

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

**ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ERKEN EVRE
ENDOMETRİUM KANSERİNDE ASPROSİN
İMMÜNREAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet ŞENOCAK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şeyda YAVUZKIR**

**ELAĞIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK

Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabuledilmiştir.

Doç. Dr. Şeyda YAVUZKIR _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince eğitimime olan katkısı ve tez hazırlığı sırasında göstermiş olduğu sabır ve yardımları nedeniyle danışman hocam Sayın Doç. Dr. Şeyda YAVUZKIR'a, tez yazımında incelemelerde bulunup yardım eden, yanlışlarımda bir abi gibi davranıp yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU ve Doç. Dr. Mustafa YILMAZ' a, Dr. Öğr. Gör. Hilal BALTA, Doç. Dr Şehmuz PALA'ya yönlendirmeleri için Doç. Dr. Remzi ATILGAN'a, ayrıca uzmanlık eğitimi boyunca bize teorik ve pratik bilgilerini saklamadan eksiksiz bir şekilde aktarmaya çalışan bölümümün diğer hocalarından Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK, Prof. Dr. Alpaslan AKYOL, Dr. Öğr. Gör. Melike ASLAN'a ve aramızdan ayrılan hocamız Doç. Dr. Ebru KAVAK hocama, bölümümüzde ki diğer asistan arkadaşlarımıza ve kliniğimizde çalışan hemşire ve personel arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim. Beni bugünlere getiren, bu zorlu uzmanlık eğitimi boyunca sürekli yanımda olan Anneme, Babama ve kardeşlerime ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

ÖZET

Endometrium kanseri, belirli bir tarama testi olmamasına rağmen gelişmiş ülkelerde en sık tespit edilen jinekolojik kanser türüdür. Endometrium kanserinin büyük çoğunluğu erken evrede tespit edilebilmesine rağmen geç tespit edilen vakalarda ileri evre olması önemli mortalite nedenidir. Çalışmamızda endometriyal hiperplazi ile Grade I endometrial adenokarsinomada asprosin immunreaktivitesi araştırıldı.

Çalışmamızda proliferatif endometrium (n=20), basit atipisiz endometrial hiperplazi (n=20), basit atipili endometrial hiperplazi (n=20), kompleks atipisiz endometrial hiperplazi (n=20), kompleks atipili endometrial hiperplazi (n=20) ve Grade I endometrial adenokarsinoma (n=20) tanısı alan hastalara ait endometrium örnekleri (biyopsi ve rezeksiyonları) asprosin İmmünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Proliferatif endometrium grubu ile karşılaştırıldığında Asprosin İmmünreaktivitesi Basit atipisiz endometrial hiperplazi ($p=0,662$), Basit atipili endometrial hiperplazi ($p=0,987$), Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi ($p=0,834$) ve Kompleks atipili endometrial hiperplazi ($p=0,997$) gruplarında benzer şekilde izlenmekte olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Proliferatif endometrium grubu ile karşılaştırıldığında Asprosin İmmünreaktivitesinin Grade I endometrial adenokarsinomada ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak Grade I endometrial adenokarsinomada asprosin immune reaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: asprosin, endometriyal hiperplazi, endometrium adenokarsinom

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ASPROSIN IMMUNOREACTIVITY IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND EARLY STAGE ENDOMETRIUM CANCER

Endometrial cancer is the most common type of gynecological cancer detected in developed countries, although there is no specific screening test. Although the majority of endometrial cancer can be detected at an early stage, advanced stage is an important cause of mortality in cases that are detected late. In our study, asprosin immunoreactivity was investigated in endometrial hyperplasia and Grade I endometrial adenocarcinoma.

In our study, endometrium sample (biopsy and resections) belonging to the area named proliferative endometrium (n=20), simple endometrial hyperplasia without atypia (n=20), endometrial hyperplasia with simple atypia (n=20), endometrial hyperplasia without complex atypia (n=20), endometrial hyperplasia with complex atypia (n=20) and Grade I endometrial adenocarcinoma (n=20)) light microscopy of immunohistochemical staining for asprosin immunoreactivity was evaluated.

Compared to the proliferative endometrium group, Asprosin Immunoreactivity was observed similarly in the Simple endometrial hyperplasia without atypia ($p=0.662$), Simple endometrial hyperplasia with atypia ($p=0.987$), Complex endometrial hyperplasia without atypia ($p=0.834$) and Complex atypia endometrial hyperplasia ($p=0.997$) groups and no statistically significant difference was observed between the groups. When compared with the proliferative endometrium group, Asprosin Immunoreactivity was observed to be statistically significantly increased in Grade I endometrial adenocarcinoma ($p<0.001$).

In conclusion, asprosin immune reactivity is statistically significantly increased in Grade I endometrial adenocarcinoma.

Keywords: asprosin, endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
1.1. Endometrial Hiperplaziler	1
1.2. Endometrium Kanseri	3
1.2.1 Endometrium Kanserinin Sınıflandırılması	4
1.2.1.1 Endometrioid Karsinomlar (Tip 1)	4
1.2.1.2 Non-endometrioid Tip Endometriyal Karsinomlar (Tip 2)	5
1.2.2. Endometriyal Kanserde Evreleme	5
1.2.3. Endometriyal Kanserin Risk Faktörleri	5
1.2.4. Klinik Belirtiler	7
1.2.5. Tanı	8
1.2.6. Tarama	8
1.2.7. Endometrium Kanseri Tedavi	8
1.2.8. Endometrial kanserlerde rekkürens	10
1.2.9. Endometriyal Kanserde Prognostik Faktörler	10
1.2.9.1. Grade	11
1.2.9.2. Evre	11
1.2.9.3. Lenfovasküler İnvazyon	11
1.2.9.4. İleri Yaş	12
1.2.9.5. Pozitif Periton Sitolojisi	12
1.2.9.6. p53 Ekspresyon Anormallikleri	12
1.3. Asprosin	13
2. GEREÇ YÖNTEM	16
2.1. İmmünohistokimya	16
2.2. İstatistiksel Analiz	17
3. BULGULAR	18
3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	18

3.1.1. Asprosin İmmünreaktivitesi	18
4. TARTIŞMA	22
5. KAYNAKLAR	26
6. ÖZGEÇMİŞ	35



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endometrial Hiperplazide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	3
Tablo 2. Asprosin İmmünreaktivitesi histoskoru	21



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Asprosinin insülin ve glukoz salınımı üzerine etki mekanizması	14
Şekil 2. Proliferatif endometrium grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	18
Şekil 3. Basit atipisiz endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	19
Şekil 4. Basit atipili endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	19
Şekil 5. Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	20
Şekil 6. Kompleks atipili endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	20
Şekil 7. Grade I endometrial adenokarsinoma grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi	21

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
CDK	: Cyclin-dependent kinases-siklin bağımlı kinaz
EIN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
FBN1	: Fibrilin 1
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GPCR	: G proteinine bağlı reseptör üzerinden yaparak
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri
LVSI	: Lenfovasküler alan invazyonu
PCOS	: Polikistik over sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Endometrium kanserlerinin büyük bölümü histolojik olarak tanımlanan, hiperplastik lezyonların ilerlemesinden sonra meydana gelir. Endometrial kanser oluşumunda hastalığın tek öncül sebebi olarak endometrial hiperplaziler bilinmektedir. Endometrial hiperplazi; düzensiz olarak çoğalan endometrial glandların büyüklüğündeki ve sayısındaki artış ile beraber endometriumdaki kalınlaşma ve gland/stroma oranındaki artış olarak belirtilir (1).

1.1. Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplazilerin görülme sıklığı yaştan ilerlemesi ile birlikte artar ve insidansı 133/100.000 kadındır. Özellikle 50 ile 54 yaşları arasındaki kadınlarda pik yapar ve 30 yaşın altındaki genç hastalarda nadiren görülür (2).

