta değerlendirilmeye alındı. Bu hastalardan grup 1 sadece insulin kullanan 25 diabetik hastadan, grup 2 sadece metformin kullanan 25 diabetik hastadan, grup 3 hem insulin hem de metformin kullanan 25 diabetik hastadan oluşturuldu. Grup 4, kontrol gurubu olarak 25 hastadan oluşmakta idi. Kontrol gurubu hastaların hiçbir ek dahili problemi yoktu ve herhangi bir ilaç kullanım hikâyesi bulunmamaktaydı. Hastaların hiçbirisi premenapoz veya postmenapoz hormon replasman tedavisi görmemişti ve insulin ile metformin dışında herhangi bir kronik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Ayrıca hastalar gruplara alınırken ek dahili hastalığı olmamasına dikkat edildi. Gruplarda hipertansiyon hikayesi olan hastalarda bu durumu diyetle regüle edilmekte olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı. İlaç kullananlar gruplara dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri, gravida, parite, menapoz süreleri, diabet süreleri, ilaç kullanım süreleri, başvuru şikayetleri kaydedildi. İlk başvuru esnasında hastaların boyları ve kiloları ölçülerek  $\text{kg/m}^2$  formülünden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlardan Na-sitratlı ve EDTA'lı tüplere venöz kan alındı. Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08:00-09:00 saatleri arasında ön kol venlerinden alındı. Üç adet jelli kuru tüpe üçer mililitre kan alındı. Tüpler yarım saatlik pıhtılaşma süresinin tamamlanmasının ardından 4000 devir/dakika hızında 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Biyokimyasal ölçümler için ayrılan tüpten açlık kan şekeri (heksokinaz yöntemiyle), total kolesterol (enzimatik yöntemle), HDL (accelerator selective detergent yöntemiyle), trigliserit (gliserol fosfat oksidaz yöntemiyle), LDL (Friedewalld formülüyle, Abbott Aeroset otoanalizatöründe orijinal kitleriyle) çalışıldı. Hormonal ölçümler için ayrılan tüpten FSH, estradiol, TSH, serbest T3 ve T4 (kemiluminesans yöntemiyle, Bayer Advia Centour hormon analizatöründe, orijinal kitleriyle) immünolojik metodla çalışıldı. Ayrıca HgbA1c ve açlık insulin değerlerine bakıldı. Ve homeostatik model değerlendirme ile insulin direnci (HOMA) tespit edildi. HOMA indeksi = (açlık insülin X açlık glukoz) / 22,5 olarak hesaplandı. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazla kabul edilmekteydi. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktü. Bu çalışmada HOMA'nın 2,8'in üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği kabul edildi ve Endokrin bölümünün önerisiyle çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca tüm hastaların kan sayımı ve karaciğer-böbrek fonksiyonlarının takibi için biyokimyasal testlerine bakıldı.

Yapılan endometrial örneklemeler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kliniğinde değerlendirildi. Tüm bu ölçümler tek bir araştırmacı (F.Ö.) tarafından yapıldı. Araştırmacı çalışma gruplarını bilmeksizin preparat değerlendirmelerini yaptı. Endometriumlar histopatolojik açıdan değerlendirildi. Endometriumların hem epitel hem de stromalarında östrojen (E), progesteron (P), IGF-1 reseptörlerine ve IGF-1 düzeylerine immünohistokimyasal yöntemlerle bakıldı.

Dokular rutin histopatolojik takip için % 10 formalin ile fikse edildi. Fikse edilen dokulardan parafin bloklar için yaklaşık beş mm'lik kesitlerden 5 kesit alındı ve hematoksilin eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopu ile

incelendi. Patolojik tanılar atrofik endometrium, endometrial hiperplaziler, endometrial polip, myom uteri ve endometrium kanseri olarak sınıflandırıldı.

İmmünohistokimya boyama işlem aşamaları sırasıyla aşağıda özetlenmiştir;

1. Lamlar 60 derece ısıda etüvde 1 saat bekletildi.
2. Lamlar sırasıyla ksilolde 15 dakika, %100 etanolde 5 dakika, %95 etanolde 5 dakika, %70 etanolde 5 dakika ve distile suda 5 dakika bekletilerek **dokuların hidrasyonu** sağlandı.
3. Östrojen reseptörü için %10 fosfat buffer solüsyon, progesteron ,IGF1 reseptörü ve IGF1 için %10 EDTA solüsyon hazırlanarak 20 dakika %50 güç seviyesinde mikrodalgada ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Daha sonra 5 dakika distile suda yıkanarak '**antijen retrieval uygulaması**' tamamlandı.
4. **Hidrojen peroksit uygulaması** ise %3 lük hidrojen peroksit damlatılıp 10 dakika bekletildikten sonra 5 dakika distile suda yıkanan lamların 5 dakika %10 fosfat buffer solüsyonda bekletilmesi ile gerçekleştirildi.
5. Primer antikor damlatıp 'over night' yöntemle bekletildikten sonra 10 dakika %10 fosfat buffer solüsyonda yıkanan lamlara **primer antikor uygulaması** yapıldı.
6. Biotin damlatıp 10 dakika bekletildikten sonra 10 dakika %10 fosfat buffer solüsyonda yıkanan lamlara **biotin uygulaması** tamamlandı.
7. Streptavidin damlatıp 10 dakika bekletildikten sonra 10 dakika %10 fosfat buffer solüsyonda yıkanan lamlara **streptavidin uygulaması** tamamlandı.
8. Kromojen damlatıp 10 dakika bekletildikten sonra 10 dakika distile suda yıkanan lamlara **kromojen uygulaması** tamamlandı.
9. Mayer hematoksilen damlatılıp 2 dakika bekletilen lamlar 5 dakika distile suda yıkanarak **mayer hematoksilen uygulaması** tamamlandı.
10. Lamlar sırasıyla distile suda 5 dakika, %70 etanolde 5 dakika, %95 etanolde 5 dakika, %100 etanolde 5 dakika ve ksilolde 15 dakika bekletilerek **dokuların dehidrasyonu** işlemi tamamlandı ve balsam ile kapatıldı.

İşlem öncesinde meme kanseri estrogen, progesteron reseptörleri 3 pozitif olan kontrol doku seçildi. Boyama yukarıda tarif edilen şekilde uygulandığında 5 boya da