Endometriyum, üreme dönemindeki kadınlarda çok değişken bir dokudur. Olası bir embriyo implantasyonu ve gebeliğin besinsel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla hormonal etkilere bağlı olarak sürekli değişkenlik göstermektedir. Östrojenin sebep olduğu uyarılar ile proliferatif endometriumun oluşması ile ilişkiliyken ovulasyon meydana geldikten sonra korpusluteum tarafından üretilen progesteron ise proliferasyonu inhibe ederek sekretuar endometriumun oluşmasını sağlayacaktır. Bu dönemde gebelik oluşmaz ise humankoryonikgonadotropin (hCG) üretimi olmayacaktır ve bu nedenle korpus luteum devamlılığı sağlayamadığı için korpusluteum progesteron üretemez. Progesteron azalmasına bağlı olarak endometrium yıkıma uğrar ve klinik olarak menstrüasyon gerçekleşir. Eğer endometrium devamlı östrojen maruziyetine kalırsa menstrüel siklus bozulur. Bu östrojen maruziyeti sırasında yeterli progesteron yoksa endometrial hiperplazi oluşabilir. Bu durumda endometriumda; Proliferatif endometrium, endometrial hiperplazi ve hatta endometrium kanseri bile görülebilir. Endometrial hiperplazi, endometriumdaki bez yapılarının düzensiz boyut ve şekilde çoğalması ile adlandırılır. Proliferatif endometrium ile kıyaslandığında; endometrial bez-stroma oranında (>%50) bir artış vardır. Çoğalmış olan bu bez yapılarının boyutu ve şekli değişir ve bu hücrelerde sitolojik atipi olabilir (3).

Endometrial hiperplazileri tanımlamak için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır:

1. 2014 Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization) sistemi
2. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sistemi

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması son olarak 2014 yılında güncellenmiş olup iki kategoriye ayırmaktadır:

1. Atipisiz hiperplazi (non-neoplastik)
2. Atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN))

Atipisiz endometrial hiperplazilerin endometrial karsinoma ilerleme ihtimali çok düşüktür (%1-%3) karsinoma ilerlemesi halinde bile endometrial karsinom ile aynı genetik mutasyonları taşımaz. Kendiliğinden remisyon oranı oldukça yüksektir(%70) (4).

A tipili endometrial hiperplazinin (EIN) Tip I endometrial karsinomlara dönüşebileceği düşünülmektedir, çünkü bunlarda benzer genetik farklılıklar ve monoklonal büyüme paternleri taşımaktadır. EIN'li hastaların yarısından çoğunda (%60) endometrial karsinom gelişmiş veya gelişecektir. Remisyon oranı düşüktür (%25-30 dur) (5). Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflaması; uluslararası bir jinekolojik patolojik grubu (The International Endometrial Collaborative Group) tarafından tanımlanmıştır.

EIN tanı kriterleri; hastanın klinik durumu, patolojik sonuçları, moleküler farklılıklar ele alınarak geliştirilmiştir (6). Endometrial intraepitelyal neoplazi iki gruba ayrılır;

1. Benign endometrial hiperplazi (non-neoplastik)
2. Endometrial intraepitelyal neoplazi

Benign endometrial hiperplazi uzun süre östrojen maruziyetine kalma sonucu veya anovulasyona bağlı olarak gelişebilir. Hiperplazinin morfolojisi proliferatif endometrium yapısından farklıdır. Genişlemiş ve kıvrık bez yapıları mevcuttur bu nedenle Kistik glandüler hiperplazi veya basit hiperplazi olarak adlandırılır.

Endometrial intraepitelyal neoplazi; prekanseröz oluşumlardır. EIN tanısında sitolojide hücresel değişiklikler, monoklonalite varlığı, stroma/gland oranının 1'den düşük olması, tek odakta en az 1 mm'lik boyutta lezyonların olması ve sekretuar fazdaki endometrium benzeri lezyonlar ya da invaziv kanser ekartasyonu gibi özellikler kesinlikle var olmalıdır.

Atipisiz endometrial hiperplazi, 50-54 yaş arasında sık görülürken. Atipili endometrial hiperplazi veya endometrial intraepitelyal neoplazinin sıklığı ise daha iler ki yaşlarda artmaktadır (7). PTEN (Phosphatase and tensin homolog-Fosfataz ve tensin homolog) tümör supresör gen mutasyonu, Herediter nonpolipozis kolorektal sendromu, östrojen kullanımı, obezite, polikistik over sendromu, Tamoksifen kullanımı, nulliparite, primer infertilite, erken menarş, geç menopoz, diyabet, kronik anovulasyon, granuloza hücreli tümör gibi östrojen sekrete eden tümör varlığı bilinen risk faktörlerindendir (8).

Atipili hiperplazi tanısı alan hastalarda endometrial adenokarsinomu dışlamak gerekir. Hastanın mevcut şartlarına uygun tedavi planı, hastaya göre ayarlanmalıdır (yaşı, gelecekteki doğurganlık arzusu, cerrahi risk ve akut uterin kanama varlığı veya yokluğuna göre). Bu hasta popülasyonunda cerrahi olarak eksizyon yapıp kesin patoloji sonucunda kanser varlığı incelenmelidir. Progesgteron preparatları, ciddi tıbbi kontrendikasyonu olmayan hastalarda atipisiz endometrial hiperplaziyi tedavi etmek için kullanılabilir. Verilen medikal tedaviye rağmen kanama veya hiperplazide regresyon sağlanamaz ise bunlar tedaviye dirençli hiperplazi olarak değerlendirilip bu hastalar için histerektomi endikasyonu koyulabilir (8).

Unutulmamalıdır ki yalnızca atipik endometrial hiperplaziler, net bir biçimde adenokanser gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Aşağıdaki tabloda endometrial hiperplazilerin kansere dönüşme oranları gösterilmiştir.

Tablo 1. Endometrial Hiperplazide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Tipler	Kansere ilerleme (%)
Basit hiperplazi	1
Kompleks hiperplazi	3
Basit atipik hiperplazi	8
Kompleks atipik hiperplazi	29

1.2. Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser türüdür. Endometrium kanserinin tanısında tarama testi olmamasına rağmen çoğu vakaya erken evrede teşhis konulmaktadır (9). Gelişmekte olan ülkelerde ise görülen jinekolojik kanserler içerisinde ikinci sırada yer almaktadır. Bu ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser serviks kanseridir (10). Erken evrede tespit edilen endometrial kanserlerde

sağkalım oranı oldukça yüksektir. Ancak uygun adjuvan tedavi uygulanmadığında %10'dan fazla nüks meydana gelir ki bu evreden sonra endometrial kanser olgularının bir kısmında sağkalım 5 yıldan daha azdır (11). Endometrium kanserine bağlı ölümlerin yarısından çoğu (%54' ü) Evre III ve IV olgularında olmaktadır. Ancak bu evrelere gelen hasta sayısı tüm olguların ancak %14'lük kısmını oluşturmaktadır (12).

Hastalığın evresi ve histolojisi prognozu belirlemek açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında prognozu belirleyen diğer faktörler arasında ise yaş, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), tümör boyutu, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal ve adneksiyal tutulum bulunmaktadır (13).

Bu prognostik faktörlerin yanında son zamanlarda geliştirilmekte olan bazı moleküler belirteçlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi; hastalığın kötü seyrinin belirlenmesi ve sağkalım zamanını öngörme üzerine tartışılmaktadır (14). Son zamanlarda Avrupa Birliği üyesi ülkelerde endometrium kanseri insidans artmasına rağmen buna bağlı mortalite oranı azalmıştır ve bu durumun nedeni olarak gelişmiş kanser tedavileri ile sağlık hizmetlerine erişimin kolay olması katkıda bulunmuştur. Artık hastalar erken evrede tanı almakta bununla beraber radikal cerrahi, uygun adjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile küratif sonuçlar alınabilmektedir.

1.2.1. Endometrium Kanserin Sınıflandırılması

Endometriyal Kanserin Sınıflandırılması Bokhman tarafından iki temel türe ayrılır

- 1- Tip I endometrioid karsinom
- 2- Tip II seröz karsinom

1.2.1.1. Endometrioid Karsinomlar (Tip 1)

Endometriyal kanserlerin büyük bir bölümü (%75'inden fazlası) bu tiptedir. Hastaların çoğu düşük grade'lidir ve tanı anında nadiren uzak metastaz gösterirler. İyi-orta derecede diferansiye hücreler içerir. Öncül lezyonu; atipili endometriyal hiperplazidir (*endometriyal intraepitelyal neoplazi*). Uzun süreli östrojen maruziyetine kalmakla ilişkilidir. Bu karşılanmayan östrojen endometriumda proliferasyona neden olarak endometriyal hiperplaziye ve takibinde de adenokarsinoma yol açar (15). Genellikle postmenapozal hastalarda, polikistik over sendromlu hastalarda ve obez genç kadınlarda görülür.