kontrol dokuda tutturulduktan sonra boyamaya geçildi. İşlemler elle yapıldı herhangi bir otomatik boyama cihazı kullanılmadı. Her işlemde aynı kontrol dokudan 1 cam dâhil edilerek boyama gerçekleştirildi. Kontrol dokusu tutmayan işlemler iptal edilerek o dokulardan yeni kesitler alınıp yeniden kontrol doku beraberinde boyama yapıldı. Kontrol dokusu tutan boyamalar boyanmış kabul edilerek patolojik değerlendirilmeye alındı. 40 lık büyütmede her preparat da 10 alan değerlendirildi. Aynı patolog (F.Ö.) tarafından gruplara körleme değerlendirilme yapıldı. Stroma ve epitel ayrı ayrı değerlendirildi. Tutulum hiç yoksa negatif, %10 a kadar tutulum 1 pozitif, %10-50 2 pozitif, %50 ve üzeri 3 pozitif olarak raporlandı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $\bar{x} \pm s.d.$ ) olarak tanımlandı. Çalışmada verilerin normal dağılımı gösterip göstermediğine Shapiro Wilk Normallik testi ile bakıldı. İki grup karşılaştırmalarında Bağımsız İki Örnek t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Dörtlü grup karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Ardışık gözlemlerde Bağımlı İki Örnek t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun bulunduğu karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi ve Kruskal Wallis H testi uygulandı. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar Tukey, Tamhane, Holm Sidak ve Dunn's testleri ile yapıldı. Yüzde karşılaştırmalarda İki Oran Testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları  $58.73 \pm 7.61$  idi. Gruplar arasında hasta yaşı, VKİ, menapoz süreleri, ilaç kullanım süreleri, diyabet süreleri, gravida ve parite açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Gruplar arasında hasta yaşı, VKİ, menapoz süreleri, ilaç kullanım süreleri, diyabet süreleri, gravida ve parite karşılaştırması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Yaş	$56.56 \pm 7.63$	$55.8 \pm 7.42$	$55.4 \pm 6.63$	$57.2 \pm 7.53$	0.859
VKİ	$31.68 \pm 2.2$	$31.16 \pm 1.86$	$31.8 \pm 1.7$	$32.1 \pm 2.25$	0.543
Menapoz Süresi	$6.84 \pm 5.32$	$6.88 \pm 6.26$	$6.65 \pm 5.56$	$6.6 \pm 5.58$	0.72
İlaç Kullanım Süresi	$5.94 \pm 4.54$	$5.96 \pm 3.9$	$6.6 \pm 4.56$	0*	0.56
Diyabet Süresi	$8.84 \pm 4.33$	$8.28 \pm 3.43$	$7.44 \pm 4.76$	0*	0.28
Gravida	$5.08 \pm 2.79$	$5.44 \pm 2.46$	$5.36 \pm 2.17$	$5.0 \pm 2.17$	0.88
Parite	$3.48 \pm 1.89$	$4.6 \pm 2.1$	$4.3 \pm 1.3$	$3.2 \pm 2.04$	0.36

\*Grup 4 daibet ve diabetik ilaç kullanımı olmayan kontrol gurubudur ve analize dâhil edilmemiştir.

Gruplar arasında TSH, sT3, sT4, FSH ve E2 gibi hormonal değerler açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gruplar arasında TSH, sT3, sT4, FSH ve E2 karşılaştırması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
TSH	1.34 ± 0.68	1.62 ± 1.24	1.62 ± 1.09	1.25 ± 1.3	0.6
sT3	2.89 ± 0.38	2.84 ± 0.51	2.69 ± 0.33	2.88 ± 0.36	0.3
sT4	1.33 ± 0.83	1.29 ± 0.36	1.28 ± 0.13	1.18 ± 5.58	0.42
FSH	58.72 ± 18.6	56.5 ± 24.18	61.8 ± 27.98	60.91 ± 21.7	0.66
E2	22.68 ± 12.9	21.04 ± 14.2	24.67 ± 13.8	23.96 ± 10.9	0.32

Açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, HOMA-IR ve HgbA1C değerlerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Gruplar arasında açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, HOMA-IR ve HgbA1C değerleri karşılaştırması.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
AKŞ	119.84 ± 11.93	110.84 ± 15.52	118.2 ± 11.39	108.6 ± 13.9	0.09
Insulin	7.13 ± 1.12	7.2 ± 1.73	7.19 ± 1.43	7.46 ± 2.15	0.29
HOMA-IR	2.43 ± 0.44	2.30 ± 0.58	2.28 ± 0.48	2.38 ± 0.58	0.8
HgbA1C	6.14±0.40	5.97±0.59	6.12±0.40	6.01±0.41	0.56

Lipid profili açısından gruplar değerlendirildiğinde de kolesterol, HDL, LDL ve TG açısından grupların birbiri ile benzer olduğu görülmüştür. (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplar arasında kolesterol, HDL, LDL ve TG karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Kolesterol	171.4 ± 38.55	179.96 ± 24.16	174.64 ± 34.28	176.16 ± 32.38	0.40
TG	140.96 ± 36.06	141.48 ± 52.75	157.32 ± 52.13	137.04 ± 55.32	0.48
HDL	42.8 ± 8.07	42.83 ± 7.82	43.72 ± 10.4	43.42 ± 10.1	0.99
LDL	97.73 ± 31.15	108.49 ± 15.21	101.92 ± 27.16	102.96 ± 28.27	0.47

Hastaların temel değerlerinden BUN, Kreatin, AST, ALT ve LDH açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gruplar arasında BUN, kreatin, AST, ALT ve LDH karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
BUN	17.34 ± 8.72	14.44 ± 3.97	13.56 ± 3.45	15.04 ± 4.36	0.37
Kreatin	1.02 ± 0.36	0.88 ± 0.16	0.86 ± 0.16	0.85 ± 0.14	0.33
AST	25.56 ± 15.2	27.44 ± 11	24.88 ± 10.5	26.84 ± 9.96	0.34
ALT	23.08 ± 14.5	24.52 ± 10.6	25.04 ± 13.3	23.84 ± 9.69	0.30
LDH	217.32 ± 30.5	206.76 ± 35.23	199.88 ± 31.96	221.60 ± 61.38	0.32

**Tablo 10.** Gruplar arasında endometrial kalınlıkların ve endometrial patolojilerin değerlendirilmesi.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Endometrial kalınlık	14.7±5.84 <sup>b</sup>	10.92±5.35 <sup>a</sup>	11.52±4.11 <sup>a</sup>	10.15±4.57 <sup>a</sup>	0.005
Endometrial atrofi	3 (12,0%)	6 (24,0%)	6 (24,0%)	6 (24,0%)	0.128
Endometrial polip	8 (32,0%)	9 (36,0%)	4 (16,0%)	9 (36,0%)	0.142
Endometrial hiperplazi	4 (16,0%)	6 (24,0%)	8 (32,0%)	6 (24,0%)	0.069
Leiomyom	4 (16,0%)	3 (12,0%)	4 (16,0%)	1 (4,0%)	0.062
Endometrioid adenokarsinom	6 (24,0%)	1 (4,0%)	3 (12,0%)	3 (12,0%)	0.075

a, b ye göre anlamlı düzeyde ince bulunmuştur.(p<0,005)

Çalışma sonrası çalışmanın endometrial kalınlıklara göre gücü alfa = 0,050: 0,797

Tablo 10 da endometrial kalınlık açısından gruplar değerlendirildiğinde en kalın olan grup 1 (tek başına insulin kullanılan grup) olup metformin kullanan gruplar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endometrial kalınlığın insülin kullanan grupta anlamlı biçimde fazla olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Gruplara yapılan kürataj sonrası elde edilen endometrial patolojiler ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Endometrial atrofi en az sadece insulin kullanan hastalardan oluşan Grup 1’de (3 hasta) görülmüştür fakat istatistiksel olarak diğer gruplar ile fark yoktur. Endometrial polip sadece metformin kullanan grup ile kontrol grubunda fazla görülürken, en az insulin ve metformin kullanan grupta görülmüştür fakat istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Endometrial hiperplazi Grup 1’de en az, Grup 3’te ise en fazla bulunmuştur fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark görülmemesine rağmen endometrioid adenokarsinom sadece insulin kullanan grupta en yüksek, sadece metformin kullanan

grupta ise en az görülmüştür. Metformin ve insulin birlikte kullanan grup ile kontrol grubunda benzer oranlarda endometrioid adenokarsinom saptanmıştır.

Çalışmamızda endometriumda östrojen, progesteron, IGF-1 reseptörleri ve IGF-1'in boyanma derecelendirilmesi yapılmış ve Tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11.** Endometriumda östrojen, progesteron, IGF-1 reseptörleri ve IGF-1'in boyanması ve derecelendirilmesi.