1.2.1.2. Non-endometrioid Tip Endometriyal Karsinomlar (Tip 2)

Seröz, berrak hücreli karsinomlar ve sarkomları içerir. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar östrojen ve progesteron reseptörleri bulundurmadıkları için östrojen tarafından uyarılamaz. Genellikle postmenopozal, yaşlı kadınların atrofik endometriyumunda veya endometriyal polipte oluşur, obezite ile ilişkisi görülmemiştir. Kötü prognoz riski yüksek olan yüksek gradeli kanserlerdir. Kötü diferansiye veya undiferansiye hücrelidir. Genellikle FIGO'ya göre Evre 3 ya da 4'te teşhis edilirler. Nüks ve uzak metastaz riski oldukça yüksektir. Öncül lezyonu; endometrial intraepitelyal karsinomdur.

1.2.2. Endometriyal Kanserde Evreleme

Endometriyal kanser evrelemesi FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) ve TNM evreleme sistemi olmak üzere 2 sınıftır bunlar temelde aynıdır. Ancak 1988'de FIGO Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından endometriyal kanser evrelemesi klinik evrelemeden cerrahiye değiştirildi. Bu teklif, uluslararası alanda uygulanabilecek cerrahi evreleme prosedürlerini tanımlamak için büyük tartışmalara yol açtı. Bu nedenle 2009 yılında, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu endometriyal kanserin sınıflandırılmasını tekrardan gözden geçirdi (16). Evreleme prosedürü total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomiye kapsamaktadır. Pelvik yıkamalar artık cerrahi evreleme için gerekli olmasa bile periton boşluğunda malign hücrelerinin bulunması kötü prognostik faktördür. Ayrıca lenfovasküler invazyon yapmış kanser hücreleri kötü prognozu gösterirler.

1.2.3. Endometriyal Kanserin Risk Faktörleri

Endometrium kanserinde en önemli risk faktörü karşılanmamış östrojen tedavisidir. Karşılanmamış östrojen tedavisi endometrium kanser riskini yaklaşık olarak 20 kat artırmaktadır. Eğer tedaviye progetreon eklenirse bu oran belirgin dercede azalmaktadır (17). Östrojen verilen hastalarda endometriyal kanser riskinin arttığı ve kullanım miktarına ve kullanım süresine bağlı olarak rölatif riskin 1,5 ila 10 kat arasında olduğu bildirilmiştir. Postmenopozal hastalarda endometriyal karsinomun mutlak riskinin yaklaşık 1/1000 olduğu düşünülmektedir, bu nedenle karşılanmayan östrojene maruz kalan hastalarda mutlak risk 1/100'e kadar yükselmektedir (18). Tamoksifen;

doku veserum östrojen seviyelerine bağılı olarak hem agonist hem de antagonist etkiye sahip olabilen selektif östrojen reseptör modölatörüdür (SERM). Endometriyal dokudaki östrojen miktarına bağılı olarak menopoz sonrası kadınlarda agonist, premenopoz kadınlarda ise antagonist olarak görev yapar. Bu nedenle kullanım süresine ve miktarına bağılı olarak tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda adenokarsinom riskini fazlalaştırırken premenopozal hastalarda ise endometriyal karsinom riski tespit edilmemiştir (19).

Perimenopozal dönem ve polikistik over sendromu (PCOS), en sık görölen endojen olarak karşılanmayan östrojen üretimi ile ilişkili anovulatuvar durumdur. Bu iki klinik tabloda siklik olmayan bir sex steroid hormon üretimi vardır ve ovulasyon gerçekleşmez. Sonuç olarak karşılanmayan bir östrojen üretimi, buna bağılı olarakta endometrial hiperplazi ve endometrial kansere yol açabilirler (20). Obezitede endometrial kanser için bir risk faktörüdür. Obez kadınlarda, periferik yağ dokularında bulunan androstenedionun östrona dönüşümü ve androjenlerin östradiole aromatisasyonu sebebiyle yüksek miktarda endojen östrojene maruz kalabilirler. Bununla beraber obez bayanlarda dolaşımdaki düşük seks hormon bağlayıcı globülin miktarı (artan steroid hormon aktivitesine neden olur), IGF (insülin like growth faktör-İnsülin benzeri büyüme faktörü) ve IGF bağlayıcı protein seviyesindeki değışiklikler ve insülin direnci bu hastalarda endometriyal kanser riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır (21). Overin granüloza hücreli tümörünün östrojen sekrete etmesi düşünüldüğünde endometrium kanseri için bir neden olabileceğı düşünülmektedir. Granüloza hücreli tümörü olan hastaların %25-50 de endometrial hiperplazi ve %5-10 da endometriumkanseri görölmektedir. Granüloza hücreli tümörlerle birlikte görölen endometrium kanseri genellikle erken evrede ve iyi diferansiyedir (22). Erken menarş; yapılan bazı çalışmalarda endometriyal kanser için risk faktörü olarak görölmüştür. Bunun sebebi olarak östrojen uyarımına uzun süre maruz kalma olabilir.

Lynch sendromu; endometriyal kanserli kadınların çoğunda sporadik olmakla beraber, kalıtsal endometriyal kanser, Lynch II sendromu olarak da bilinen herediter nonpolipozis kolorektal kanseri (HNPCC) ile ilişkili olarak bulunmuştur. HNPCC; MSH2, MLM1 (Melanoma susceptibility gene-Melanom duyarlılık geni) ve MSH6'yı içeren DNA mismatch onarım gen ailesindeki genlerden birinde germline mutasyon ile ilişkili otozomal dominant geçişli kalıtsal bir kanserdir. HNPCC olanlarda endometriyal

kanser gelişme riski %30 ile %61 arasında değişmektedir (23). Bu hastalara yakın takip önerilmelidir. 25-35 yaşları arasında ultrason ve biopsi ile takip edilmelidir. Biopsi sonucunda kanser görülen olgularda yaşam süresini değiştirecek herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda koruyucu cerrahi olarak bilateral over ve uterusun çıkarılması kanser riskini azalttığı görülmüştür (23).

Cowden sendromu (Multiple hamartom sendromu) da çok az görülmesine rağmen yaşam boyu %13-19 arasında endometrial kanser gelişme ihtimaline sahiptir. PTEN tümör baskılayıcı geninde mutasyon ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (24). Yapılan bazı çalışmalarda da aile öyküsünde endometrium kanseri olan hastalarda endometrium kanseri gelişme olasılığının arttığı gözlemlenmiştir (25). Diğer nedenler; Diyabetli kadınlarda; insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek miktarda serbest overyan steroid hormon olması endometriyal kanser için olası sebeplerdir (26). Yüksek tansiyon genellikle yaşlı ve obez hastalarda sık olarak görülmektedir. Endometrium kanserli hastaların yaklaşık %25 de tansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı görülmektedir. Ancak tansiyonun sadece bir risk faktörü olarak düşünülmemektedir (27). Nulliparite; endometriyal kanser riskini yaklaşık iki kat arttırdığı bilinmektedir. Ancak infertilite ise daha büyük bir risk etkenidir. Sigara ise kanser türlerinde farklı etki göstermekle beraber tip 2 endometriyum kanseri riskini artırırken tip 1 endometriyum kanseri riskinde azalma ile kendini gösterir. Bunu nasıl etkilediğini açıklayan mekanizma; sigaranın, östrojenin hepatik metabolizmasını arttırması ve bu nedenle endometrial patolojilerin insidansının azalmasını sağladığı belirtilmiştir. Ancak sigaranın kullanımı ile ilişkili diğer sağlık sorunları bu faydasından çok daha ağır olmaktadır (28).

Kombine oral kontraseptif kullanımının ise, endometriyal kanser riskini azalttığı ve tedavinin kesilmesinden yıllar sonra bile koruyuculuğunun devam ettiği gösterilmiştir (29).

1.2.4. Klinik Belirtiler

Endometrium kanserinde ilk belirti anormal uterin kanamalardır. Kanama genellikle postmenopozal dönemde görülür. Bu nedenle postmenapozal kanaması olan hastalarda kesin tanısı bulunana kadar (travma, laserasyon) malignite olasılığı unutulmamalıdır ve hastaya o şekilde yaklaşılmalıdır. Postmenopozal kanaması olan

kadınların biopsilerinin yaklaşık %5'inde primer veya sekonder malignite, en sık endometrial kanser (%80) görülürken, serviks kanseri veya azda olsa over tümörü görülür. Endometrium kanserinde daha az görülen bulgular ise lekelenme tarzında vajinal kanama, vajinal akıntı, pelvik ağrı, abdominal distansiyondur (30). Premenopozal kadınlar eğer 30 yaşının üzerindeyse, anormal uterin kanaması varsa bununla birlikte diğer risk faktörlerini de taşıyorsa malignite açısından araştırılmalıdır.