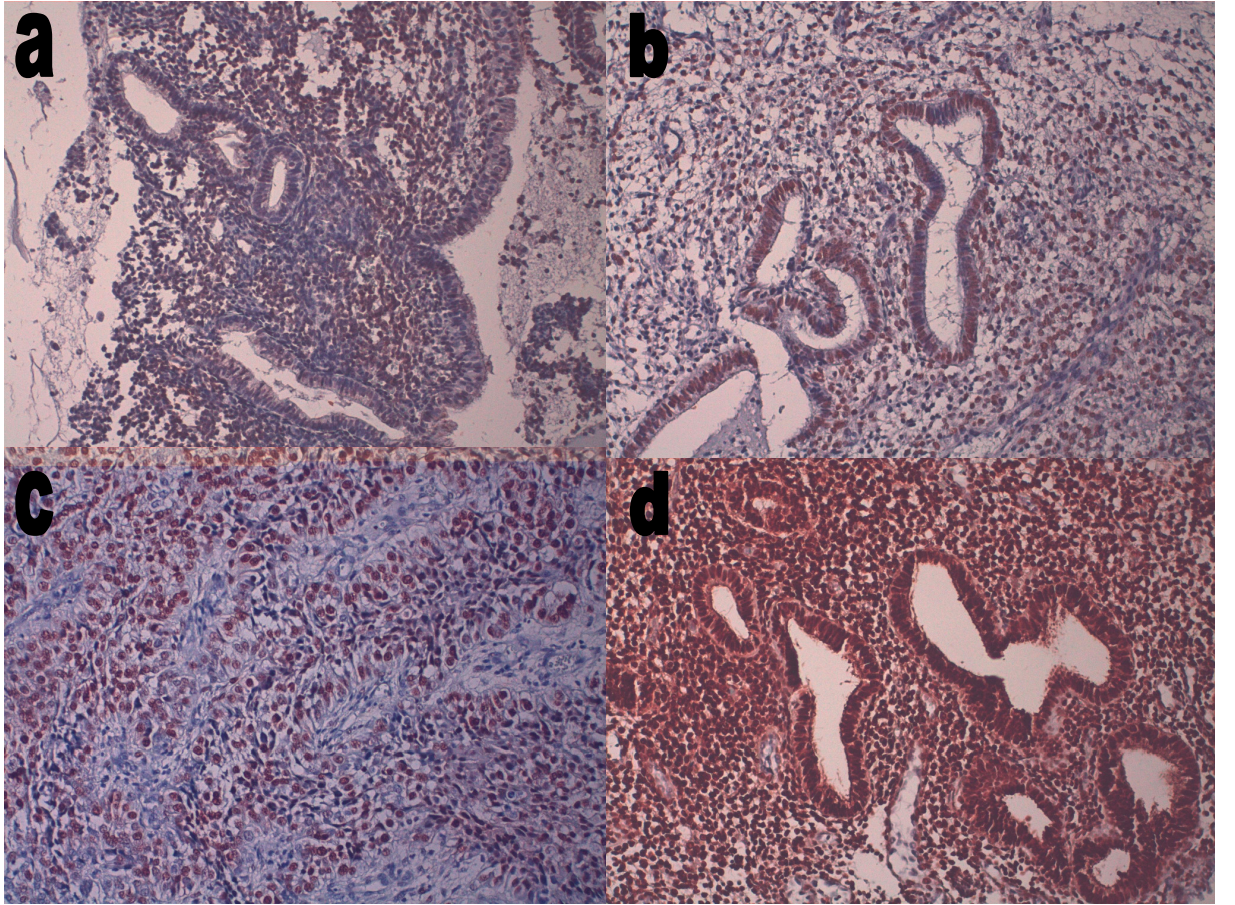
	Boyanma	E stroma reseptör	E bez reseptör	P stroma reseptör	P bez reseptör	IGF-1 stroma	IGF-1 bez	IGF-1 stroma reseptör	IGF-1 bez reseptör
<b>Grup 1</b>	0	12(%48)	9(%36)	13(%52)	5(%20)	9(%36)	10(%40)	9(%36)	11(%44)
	1	5(%20)	7(%28)	5(%20)	6(%24)	6(%24)	5(%20)	12(%48)	4(%16)
	2	4(%16)	7(%28)	3(%12)	6(%24)	6(%24)	3(%12)	2(%8)	5(%20)
	3	4 (%16)	2(%8)	4(%16)	8(%32)	4(%16)	7(%28)	2(%8)	5(%20)
<b>Grup 2</b>	0	13(%52)	7(%28)	14(%56)	8(%32)	9(%36)	5(%20)	8(%32)	5(%20)
	1	5(%20)	9(%36)	5(%20)	6(%24)	6(%24)	8(%32)	4(%16)	6(%24)
	2	2(%8)	3(%12)	2(%8)	5(%20)	6(%24)	6(%24)	10(%40)	8(%32)
	3	5(%20)	6(%24)	4(%16)	6(%24)	4(%16)	6(%24)	3(%12)	6(%24)
<b>Grup 3</b>	0	5(%20)	3(%12)	12(%48)	8(%32)	12(%48)	5(%20)	8(%32)	8(%32)
	1	9(%36)	11(%44)	5(%20)	7(%28)	8(%32)	6(%24)	9(%36)	8(%32)
	2	8(%32)	6(%24)	2(%8)	4(%16)	3(%12)	3(%12)	5(%20)	3(%12)
	3	3(%12)	5(%20)	6(%24)	6(%24)	2(%8)	11(%44)	3(%12)	6(%24)
<b>Grup 4</b>	0	11(%44)	7(%28)	13(%52)	9(%36)	14(%56)	9(%36)	9(%36)	9(%36)
	1	9(%36)	10(%40)	3(%12)	5(%20)	6(%24)	5(%20)	7(%28)	7(%28)
	2	2(%8)	2(%8)	4(%16)	4(%16)	2(%8)	6(%24)	3(%12)	4(%16)
	3	3(%12)	6(%24)	5(%20)	7(%28)	3(%12)	5(%20)	6(%24)	5(%20)

Bu değerlendirmeye göre östrojen stroma ve bez reseptörleri, progesteron stroma ve bez reseptörleri, IGF-1 stroma ve bez reseptörleri, IGF-1'in stroma ve bezdeki düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamaktadır. (Tablo12). Tablo 12'de reseptör pozitifliği yüzdeleri ve ki kare testiyle grupların kıyaslanması özetlenmiştir.

**Tablo 12.** Reseptör pozitifliği yüzdeleri ve ki kare testiyle grupların kıyaslanması özetlenmiş gruplardaki endometrial stroma ve bezdeki strojen (E), progesteron (P), IGF-1 reseptörleri ve IGF-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Östrojen stroma reseptörü	52,0%	48,0%	80,0%	56,0%	0.093
Östrojen bez reseptörü	64,0%	72,0%	88,0%	72,0%	0.270
Progesteron stroma reseptörü	48,0%	44,0%	52,0%	48,0%	0.992
Progesteron bez reseptörü	80,0%	68,0%	68,0%	64,0%	0.648
IGF-1 stroma düzeyi	64,0%	64,0%	52,0%	44,0%	0.449
IGF-1 bez düzeyi	60,0%	80,0%	80,0%	64,0%	0.255
IGF-1 stroma reseptörü	64,0%	68,0%	68,0%	64,0%	1.000
IGF-1 bez reseptörü	56,0%	80,0%	68,0%	64,0%	0.369

Şekil 10'da reseptörlerin farklı endometrial patolojilerdeki boyanmalarına örnekler verilmiştir. Şekil'de a ile isimlenen slaytta düzensiz proliferatif endometrial hiperplazili olgunun IGF-1 reseptörünün boyanması, b ile isimlendirilen slaytta basit atipisiz endometrial hiperplazide IGF-1 boyanması, c ile isimlendirilen slaytta endometrioid adenokarsinomlu olguda östrojen reseptör pozitifliği ve d ile isimlendirilen slaytta ise basit atipisiz endometrial hiperplazili olguda progesteron reseptör pozitifliği görülmektedir.