1.2.5. Tanı

Hastanın yaşına, öyküsüne, fizik muayenesine ve yapılan ultrasonografik bulgularına göre değerlendirilerek yapılır. Menapoz sonrası dönemde yapılan transvajinal ultrasonografide endometriyal duvar kalınlığı 4 mmden fazla ise direkt endometriyal malignite ile alakalıdır. ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) ve SRU (Society of Radiologists in UltrasoundRadyolojide Ultrason Derneği) dernekleri transvajinal ultrasonografinin endometrial duvar kalınlığının artması ([ACOG] ≤ 4 mm veya [SRU] ≤ 5 mm) veya postmenopozal kanaması olan kadınlarda tanıda ilk basamak olarak endometriyal biopsinin olduğunu belirtir. Premenopozal kadınlarda ise endometrial duvar kalınlığı malignite ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle tek başına biopsi endikasyonu değildir (30). Kliniğimizde endometrium kanseri olan hastalardan tümör markerları (CA 19-9, CA125,CEA, CA15-3) takibi yapılmakta. Ayrıca hastalardan batin MR görüntüleme ve toraks BT istenmektedir.

1.2.6. Tarama

Endometrium kanseri için şuan için kullanılan belirli bir tarama yöntemi bulunmamaktadır.

1.2.7. Endometrium Kanseri Tedavi

Endometrium kanserinde asıl tedavi cerrahidir. Cerrahi düşünülen hastalarda batin içi yıkama sıvısı alınmalı ve batin içinde periton üstü ve omentum iyice değerlendirilip lenf düğümleri palpe edilmelidir. Büyümüş lenf düğümleri cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Yapılan cerrahi tekniklerden komplikasyonlarının az olması nedeniyle günümüzde laparoskopik cerrahiler giderek artmaktadır (31). Genel olarak önerilen cerrahi yöntem, total histerektomi ile bilateral salpingo-ooferektomidir.

Mikrometastazlar olabileceğinden tüpler ve overler normal görünse bile cerrahi olarak çıkarılması önerilir. Düşük gradeli erken evre endometrium kanseri olan premenopozal kadınlarda, overlerin çıkarılmaması düşünülebilir. Vajinal kafın çıkarılması önerilmemektedir. Operasyon öncesi belirgin servikal stromal tutulum görüldüğünde pelvik ve para-aortik lenf nodu disseksiyonu ile beraber basit histerektominin yeterli olacağı kararı mevcuttur (32). endometrium kanserinin tedavisi için yapılan laparoskopik cerrahinin abdominal histerektomiye göre daha az oranda komplikasyonlarının olduğu, hastanın hastanede yatış süresini kısalttığı, daha hızlı bir iyileşme sürecinin olması ve hastanın ağrılarının az olması nedeniyle daha çok tercih edilmeye başlandığı gözlemlenmiştir (33).

Cerrahi olarak evreleme de yapılacaksa bunun yanında laparoskopik lenfadenektomide yapılabilir. Endometrial kanserin evreleme planında pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu zorunlu tutulsa da hastaya faydası tartışmalıdır. Ama şuanda da, total lenfadenektominin yüksek riskli özellikleri olan vakalara yapılması önerilmektedir. Buna karşılık, rutin olarak selektif lenf nodu örneklemesi belirsizliğini korumaktadır. Endometriyal kanseri olan hastaların muhtemelen ek rahatsızlıklarında olabileceğini düşünerek ek cerrahinin gerekliliği hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Herhangi bir derin invaziv tümör veya radyolojik olarak tespit edilen lenf düğümleri varlığında; şüpheli lenf nodlarının çıkarılması veya daha genişlemiş bir lenfadenektomiye izleyebilir. Lenf nodlarında tümör hücrelerinin raporlanması yüksek riskli nüfusu gösterir ve adjuvan tedavi verilecek hastaların tespitinde yardımcı olur (9).

Lenfadenektominin öncelikli amacı evreleme için kullanılmaktadır ama yüksek risk faktörleri olan kadınlarda düşünmek gerekir (34). İleri derece tutulmuş adneksler, yaygın pelvik lenf nodu tutulumu ve tam kat myometrial invazyon gösteren tümörler aortik lenf nodu örneklemesinin gerekli olduğunu gösterir. Histolojik olarak yüksek gradeli(berrak hücreli, papiller seröz veya karsinosarkom) hastalarda da aortik lenf nodu örneklemesi yapılmalıdır. Myometrial invazyonu %50'den az iyi diferansiye tümörler olarak düşünülen düşük riskli tümörlerde lenf nodu cerrahi evreleme için gerekli değildir (35, 36). Cerrahi evrelemede lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda Eksternal beam radyoterapi gereksinimi azalır. ancak evre 3 ve daha ileri endometriyal kanseri olan kadınlar için, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu rekürrensiz sağkalımı en üst düzeye çıkarmak için gerekli en etkili yöntem gibi görünmektedir (37).

1.2.8. Endometrial Kanserlerde Rekkürens

Endometrium kanserinin tedavisi ve takibinde yapılması gereken hastaya mevcut durumu ile ilgili bilgi ve güvence vermek, düzenli takiplerle erken dönemde oluşabilecek nükslere erken dönemde müdahale etmek olacaktır. Endometrium kanserinde oluşabilecek bir nüksün yarısından çoğu (%75'i) semptomatik seyrederken geri kalan kısmı asemptomatik seyredebilir. Nükslerin çoğu ilk 3 yıl içerisinde olurken bunların neredeyse yarısı (%40) lokaldır. Bu nedenle takipler pratik olmalı hastaların semptom ve muayene bulguları ile yönlendirilmelidir.

Hastalığın ilk teşhisinde uygulanmış olan tedavi yöntemine göre oluşabilecek lokal nükslerin tedavi şekli değişebilir. Bu tedaviler cerrahi, radyoterapi şeklinde olabileceği gibi her ikisinin birlikte kullanılacağı bir kombine tedavi şeklinde de olabilir. Eğer ilk tedavi şeklimiz sadece cerrahi yöntemle olmuşsa oluşabilecek vajinal veya santral pelvik nükslerde radyoterapi oldukça etkili bir kurtarma yöntemi olabilir. Ancak meydana gelmiş geniş nükslerde ise tedavimiz hem cerrahi hem radyoterapi şeklinde düşünülebilir. Bu tarz hastalarda kemoterapi verilerek cerrahi olarak çıkarılacak alanın küçültülmesi de sağlanılabilir. İyi seçilmiş vakalarda sağ kalım oranı %50 kadardır.

Lokalize olmayan ve tekrarlayan tümörlerde tedavi şeklimiz değişmektedir. Bunlara günlük olarak yaklaşık 150-300 mg medroksiprogesteron asetat veya günlük 160-240 mg megestrol asetat olacak şekilde progestinle tedavi edilebilir. Bu tedaviye hastalık stabilleşinceye kadar veya remisyonda kaldığı sürece devam edilir. Hastalığın bu tedaviye maksimum yanıtı en az 3 ay veya daha fazla süre sonra olur. Ameliyat veya radyoterapi ile tedavi edilemeyen hastalarda platin bazlı kemoterapi şekli önerilmiştir (38).

1.2.9. Endometriyal Kanserde Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde prognoz genellikle iyidir. Çünkü hastalığın teşhisi anında erken evre de olması ve çoğunun endometrioid histolojisi vardır.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ve TNM sınıflandırmaları en çok benimsenen sınıflandırmalardır. Bunların temeli cerrahi evrelemeye dayanır. Bu iki sınıflandırma grubuna göre prognostik faktörlerden olan myometrial invazyon ile lokal ve uzak metastatik hastalığın belirtilmesini içerirler. Ancak bu iki sınıflandırma biriminden hariç birde Histolojik tip ve grade, hastanın yaşı, tümör boyutu, lenfovasküler

alan invazyonu, moleküler belirteçler gibi diğer prognostik faktörlerde tanımlanmıştır (9).

1.2.9.1. Grade

endometrial kanser hücrelerinin histolojik olarak farklılaşma derecesi grade olarak tanımlanırken, grade prognozu göstermede oldukça değerli bir belirteçtir. Dünya sağlık örgütü histolojik sınıflandırma kriterine göre grade1-2 yi tip 1 endometrial kanser türüne. Grade 3-4 ‘ü de tip2 endometrial kanser türüne dahil etmiştir (39).

1.2.9.2. Evre

Evreleme, tümörün büyüklüğüne ve mevcut yerleştiği alanlara göre sınıflandırılarak prognostik bir değeri olacak biçimde ayarlanmıştır. Genel olarak, Evre 1 hastalık için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80-90, Evre 2 için %70-80'dir ve Evre 3 ve 4 için % 20-60'tır (40). Evre I de, tümörün myometriuma invaze etme derinliği önemli bir prognostik faktördür. Servikal tutulumu olan kadınlar artık evre 2 olarak değerlendirilirken bunların prognozu Evre 1 hastalıktan daha kötü seyreder. Servikal tutulumun olması hastalığın ekstrauterin bir yayılımın olabileceğini ve ilerde lokal bir nüks riski için belirteç olabilir. Alt uterin segmentin tutulmuş olduğu hastalarda düşük riskli de olsa bunlarda nodal tutulum açısından büyük risk altındadırlar. Adneksiyal veya serozal tutulumu olan hastalarda peritoneal nüks riski çok daha yüksek kabul edilirken bu hastalar Evre 3A olarak kategorize edilir. Lenf düğümlerine yayılım metastatik, prognostik ve terapötik çıkarımlara sahiptir bu, evre 3C olarak tanımlanır. Evre 4 veya uzak metastazı (intraperitoneal, akciğer, karaciğer) olan hastalarda, 5 yıllık sağkalım oranı çok azdır (%20) ve kötü bir prognoz vardır (41).

1.2.9.3. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon kan damarları ve lenf düğümlerinde tümöral embolilerin var olması olarak tanımlanırken bazı çalışmalarda diğer prognositik faktörlerden bağımsız olarak kötü belirteç bulgusu olarak tanımlanmıştır (11). Düşük riskli endometrium kanseri olan hastalarda tam cerrahi evreleme prosedürlerine uyularak yapılan pelvik ve paraaortik lenfadenektomi de pozitif lenfovasküler invazyonun görülmesi önemli prognositik belirteç olarak görülmektedir (42).

1.2.9.4. İleri Yaş

Hastanın yaşının ileri olması bazı vakalarda hastanın klinik olarak iyilik durumunun ve sağ kalımını azalttığı yönde ilişkilendirilmiştir (43). Hastalara verilen aynı tedavi yöntemlerine rağmen yaşlı hastalarda nüks oranının daha fazla olduğu ve sağ kalım süresinin genç hastalara göre daha az olduğu görülmektedir (16). Buna karşın bazı çalışmalarda ileri yaşın bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Yaşlı kadınlarda derin myometrial invazyon, yüksek gradeli tümör ve ileri evre tümör daha sık görülür. Bu hastalarda tedavinin agresif bir şekilde verilmediğinden kötü sonuçlara neden olabileceği görülmüştür (44).

1.2.9.5. Pozitif Periton Sitolojisi

Cerrahi evreleme yapılan kadınların yaklaşık %11'inde pozitif periton sitolojisi bulunurken bunlar genellikle ileri evre grubundaki hastalardır. Pozitif peritoneal sitoloji tümör evreleme sisteminde önemini yitirmiştir (45). Bunun yanında extrauterin yayılımı olmayan hastalarda pozitif peritoneal sitolojisi olması prognoz açısından halen tartışmalıdır.

1.2.9.6. p53 Ekspresyon Anormallikleri

p53 geni hücrelerin sağlıklı bir biçimde çoğalmasında görev alan çok önemli bir tümör süpresör genidir (46). p53 geni insanlarda 17 kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. P53 geni hücre bölünmesi sırasında mutasyon oluşumunu engelleyerek stabiliteyi korur. Anormal hücre çoğalmalarını durdurur. Sağlıklı yapıdaki p53 molekülü; CDK (Cyclin-dependent kinases-siklin bağımlı kinaz) inhibitörü olan p21'in transkripsiyonunu çoğaltarak hücrede meydana gelen genom hasarına tepki gösterir. Bunun sonucunda DNA tamir mekanizması başlar ve hasar onarılarak hücre bölünmeye devam eder. Eğer bu aşamada tamir başarılmazsa p53 geni, proapoptotik Bax proteinini aktifleştirerek mitokondri vasıtasıyla hücreyi apoptoza yönlendirir ve böylece hasarlı hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlar (47). p53 geni mutasyona uğradığı zaman p21 gibi proteinlerin işlevlerinin bozulmasına sebep olarak hücre hasarının onarılmasını ve dolayısıyla apoptozun oluşmasında bozmuş olacaktır. Sonuçta DNA hasarlı olmasına rağmen hücre kontrolsüzce çoğalmaya devam edecektir. Tümör hücrelerinde normal fonksiyonunu kaybetmiş mutant p53'lerin görev aldıkları görülmüştür (48). Yapılan

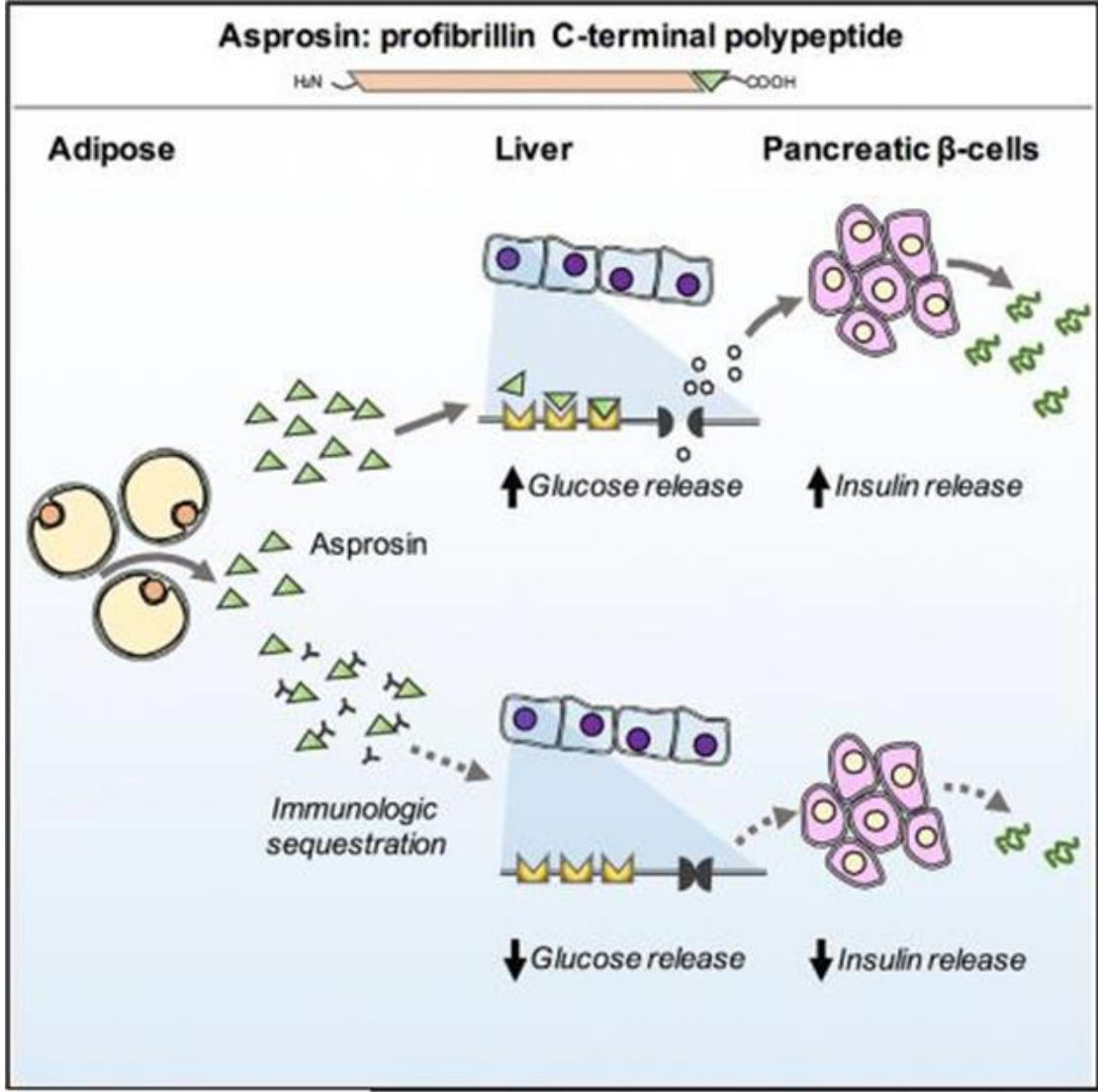
birçok araştırmada kanser hücrelerinde en sık mutasyona uğrayan genin p53 olduğu bulunmuştur. Bu durumda da TP53 geninin kanseri engellemek açısından çok önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir (49). Yüksek gradeli, derin invazyonu bulunan, agresif tip endometrium kanserlerinin çoğunda p53 gen mutasyonu görülmüş olup bunun neticesinde azalmış sağ kalım ile de güçlü bir korelasyon içindedir (50).