**Şekil 10.** İmmünohistokimyasal Boyama Örnekleri

## TARTIŞMA

Postmenapozal hastalarda en sık görülen ve ağırlıklı olarak kanama ile baş gösteren endometrial patolojiler içerisinde sırasıyla endometrial atrofi, endometrium kanseri, endometrial polip, hiperplaziler, kanser veya sarkomlar yer alır (91, 92). Endometrial hiperplazi ve kanser başta olmak üzere atrofi haricindeki endometrial patolojilerin çoğunda en önemli risk faktörü uzamış karşılanmamış östrojen uyarısıdır (46). Poliklinik şartlarında yapılan endometrial biyopsi, endometrial patolojilerden şüphelenildiğinde veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde ilk basamaktır (92). Endometrial patolojilerden en çok korkulan endometrium kanseri, primer olarak postmenapozal hastalarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Endometrial kanserlerde tanımlanmış risk faktörlerinin çoğu uzun süreli karşılanmamış östrojen bağlantısıyla ilişkilidir (46). Bunlar nulliparite, geç menopoza, obezite, karşılanmamış östrojen tedavisi ve tamoxifen tedavisidir. Diabetes mellitus endometrial kanser gelişme ihtimalini belirgin bir şekilde artıran en önemli metabolik hastalık grubudur (93). Son dönemde yapılan birçok çalışmada DM, hiperinsülinemi ve DM tedavisinde kullanılan ilaçların endometrium üzerine olan etkileri araştırılmıştır (47), fakat insülin ve metforminin tek ya da kombine kullanımının endometrium üzerine olan etkilerini karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda bunun eksikliği ve gerekliliği vurgulanmıştır. Çalışmamızda, amaca uygun olarak postmenapozal dönemdeki diabetik hastalar çalışma gruplarına alınmıştır. Kontrol grubu ise, postmenapozal ekdahili problemi

olmayan ancak çalışma grubundaki kadınlar ile benzer şikayetler nedeniyle başvuran kadınlardan oluşmuştur. Bu çalışma insülin ve metforminin endometrium üzerine etkilerini karşılıklı olarak değerlendiren ve karşılaştıran ilk çalışmadır.

Diabetes Mellitus ile endometrial kanser birlikteliği incelendiğinde, orta derecede hiperglisemi, artmış HbA1C değerleri 2–3 kat artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (54). Regülasyonu bozuk diabetik hastalarda yüksek glukoz seviyeleri kanser riskini arttırmaktadır (53). Ek olarak DM süresi 5 yıldan daha fazla olan hastalar artmış endometrium kanseri riski ile karşı karşıyadır. DM ile endometrium kanseri arası ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada, kanser riski obez hastalarda 3 kat, kilolu hastalarda 1,6 kat ve normal kilolu hastalarda 1,1 kat artmış olarak tespit edilmiştir. Diabet veya hiperglisemi ile kanser ilişkisini açıklayan hipotezlere baktığımızda insülin direncine bağlı biyolojik ve hormonal sistemlerin sorumlu tutulduğu görülmektedir (53). Prospektif çalışmalara göre; dolaşımdaki yüksek insülin, büyüme hormonu ve IGF değerleri artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur (94). Bu durumun, insülin fazlalığına sekonder serbest IGF-1'lerin artması, IGF-1 reseptörlerini aktive etmesi ve diğer taraftan da IGFBP-1'in azalması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ek olarak insülin ve IGF-1 reseptörleri birbirlerine çok benzemektedir ve kanser hücrelerinde normalden daha fazla ekspres olmaktadır. Hiperinsulinemiye bağlı olarak, dolaşımdaki artmış IGF-1 seviyeleri kanser hücre gelişimini indüklemektedir. Benzer mekanizma IGF-2 içinde geçerlidir.

Bizim çalışmamızda, grupların yaş, VKİ, HOMA-IR, Hgb A1C, diabet regülasyonu, diabet süresi ve diğer biyokimyasal parametreler açısından aralarında anlamlı bir fark göstermiyor olması nedeniyle, kanser gelişiminde dolaylı olarak etkili olabilecek bu parametrelerin çalışmayı olumsuz etkileme ihtimali göz ardı edilebilmiştir. Gruplar arasında endometrium kanseri açısından istatistiksel bir fark gözlenmemesi bu homojeniteden kaynaklanmaktadır. Çalışmanın asıl amacı, insülin ve metforminin endometrium üzerine etkilerinin karşılaştırılması olduğu için, gruplar arasında ki bu homojenitenin çalışmanın gücünü artıran bir faktör olduğu kanaatindeyiz. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da metformin kullanan grupta endometrium kanseri tespit edilen hasta sayısı en az olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç son zamanlarda yapılan çalışmalarla uyumlu olup metforminin endometrium üzerinde kanser gelişimini engelleyici etkisini desteklemesi açısından önemli görülmüştür.

Diabetes mellituslu hastalarda insülin direnci ve buna bağılı gelişen hiperinsülinemi, karsinogenez ve endometrium kanseriyle ilişkilidir (42). Çalışmalarda yüksek C peptid konsantrasyonu, hiperinsülinemi, düşük adiponektin konsantrasyonu (endojen insülin hassaslaştırıcısı), artmış endometrium kanseri oranları ile ilişkilili bulunmuştur. Uzun süre insülin tedavisi görmüş tip 1 diabetiklerde uzun süre yüksek insüline maruz kalmanın sonucu olarak endometrium kanser oranı daha yüksek bulunmuştur (43). Diabete bağılı kanser riskindeki artışa etkili olan tek faktör elbetteki insülin fazlalığı değildir. Bu tabloya sebep ya da sonuç anlamında eklenen ek risk faktörleri diabetin olumsuz etkilerini artırıcı yönde etki etmektedir. Obezite de görülen düşük adiponektin seviyeleri yüksek E2, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (49). Bu nedenle ki, diabetik hastalarda azalmış adiponektin seviyeleri, hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 seviyelerinin görülmesi artmış endometrium kanser riski ile ilişkilili görülmektedir (50). Obez hastalarda periferik yağ dokusunda androjen aromatzasyonuna bağılı artmış östrojen miktarda endometrial kanser gelişiminde etkilidir. Fiziksel aktif ve düşük yağ oranlı diabetik hastalarda azalmış insülin direnci bulunmaktadır. Ayrıca bu hastalarda endometrium kanser riski daha az görülmektedir (51). Ayrıca fiziksel aktivite ve düşük yağ oranı olan diabetik hastalarda artmış adiponektin seviyeleri gösterilmiştir (52). Sonuç olarak diabet, azalmış fiziksel aktivite ve obezite ile birleştiğinde endometrium kanser riskini anlamlı şekilde artıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (43).

Diabet kadar diabetin tedavisinde kullanılan oral ve parenteral tedavilerin de kanser gelişimi açısından risk oluşturabilme ihtimali, konu ile ilgili araştırmaların ayrı bir odak noktasını oluşturmaktadır. Yakın zamanlarda yapılmış bir çalışmada insülin ve insülin analoglarıyla tedavi olan diabetiklerde artmış kanser riski olduğu gösterilmiştir (55). Bunu takip eden çalışmalarda da glargin insülin kullanımının, hastalarda artmış kanser riski ile ilişkilili olduğu tespit edilmiştir (56). Bu çalışmalar hücre deneylerinde başta glargin insülin olmak üzere insülinin mitotik etki gösterdiğinin ispatlanması ile başlamıştır (85). Buna karşılık olarak, başta metformin olmak üzere insülin duyarlaştırıcı ajan kullanımının azalmış kanser riski ile ilişkilili olabileceği ileri sürülmüştür (53).

Endometrium kanseri tanısındaki en önemli kriterler den biri olan endometrial kalınlık ile ilaç kullanımı arasındaki bağılantıya yönelik olarak da literatürde çalışmalar görmek mümkündür. Yapılan hayvan deneylerinde metformin kullanımı

incelmiş endometrium kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (78). Bu sonuç metforminin gerek endometrial dokuda gerekse periferel dokuda östrojen üretimini aromataz enzimini inhibe ederek azaltması sunucunda elde edilmektedir (95). İnsulin hormonunun proliferatif ve mitojenik etkisi bulunduğunu ve diabet nedeniyle insulin kullanan hastalarda artmış kolorektal ve prostat kanser riskinin ortaya konulduğu yazılarda, metformin gibi insulin duyarlaştırıcı ajanların azalmış kanser riski ile ilişkili bulunduğu savunulmaktadır (53).

Çalışmamızda amaç olarak, kullanılan antidiabetik ajanlara (metformin ve insulin) bağlı endometrial seviyede, özellikle IGF-1 başta olmak üzere reseptör düzeyinde ne gibi değişiklikler olduğunun araştırılması ile birlikte ultrasonografik olarak tayin edilen endometrial kalınlıkların değerlendirilmesi de hedeflenmiştir. Literatürde diabetik hastalarda kullanılan insulin ve metforminin endometrial kalınlık üzerine etkilerini karşılaştıran benzer bir çalışma mevcut değildir. Endometrial patolojilerin önemli bir bulgusu olan endometrial kalınlıklar ile alakalı sonuçlarımıza bakıldığında, metformin kullanan gruplarda kalınlıkların kontrol grubu ile benzer olduğu, buna karşılık sadece insulin kullanan hastalarda kalınlıkların hem kontrol hem de metformin kullanan gruplardan anlamlı biçimde fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuç, literatürde bahsedilen, insulinin mitojenik etkilerinin metformin ile önlenebilir olması görüşünü destekler mahiyettedir.

IGF 'ler insulin direncine bağlı gelişen hiperinsulinemiye sekonder artarlar. Karaciğer, pankreas, kolon, meme ve endometrium başta olmak üzere dokulardaki hücre proliferasyonunu uyarırlar. IGF-1'in endokrin, parakrin ve otokrin olarak birçok dokunun proliferasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Bir çok dokuda benign yada malign hücre çoğalmaları ile ilişkili olan artmış plazma IGF-1 değerleri ile ilgili olarak premenopozal ve postmenopozal hastalarda servikal, ovarian ve endometrial kanserler açısından risk artışı gösterilmiştir (24). Ek olarak insulin IGFBP seviyelerini azaltarak dolaşımdaki serbest IGF-1 miktarını artırmakta ve buna bağlı olarak endometriumda IGF-1 reseptörleri aktive olarak hücre proliferasyonunu tetiklemektedir (47). Azalmış IGFBP seviyeleri direk olarak hücre çoğalmasında ve kanser gelişiminde etkilidir (48). Kanser gelişimi açısından IGF-1 ile birlikte reseptör düzeyleri de araştırmalara konu olmuştur (41). Endometriumda östrojen, IGF-1, IGF-2 ve IGF reseptörünün mRNA ekspresyonunu uyarmaktadır. IGF'ler östrojenin aracı molekülleridir. IGFBP-1, IGF-1 için IGF reseptörüyle yarışmaktadır.

IGF'ler hem endokrin hem de otokrin/parakrin etki ile endometrial proliferasyonda rol almaktadır. Bu mitojenik etkilerini tirozin kinaz zar IGF reseptörleri ile göstermektedir. IGF'lerin bu mitojenik etkilerinin birçok kanserin gelişiminde rol aldığına inanılmaktadır (39). Ancak kanser gelişim sürecini tek bir nedene yada yolağa dayandırabilmek mümkün değildi. Literatürde bu düşünceyi destekler nitelikte, IGF-1 reseptör m-RNA seviyelerinin normal endometriumun proliferatif fazı ile endometrium kanserinde benzer oranlarda tespit edilmiş olduğu çalışmalara rastamakta mümkündür (41).

Yukarıda tartıştığımız literatürlerden farklı olarak çalışma gruplarımızdaki hastalar kan şekeri regülasyonları kontrol grubu ile benzer olan ve hiperglisemi tablosu göstermeyen hastalardan oluşmakta idi. Bu durumda bize, sadece kullanılan ilaç tipine bağlı olarak endometrial tabakada meydana gelebilecek reseptör düzeyindeki değişiklikleri kıyaslayabilme imkanını sundu. Sonuçlara göre, immünohistokimyasal yöntemlerle bakılan endometrial IGF-1 ve IGF-1 reseptör düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bu sonucumuzu karşılaştırabileceğimiz tek çalışma, yakın zamanda *invivo* olarak desidualize endometrium dokusunda insulin ve IGF reseptörü gen ekspresyonunun metformin ile birlikte daha belirgin hale geldiğini gösteren bir çalışma olup, çalışılan endometrial dokunun farklı histolojik özelliklere sahip olması nedeniyle bulgularımızı karşılaştırmak için uygun görülmemiştir (96).

Hiperinsulinemi SHBG seviyesini azaltarak serbest östrojen miktarını arttırmakta ve bu yol üzerinden de dolaylı olarak endometrial kanser riskini arttırmaktadır (45, 46). Östrojen ve progesteron reseptörü ovarian steroid hormonların endometriumda bağlandığı esas reseptörlerdir ve endometriumun fonksiyon göstermesinde önemlidir (11). Östrojen reseptörü östradiola yüksek oranda bağlanma eğilimindedir ve östrojen bağımlı genin transkripsiyonundan sorumludur. Progesteron reseptörü ise östrojen reseptörünün down-regulasyonu sonucu aktive olmaktadır. Normal bir endometriumda bu reseptörler menstrüel faza göre değişiklik göstermektedir ve hormon bağımlı reseptörlerdir. ER mRNA ekspresyonu hasta yaşı ile pozitif korele bulunmuştur. Östrojen reseptörü ve mRNA'sı endometrium kanserlerinde normal endometiuma göre fazla eksprese olurken progesteron reseptörü ve mRNA'sı daha az eksprese olmuştur (97). Bazı çalışmalarda progesteron reseptörlerinin fazlalığı östrojen reseptörlerine göre hastalısız yaşam süresi, evre, histolojik derece, survey

ve iyi prognozla korele bulunmuştur (98). Fakat çalışmalarda endometrium kanserli vakalarda bile her iki reseptör için tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar hem östrojen reseptörünü hem de progesteron reseptörünü bağımsız birer prognostik faktör olarak göstermiştir (99, 100). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) her iki reseptöründe evre 1 ve 2 endometrium kanserli hastalarda değerlendirilmesini önermiştir.

Çalışmamızda da grupların endometriyumlarında östrojen ve progesteron reseptörleri üzerine dışarıdan alınan insülin ve metforminin etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak endometrial patolojiler ve östrojen, progesteron reseptör düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum tedavi amaçlı olarak kullanılan insülin ve metforminin endometrial östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri ve patolojilerine farklı etkisi olmadığını göstermektedir. Bizim sonuçlarımız endometrial patolojiler ve özellikle kanser açısından IGF seviyeleri ve reseptör oranları üzerine metforminin anlamlı bir etkisi olmadığını gösteriyor olsa da, metforminin endometrial düzeyde aromataz enzim inhibisyonu üzerinden ortaya çıkartmakta olduğu koruyucu etkiyi unutmamak gerekir.