1.3. Asprosin

Günümüzde hormonlar ve hormonların reseptörleri ile alakalı sinyal yolları giderek artan bir şekilde kendileri ile ilgili hastalıkların tedavisi amacıyla üzerlerinde durulması gerektiği düşünülmektedir (51). İnsan vücudunda hormon salgılayan bir doku olan adipoz doku adipokin adı verilen faklı peptidler ve proteinler salgılayan endokrin bir organdır (52). asprosinde beyaz adipoz doku tarafından salgılanan ve kan glukoz düzeyini ayarlayan glukojenik yapıda bir hormondur. Dolaşımında çok az miktarlarda bulunarak kana glukoz salınmasını sağlayan G protein-cAMP-PKA yolunu stimule eder. Yeni bir hormon olması nedeniyle bir çok çalışmaya konu olan asprosinin beyinde iştahı ve hipotalamusta açlık merkezini harekete geçirdiği görülmüştür (53).

2016 yılında progeria sendromlu hasta üzerinde yapılan bir araştırmada aynı yaştaki bir bayan hasta ile günlük alınan kalorisi karşılaştırılmış ve araştırma sonucunda progerialı hastanın günlük aldığı kalori aynı yaştaki bayan hastanın aldığı günlük kaloringin yarısı olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan araştırmada günlük harcanan enerji miktarıda progeria sendromlu hastada yarı be yarı düşmüştü. Bu durumu araştıran bilim insanları asprosin adındaki bir molekülün bu sendromlu hastalarda az olduğunu gördüler (54). Glukojenik bir adipokin olan asprosin fibrilin 1 geni tarafından kodlanır. Fibrilin 1 geninin iki eksonu tarafından kodlanan bu glukojenik yapıdaki hormon adipoz doku tarafından sentezlenir (55). Beyaz adipoz dokunun asprosin için ana kaynak olduğu düşünülmese de fibrilin 1 (FBN1) geninin mRNA sının diğer dokularda da var olduğu düşünülürse (akciğer, kalp gibi) asprosinin tek kaynağının adipoz doku olup olmadığı konusunda bir netlik yoktur (53).

Asprosinin insülin ve glukoz salınımı üzerine etki mekanizması şematize edilmiştir (Şekil 1) (56).



Şekil 1. Asprosinin insülin ve glukoz salınımı üzerine etki mekanizması

Ayrıca hiperlipidemik şartlar altında beta hücreleri asprosin salgılayabilirler (57). Açlık şartlarında bu sentezlenen asprosin kana salınır periferik dokular üzerine olan etkilerinin yanı sıra kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi üzerine de etkileri vardır (58, 59). ASP'in merkezi sinir sistemindeki reseptörleri asıl olarak hipotalamik arcuat nucleusu içinde bulunur ve iştahı artırır. Hipotalamusun beslenme üzerine olan etkisi, anoreksijenik ve oreksijenik olarak iki tip nöron grubuyla iştahı düzenler (60).

Asprosinin karaciğerdeki etkisi, G proteinine bağlı reseptör üzerinden yaparak (GPCR) adenilat siklaz-PKA-cAMP duyarlı eleman binding (CREB) yolunu aktifleştirir ve bunun sonucunda kana ve glikoz salınır (58). Asprosinin periferik dokulardaki etkilerinden biri de iskelet kası hücrelerinde tam olarak bilinmeyen reseptörlere bağlanır,

hücrelerde protein kinaz C delta mekanizmasını aktifleştirir, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınmasını neden olarak, endoplazmik retikulum stres enflamasyon yollarını aktifleşmesine neden olur ve insülin direnci meydana gelir. Pankreasın β hücrelerindeki tool like reseptör 4 üzerine etki ederek juvenilkinaz yolağının aktivasyonu ile inflamasyonu ve apoptozu tetikler ve β hücre harabiyeti meydana gelir. Daha sonra cAMP aktivasyonu ile insülin salınımını azaltır ve sonuç olarak bozulmuş glukoz toleransı meydana gelir (57, 58).

Asprosin hakkında yapılan bazı  alışmlar özellikle insülin direncinin artmış olduğu hastalık gruplarında (pcos, obezite, tip2 dm gibi) asprosin düzeyinin yüksek olduğu g r lm şt r (61, 62). Son zamanlarda, yapılan çalışmalarda asprosinin koku alma üzerine de etkisinin olduğunu göstermiştir (63).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 2010-2020 yıllarına ait endometrium örnekleri (biyopsi ve rezeksiyonları) retrospektif olarak tarandı. 20 adet proliferatif endometrium, 20 adet atipili hiperplazi, 20 adet atipisiz hiperplazi ve 20 adet erken evre endometrium kanseri tanısı alan hastalara ait blok ve lamalar seçildi. Tanıları doğrulandıktan sonra olgulara ait bloklardan 4 mikronmetre kalınlığında kesitler alınıp asprosin immünreaktivitesi için immünohistokimyasal boyama yapıldı.

2.1. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksit blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen Asprosin primer antikor (anti- asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, Sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkanıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solüsyonu (Large Volume Vision Mount, TA-

125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4:%26-50, 0.6:%51-75, 0.9:%76-100) ve şiddeti (0:yok, +0.5: çok az, +1:az, +2: orta, +3:şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (Histoskor= yaygınlık x şiddet).

2.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

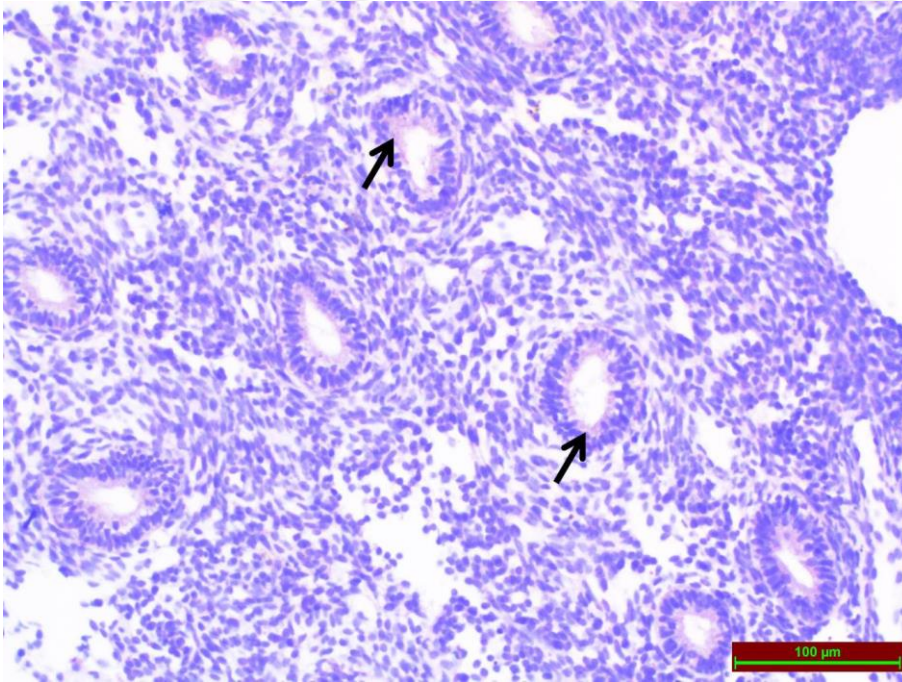
3.BULGULAR

3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

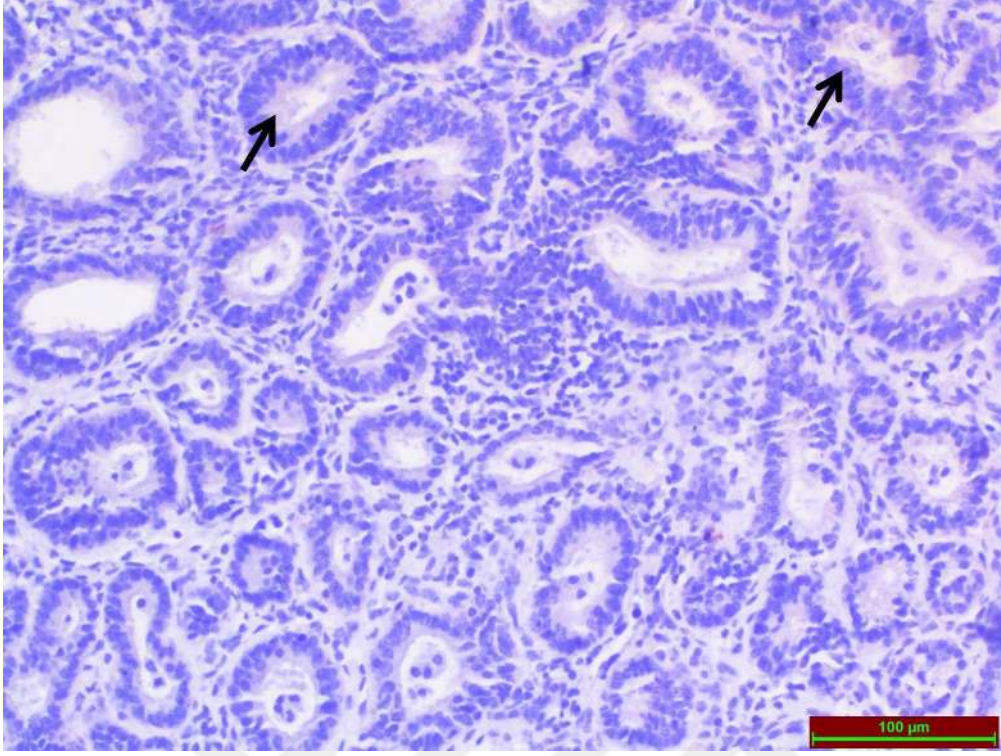
3.1.1. Asprosin İmmünreaktivitesi

Asprosin İmmünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskobu altında değerlendirilmesi sonucu; Proliferatif endometrium grubu (şekil 2) ile karşılaştırıldığında Asprosin İmmünreaktivitesi Basit atipisiz endometrial hiperplazi (şekil 3) ($p=0,662$), Basit atipili endometrial hiperplazi (şekil 4) ($p=0,987$), Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi (şekil 5) ($p=0,834$) ve Kompleks atipili endometrial hiperplazi (şekil 6) ($p=0,997$) gruplarında benzer şekilde izlenmekte olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

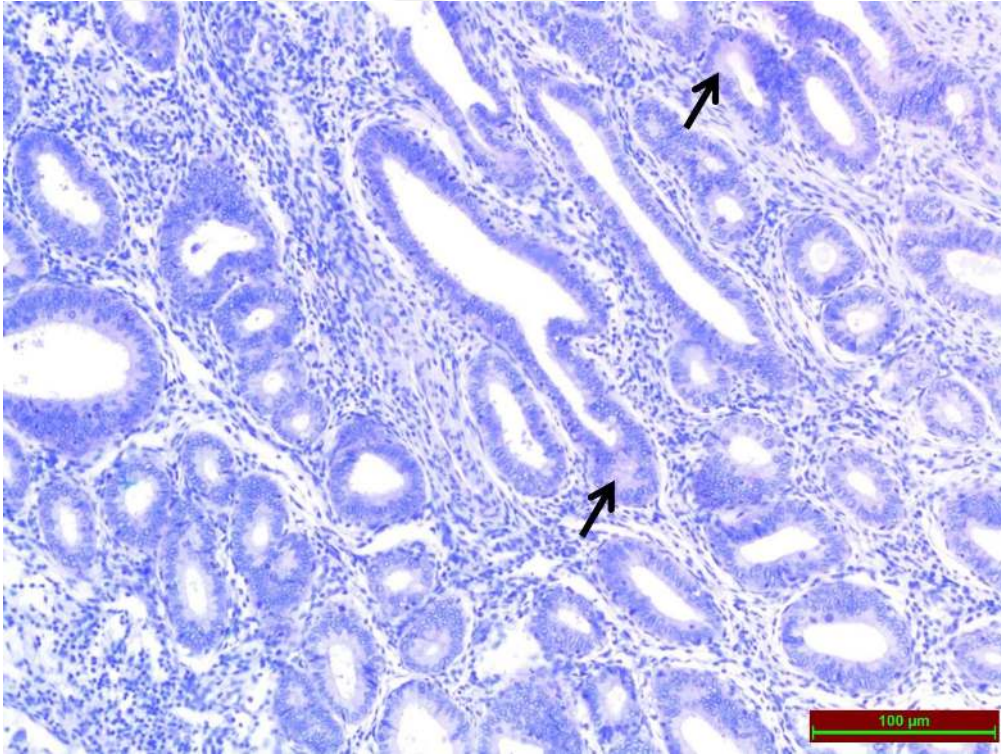
Bununla birlikte Proliferatif endometrium grubu ile karşılaştırıldığında Asprosin İmmünreaktivitesinin Grade I endometrial adenokarsinomada (şekil 7) ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gözlemlendi. (Tablo 2).



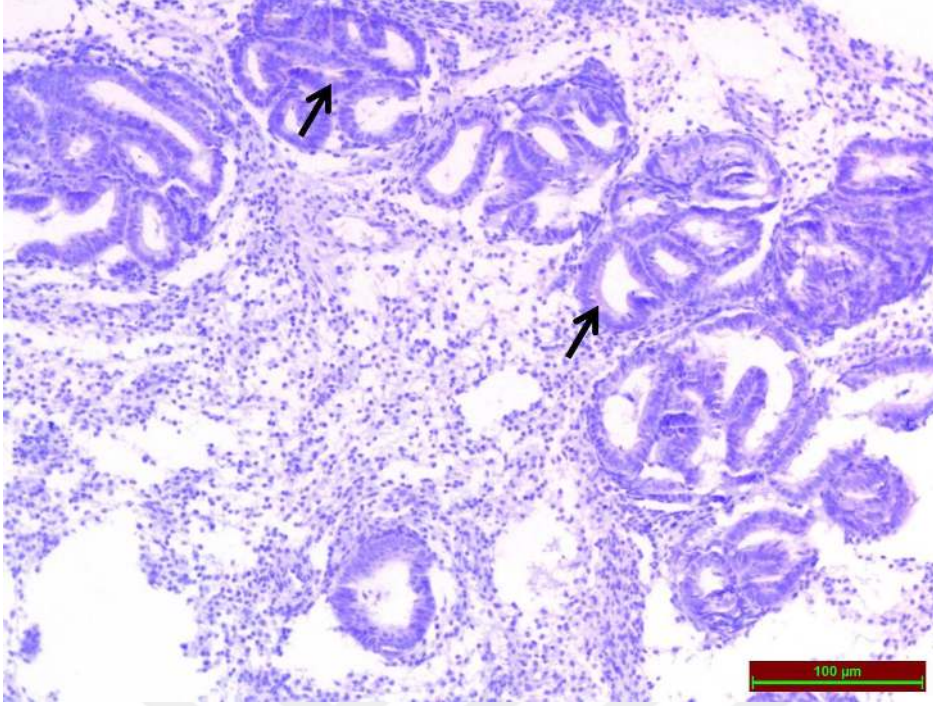
Sekil 2. Proliferatif endometrium grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).