Östrojen reseptör düzeyleri ile alakalı olarak çalışma sonuçlarımızda dikkat çeken diğer bir durum yüksek endometrial polip oranları olmuştur. Asemptomatik postmenopozal hastalarda endometrial polip oranı % 1,1-3,2 dir. Potmenopozal uterin kanamalı hastalarda % 4,2 endometrial polip sıklığı bildirilmektedir. Kuzey Amerika ülkelerinde uterin kanamalı postmenopozal hastaların % 32 'sinde endometrial polip bulunmuştur (101). Çalışmalarda endometrial poliplerde artmış östrojen ve progesteron reseptörlerinin rolü olduğu gösterilmesine rağmen buna zıt sonuçlara da rastlamak mümkündür. Ancak bu farklı sonuçların elde edildiği çalışmalarda VKİ etkisinin göz önünde bulundurmamasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Postmenopozal hastalarda östrojen ve progesteron reseptörleri VKİ ile doğru orantılı olarak artmakta bu da polip oranlarını etkilemektedir. Bizim çalışma sonuçlarımızda da tüm gruplar ele alındığında toplam endometrial polip oranı %30 olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da endometrial polip oranı en fazla asemptomatik postmenopozal hastalarda tespit edilmiştir. Gruplardaki hastaların VKİ ortalamasının yüksek ve benzer olması bu sonuçların eldesinde önemli olmuştur.

Endometrial patolojilerin medikal tedavisinde amaç endojen östrojen üretimini ve reseptör düzeyi etkileşimini azaltmaktır. Bu amaçla sıklıkla medroksiprogesteron asetat, danazol, oral kontraseptifler ve GnRH analogları kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde ve vaka sunumlarında özellikle endometrial hiperplazilerin tedavisinde metforminin kendine yer bulmaya çalıştığı görülmektedir (78). Metforminin, bu bölüme kadar üzerinde ağırlıklı olarak durduğumuz aromataz enzim inhibisyonu ve insulin reseptörü aktivasyon artışı üzerinden göstermiş olduğu olumlu etkilerine ek olarak diğer antineoplastik özelliklerine de değinmek gerekir (74). Metformin, AMPK aktivasyonu ile HMG-CoA redüktaz enzimini azaltarak kolesterol sentezinde inhibe etmektedir (95). Antikansorejenik etkisini insulin, glikoz ve IGF üretilmesini inhibe ederek ve hücre düzeyinde hücre siklusunu bloke ederek göstermektedir (57). Ayrıca metformin tirozin kinaz fosforilasyonunu inhibe ederek IGF'nin hücrel etkisini de ortadan kaldırır. Ek olarak metformin obez diabetik hastalarda VEGF seviyelerini azaltarak anjiogenezisi de inhibe etmektedir. Metformin kolon kanserli hücrelerde p53 aktivasyonu yaparak apoptoziside uyarmaktadır. Metforminin daha önce yapılan bir çalışmada, IGF-1'i inhibe ederek seviyelerini düşürdüğü ve IGFBP-1'in üretimini artırarak hiperinsülinemiye bağlı artmış IGF-1/IGFBP-1 oranını tersine çevirdiği gösterilmiştir.

Bizdeki bulgular yorumlandığında, endometrial dokuda bakılan IGF-1 ve IGF-1 reseptör oranlarının metformin kullanan gruplarla sadece insulin kullanan grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum mevcut literatür bilgileri ile uyumlu olmamakla birlikte gruplar arasında insulin ve kan şekeri düzeylerinin normal sınırlarda ve benzer olmasının yada vaka sayısındaki sınırlamanın bu sonucun eldesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Sayı olarak yeterli olmadığı için istatistiksel bir anlam taşımayan gruplar arası endometrial kanser oranlarına bakıldığında metformin tedavisi alan gruplarda kanser oranlarının daha düşük olduğu ve hatta en düşük oranın sadece metformin kullanan grupta olduğu görülmektedir. Bu durum, kısmen de olsa metforminin kansere karşı koruyucu etkisi açısından fikir verebilecek bir bulgudur.

Sonuç olarak çalışmadan elde edilen bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre diabetes mellituslu hastalarda endometrial adenokarsinom oranları istatistiksel anlamda benzer olmasına rağmen bu durumun vaka sayısının arttırılması halinde insülin kullanan grup aleyhine bozulabileceği kanaati

oluşmaktadır. Çalışmamızdaki ana hedef, kullanılan ilaç tipine göre endometrial düzeyde IGF-1 düzeyi ve reseptör oranları bakımından bir fark meydana gelip gelmediğinin araştırılması olduğu için, eldeki grupların homojenitesi ve çıkan sonuçlarımıza dayanarak insulin ve metforminin gerek tek başlarına gerek kombine kullanımları neticesinde IGF-1 düzeylerini direk olarak etkilemediği görülmektedir. Diabet ve insulinin kullanımının, östrojen, progesteron ve IGF-1 reseptörleri üzerindeki pozitif etkisi metformin tarafından azaltılmamış aksine insulin ve metformin kullanan grupta reseptör düzeyi daha fazla bulunmuş ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Öte yandan, sadece metformin kullanan grupta endometrial kanser olgu sayısı en az bulunmuş olup sayı azlığından dolayı istatistiksel bir değerlendirme yapabilmek mümkün olmamıştır. Bu sonuçlarla, metforminin literatürler de ki kanser koruyucu etkisini akılda bulundurmakla birlikte, metforminin bu etkisini IGF-1 düzeyleri üzerinden yapmıyor olabileceğini söylemek yanlış olmayacaktır.

Bu çalışma postmenopozal diabetli hastalarda metformin ve insulin kullanımının endometriuma IGF-1 üzerinden etkilerinin hem klinik, hem patolojik, hem de immunohistokimyasal olarak gösterildiği ve kontrol grubuyla kıyaslanan literatürde ki ilk çalışmadır. Metformin kullanan gruplarda endometrium anlamlı bir şekilde daha ince bulunurken, gerek patolojik gerekse immunohistokimyasal değerlendirmeler, kontrol grubu ve diğer gruplar arasında endometrium üzerine etkilerin benzer olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, tıbbi endikasyon olmadığı sürece insülinin endometrium üzerine olan olumsuz etkilerini engellemek ve geri çevirmek amacı ile insülinin tedavisine metformin eklemesini desteklemek açısından elbetteki yetersizdir. Ancak metforminin aromataz enzim inhibisyonu gibi farklı mekanizmalar üzerindeki kanıtlanmış etkilerini göz önünde bulundurarak, endometrium açısından koruyucu olabileceği fikrini akılda bulundurarak kanser gelişim sürecindeki diğer basamaklar üzerine olabilecek etkilerini araştırmak gereklidir. Özellikle daha çok hasta sayısına sahip çalışma grupları ile metforminin ya da benzeri insulin duyarlılığını artırtıcı ajanları kullanmakta olan kadınlar ile tedavi görmeyen ya da sadece insulin kullanan kadınlardaki endometrial kanser oranlarını değerlendirecek çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

## SONUÇLAR

- 1- Metformin ve insülinin gerek tek başına gerekse de kombine kullanımı, diabetik olup diabeti regüle edilmiş normoglisemik hastalarda, endometrial IGF-1 düzeyleri üzerine anlamlı bir etki yapmamaktadır.
- 2- Benzer şekilde endometriumda östrojen ve progesteron reseptörleri üzerinde bu ilaçların olumlu etkileri görülmemiştir.
- 3- Endometrial kalınlıklar karşılaştırıldığında, diabetik hastalarda metforminin tedaviye eklenmesi insülin kullanımına göre endometrial kalınlıkları anlamlı şekilde azaltmaktadır.
- 4- Endometrial patolojiler açısından bakıldığında, metformin ve insülin tedavilerinin özellikle kanser açısından bir risk artış yada azalışına sebep olduğu istatistiksel olarak gösterilememiş olsada, vaka sayısı artımı ile insülin kullanan grupta, metformine göre, endometrium kanser oranının artabileceğine dair fikir oluşmuştur.
- 5- Metformin tedavisi başlanacak hastalar tedavi öncesinde endometrial patolojiler açısından değerlendirilip gerekli hastalardan endometrial örnekleme yapıldıktan sonra metformin tedavisinin 6. 12. ve 24. aylarında endometriümları tekrar değerlendirilerek, metforminin endometriuma olan etkileri daha net bir şekilde ortaya konabilir.

- 6- İnsülin tedavisinin endometrium üzerindeki olumsuz etkilerini geri çevirebilmek için özellikle endometrium kanseri açısından risk grubunda bulunan hastalara profilaktik amaçlı metformin benzeri bir takım antiproliferatif ajanların eklenmesine yönelik yeni çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

## **KAYNAKLAR**

1. Zhang H, Yee D. Is the type I insulin-like growth factor receptor a therapeutic target in endometrial cancer? *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 1; 12(21): 6323-5.
2. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 4 7-52.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 31: 12-54.
4. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. *N Engl J Med* 1959; 260: 486-8.
5. Freund E. Zur Diagnose des Carcinoms. *Wien med Bl* 1885; 8: 268-9. Gilbert A, Weil E. Le cancer chez les diabétiques. *Compt Rend Soc Biol* 1898; 5: 1121-4.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
7. Weickert MO, Hodges P, Tan BK, Randeve HS. Neuroendocrine and endocrine dysfunction in the hyperinsulinemic PCOS patient: the role of metformin. *Minerva Endocrinol.* 2012 Mar; 37 (1): 25-40.

8. Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, Serin IS, Ozturk F, Basbug M. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod.* 2010 Apr; 25(4): 932-7.
9. Takemura Y, Osuga Y, et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 $\beta$ -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3213-8.
10. Speroff L, Fritz M.A. *Hormon Biyosenthesisi methabolizm and mechanizm of action I: Clinical gynecologic endocrinology and infertility 7th edition* Philedelphia(PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005
11. Mylonas I, Makovitzky J, Friese K, Jeschke U. Immunohistochemical labelling of steroid receptors in normal and malignant human endometrium. *Acta Histochem.* 2009; 111(4): 349-59.
12. Su EJ, Xin H, Monsivais D. The emerging role of estrogen receptor- $\beta$  in human reproduction. *Semin Reprod Med.* 2012 Jan; 30(1): 62-70.
13. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol.* 2002 Dec; 17 Suppl 3: 3S15-23; discussion 3S24-5.
14. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1992 Dec; 47(3): 298-305.
15. Fukuda Y, Umezaki M, Nakamura K, Takano T. Variations in societal characteristics of spatial disease clusters: examples of colon, lung and breast cancer in Japan. *Int J Health Geogr.* 2005; 14: 4-16.
16. Chambers EC, Tull ES, Fraser H, Mutunhu NR, Sobers NP, Niles E. A family history of diabetes is related to abnormal insulin sensitivity in African-Caribbean girls of low birth weight: is catch-up weight important? *Ethn Dis.* 2005 Summer; 15(3): 424-8.
17. Takama F, Kanuma T, Wang D, Kagami I, Mizunuma H. Oestrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2001 Feb; 84(4): 545-9.

18. Kumar KS, Lakshmi BS, Pennathur G. Automation photometer of Hitachi U 2000 spectrophotometer with RS-232C-based computer. *J Automat Chem.* 1998; 20(6): 189-93.
19. Speroff L. Fritz M.A. Hormon Biosynthesisi methabolizm and mechanizm of action I: Clinical gynecologic endocrinology and infertility 7th edition Philedelphia(PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
20. Tazuke SI, Giudice LC, Growth factors and cytokines in endometrium, embryonic development, and maternal: embryonic interactions, *Seminars Reprod Endocrinol* 1996; 14; 231.
21. Rutanen EM, Partanen S, Pekonen F. Decidual transformation of human extrauterine mesenchymal cells is associated with the appearance of insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jan; 72(1): 27-31.
22. Rutanen EM. Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol.* 1998 Dec; 12(6): 399-406.
23. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J, Kauppila A, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progesterin during hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1995 Nov; 22(3): 255-62.
24. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002 Apr 15; 41 Suppl 1: S65-83.
25. Ayabe I, Tsutsumi O, Sakai H, Yoshikawa H, Yano T, Kurimoto F at all. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women endometrial cancer. *Endocrinology* 1997; 44: 419-24.
26. Reynolds RK, Hu C, Baker VV. Transformin growth factor-alpha and insulin like factor-1, but not epidermal growth Factor, elicit autocrine stimulation of mitogenesis in endometrial cancer cell lines. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 202-9.
27. Kleinman D, Karas M, Danilenko NA, Arbell A, Roberts CT, LeRoith D at al. Stimulation of endometrial cancer cell growth by tamoxifen is associated with

- increased insulin-like growth factor IGF-1 induced tyrosine phosphorylation and reduction in IGF binding proteins. *Endocrinology* 1996; 137: 1089-95.
28. Mathur SP, Mathur RS, Young RC. Cervical epidermal growth factor-receptor (EGF-R) and serum insulin-like growth factor II (IGF-I) levels are potential markers for cervical cancer. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 222-30.
  29. Strawn EY, Novy MJ, Burrv KA, Bethea CL. Insulinlike growth factor-I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1837-44.
  30. Sbracia M, Zupi E, Alo P, Manna C, Marconi D, Scarpellini F, Grasso JA, di Tomaso U, Romanini C. Differential expression of IGF-1 and IGF-2 in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 326-9.
  31. Giudice L, Milkowski DA, Fielder P, Irwin JC. Characterization of the steroid dependence of insulin-like growth factor-binding protein-2 synthesis and mRNA expression in cultured human endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 1991; 6: 632-40.
  32. Maiorano E, Loverro G, Viale G, Giannini T, Napoli A, Perlino E. Insulin-like growth factor-I expression in normal and diseased endometrium. *Int J Cancer* 1999; 80: 188-93.
  33. Gurgan T, Bukulmez O, Yarah H, Tanir M, Akyildiz S. Serum and peritoneal fluid levels of IGF I and insulin like growth binding protein-3 in endometriosis. *J Reprod Med* 1999; 44: 450-4.
  34. Kim JG, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 73: 996-1000.
  35. Huynh HT, Tetenes E, Wallace L, Pollak M. In vivo inhibition of insulin-like growth factor I gene expression by tamoxifen. *Cancer Res.* 1993 Apr 15; 53(8): 1727-30.
  36. Quinn MA, Cauchi M, Fortune D. Endometrial carcinoma: steroid receptors and response to medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol.* 1985 Jul; 21(3): 314-9.

37. Stillman B. Cell cycle control of DNA replication. *Science*. 1996 Dec 6 ;274(5293): 1659-64.
38. Salvesen HB, Stefansson I, Kretzschmar EI, Gruber P, MacDonald ND, Ryan A, et al. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression. *Int J Oncol* 2004 Dec; 25(6): 1615-23.
39. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer*. 1992 Mar; 65(3): 311-20.
40. Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA, Menon KM. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res*. 1990 May 15; 50(10): 3019-24.
41. Roy RN, Gerulath AH, Cecutti A, Bhavnani BR. Discordant expression of insulin-like growth factors and their receptor messenger ribonucleic acids in endometrial carcinomas relative to normal endometrium. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Jul 20; 153(1-2): 19-27.
42. Quinn MA, Cauchi M, Fortune D. Endometrial carcinoma: steroid receptors and response to medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol*. 1985 Jul; 21(3): 314-9.
43. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Feb; 16(2): 276-80.
44. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jul; 179(1): 6-12.
45. Kazer RR. Insulin resistance, insulin-like growth factor I and breast cancer: a hypothesis. *Int J Cancer*. 1995 Aug 9; 62(4): 403-6.
46. Graham JD. [Risk assessment being more important in epidemiological study]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1997 Dec; 18(6): 356-8.
47. Weiderpass E, Brisman K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R. Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3; 89(9): 1697-704.

- 48.** Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Dec 6; 87(23): 1767-76.
- 49.** Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C at all. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct; 88(10): 4823-31.
- 50.** Dal Maso L, Augustin LS, Franceschi S, Talamini R, Polesel J, Kendall CW, et al. Association between components of the insulin-like growth factor system and epithelial ovarian cancer risk. *Oncology.* 2004; 67(3-4): 225-30.
- 51.** Koivisto VA, Yki-Järvinen H, Hartling SG, Pelkonen R. The effect of exogenous hyperinsulinemia on proinsulin secretion in normal man, obese subjects, and patients with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Nov; 63(5): 1117-20.
- 52.** Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R at all. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 2004 Aug; 14(7): 492-8.
- 53.** Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab.* 2010 Jun; 36(3): 182-91.
- 54.** Czyzyk A, Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med.* 2000 Oct; 11(5): 245-252.
- 55.** Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gu" nster C, Gutschmidt S, Selke GW at all. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-44.
- 56.** Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia.* 2009 Sep; 52(9): 1745-54.
- 57.** Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, de Vries EG. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer.* 2010 Sep ; 46(13): 2369-80.

- 58.** Robert L. Barbieri. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. Am College of Obstet and Gynecol 2003; 101: 785-93.
- 59.** De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003; 24: 633-67.
- 60.** Glucophage® is a registered trademark of Merck Santé S.A.S.an associate of Merck KGaA of Darmstadt, Germany. Distributed by: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543 USA 1125493A8 Rev January 2009 F5-B0001-01-09
- 61.** Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 524-29.
- 62.** Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L: Use of insulin sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. Endocr Practice 2001; 7: 279-86.
- 63.** Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology 2004; 115: 125-33.
- 64.** Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 1149-54.
- 65.** La Marca A, Artensio CA, Stabile G, Volpe A. Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period. Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biology 2005; 121: 3-7.
- 66.** Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 139-46.
- 67.** Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2057-62.

68. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damario MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 405-7.
69. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 465-7.
70. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227-34.
71. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 49-56.
72. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956-962.
73. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decrease in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-623.
74. Algire C, Metformin attenuates the stimulatory effect of a high energy diet on vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocr Relat Cancer* 2008.
75. Anisimov VN, Egorin PA, Bershtein LM, Zabezhinskii MA, Piskunova TS, Popovich IG, et al. Metformin decelerates aging and development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Bull Exp Biol Med.* 2005 Jun; 139(6): 721-3.
76. Evans JM, Allan AK, Davies SA, Dow JA. Sulphonylurea sensitivity and enriched expression implicate inward rectifier K<sup>+</sup> channels in *Drosophila melanogaster* renal function. *J Exp Biol.* 2005 Oct; 208(Pt 19): 3771-83.
77. Zhang L, Qi F, Gaudino G, Strianese O, Yang H, Morris P at all. Tissue Tropism of SV40 Transformation of Human Cells: Role of the Viral Regulatory Region and of Cellular Oncogenes. *Genes Cancer.* 2010 Oct; 1(10): 1008-20.

- 78.** Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Aug; 145(2): 195-9.
- 79.** DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
- 80.** Lebovitz HE: Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: new goals and strategies. *Clin J Med* 2002; 69: 809-20.
- 81.** Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a populationbased follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-54.
- 82.** Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 429-41.
- 83.** Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, Bell RH, Piura E, Vickers E at all. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate* 2009; 69: 33-40.
- 84.** Osteosarkom1 Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signalling: clinical implications in treating type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2007; 23(8): 593-9.
- 85.** Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49(6): 999-1005.
- 86.** Law JH, Habibi G, Hu K, Masoudi H, Wang MY, Stratford AL at all. Phosphorylated insulin-like growth factor- i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res* 2008; 68: 10238-46.
- 87.** Frittitta L, Vigneri R, Stampfer MR, Goldfine ID. Insulin receptor overexpression in 184B5 human mammary epithelial cells induces a ligand- dependent transformed phenotype. *J Cell Biochem.* 1995; 57(4): 666-9.
- 88.** Finlayson CA, Chappell J, Leitner JW, Goalstone ML, Garrity M, Nawaz S at all. Enhanced insulin signaling via Shc in human breast cancer. *Metabolism.* 2003; 52(12): 1606-11.

89. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest.* 1990; 86(5): 1503-10.
90. American College of Surgeons Commission on Cancer National Cancer Database, Benchmark Reports, 2009; June 25.
91. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29: 440-445.
92. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 28-39.
93. John R. Lurain, Jonathan S. Berek, Uterin Cancer, *Gynecologic Oncology I: Berek and Novak's Gynecology*, 14th Edition Stanford, California: Lipincott Williams and Wilkins; 2007.
94. Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar; 95(3): 1054-9.
95. Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacol Ther.* 2012 Jan; 133(1): 108-15.
96. Capp E, Jauckus J, von Eye Corleta H, Toth B, Strowitzki T, Germeyer A. Does metformin influence the insulin-, IGF I- and IGF II-receptor gene expression and Akt phosphorylation in human decidualized endometrial stromal cells? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 248-53.
97. Kershah SM, Desouki MM, Koterba KL, Rowan BG. Expression of estrogen receptor coregulators in normal and malignant human endometrium. *Gynecol Oncol.* 2004 Jan; 92(1): 304-13.
98. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA Jr, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev.* 1995 Sep 15; 9(18): 2266-78.
99. 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.

- 100.**Nyholm HC, Christensen IJ, Nielsen AL. Progesterone receptor levels independently predict survival in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995 Dec; 59(3): 347-51.
- 101.**Belisário MS, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IM. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas.* 2006 Jan 10; 53(1): 114-8.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Elif GÜLAÇ'a ait "**Postmenopozal Diabetik Hastalarda İnsülin ve Metforminin Endometrial Kalınlık, IGF1 ve IGF1 Reseptör Düzeyi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması**" adlı çalışma, jürimiz tarafından kadın Hastalıkları ve doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

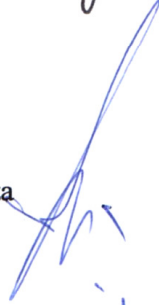
Tarih : 04.05.2012

İmza Dr. Elif GÜLAÇ



Başkan Prof. Dr. Adem BOYACI

İmza



Üye Prof. Dr. İpek MÜDERRİS

İmza



Üye Prof. Dr. Mehmet TAYYAR

İmza



Üye Prof. Dr. Ercan AYGİN

İmza



Üye Prof. Dr. Bülent ÖZÇELİK

İmza