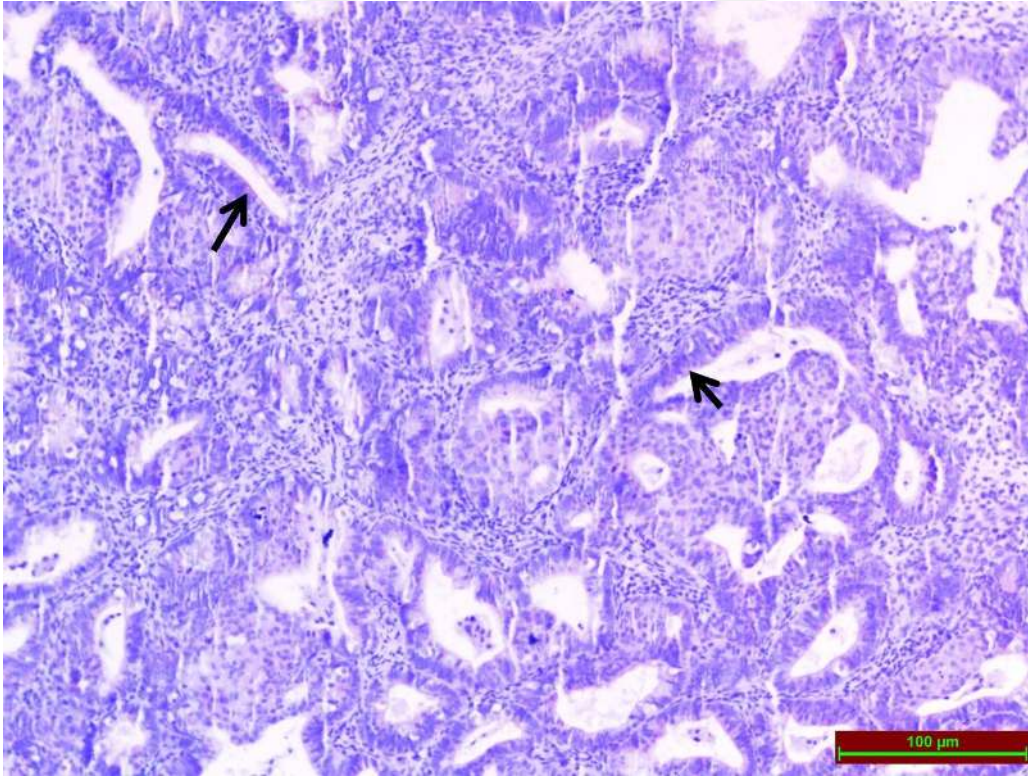
Şekil 3. Basit atipisiz endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).



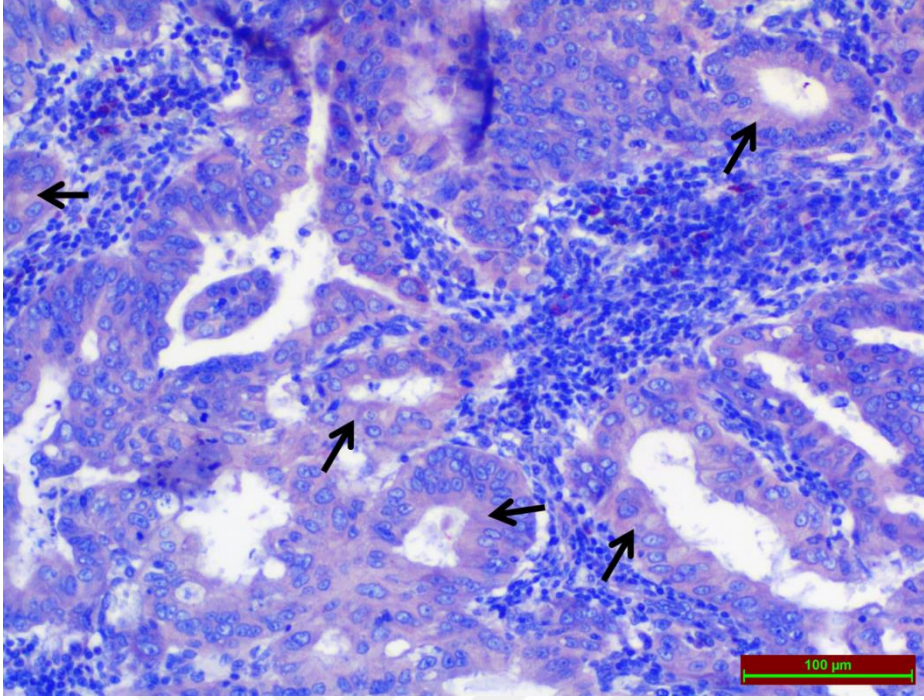
Şekil 4. Basit atipili endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 5. Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 6. Kompleks atipili endometrial hiperplazi grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).



Şekil 7. Grade I endometrial adenokarsinoma grubunda Asprosin İmmünreaktivitesi (siyah ok).

Tablo 2. Asprosin İmmünreaktivitesi Histoskoru

	Asprosin İmmünreaktivitesi histoskoru
Proliferatif endometrium	0,40±0,11
Basit atipisiz endometrial hiperplazi	0,31±0,12
Basit atipili endometrial hiperplazi	0,36±0,16
Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi	0,33±0,11
Kompleks atipili endometrial hiperplazi	0,37±0,10
Grade I endometrial adenokarsinoma (iyi diferansiye endometrium adenokarsinomu)	0,93±0,35 ^a

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

^a Proliferatif endometrium grubu ile karşılaştırıldığında, (p<0.05).

4. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, belirli bir tarama testi olmamasına rağmen gelişmiş ülkelerde en sık tespit edilen jinekolojik kanser türüdür. Endometrium kanserinin büyük çoğunluğu erken evrede tespit edilebilmesine rağmen geç tespit edilen vakalarda ileri evre olması önemli mortalite nedenidir (9). Endometriyal kanserli kadınların yaklaşık %75'i postmenopozaldır. Bu nedenle, en sık görülen semptom postmenopozal kanamadır. Perimenopozal veya premenopozal olan hastalardaki endometriyal kanserlerin %25'i için kanseri düşündüren semptomlar daha hafif olabilir. Endometriyal kanser, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kadın genital kanseridir ve endometrium adenokarsinomu en yaygın tiptir (64). Amerika Birleşik Devletleri'nde, kadınların tahminen %2,8'ine yaşamlarının bir noktasında bu malignite teşhisi konacaktır (65).

Endometrium kanseri hastalarda sıklıkla anormal uterin kanamaya sebep olması nedeniyle fraksiyone küretaj sonrası alınan materyalin patolojik incelenmesi ile tanısı konmaktadır. Endometrium kanserinin tanı, tedavi ve prognozunu değerlendirilmesinde bir çok biomarker çalışmalarda kullanılmıştır (66)

Adipoz doku ve adipositlerin, tümör oluşumu ve ilerlemesinde rol aldığı ve böylece tümörün gelişimine dahil olduğu gösterilmiştir. Adipositler tipik olarak epitel bezlerinde normalde bulunmamaktadır. Fakat invaziv karsinomlarda özellikle üreme (prostat, uterus ve meme)ve gastrointestinal sistem tümörlerinde doğrudan temas halinde olduğu gösterilmiştir (67). Bu nedenle de adipositler kanser çalışmalarında tanı ve tedavi hedefi olarak seçilmiştir (68, 69). Örneğin bir adiposit olan leptin over kanseri, prostat kanseri, meme kanseri ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli kanser türlerinin malign ilerlemesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (70-72).

Fakat Moon ve ark. (73) yaptıkları çalışmada bir diğer adipokin olan adiponektinin, AdipoR' ler yoluyla endometrial kanser proliferasyonunu baskıladığını invitro olarak göstermişlerdir.

Asprosin esas olarak kahverengi yağ dokudan salgılanan bir molekül olup bazı kanser ve kanserle ilişkili olabilecek durumlarda düzeyinin değiştiği gösterilmiştir (69,74).

Du ve ark. (75) Patolojik olarak doğrulanmış gastrointestinal veya akciğer kanseri olan yüz yirmi tedavi görmemiş hasta ve 14 hafif gastrit hastası ile yaptıkları çalışmada anoreksi olan hastalarda, asprosin seviyesinin anoreksi olmayan hastalara göre daha

düşük seviyelere sahip olduğunu göstermişler ve asprosinin kanser anoreksisinin gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Benzer şekilde Hu ve ark. 46 anorexia nervroza olan hasta ile 47 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında anorexia nervrozada kontrol grubuna göre daha yüksek bir asprosin düzeyi tespit etmişlerdir (76).

Kanser hastalıkları haricinde bazı jinekolojik hastalıklarda da asprosin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (77) Alan ve ark., (62)yaptıkları çalışmada polikistik over sendromlu hastalarda dolaşımdaki asprosin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve plazma asprosin seviyelerinin, insülin direnci, vücut kitle indeksi ve serbest androjen indeksi ile pozitif ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca Li et al yaptıkları çalışmada Asprosinin, polikistik over sendromlu hastalarda sağlıklı kadın hastalara göre daha yüksek olduğunu fakat tip 2 diyabetli kadın hastalardan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca asprosin seviyelerinin, açlık plazma glukozu, HbA1c, insülin direnci için HOMA, LDL kolesterol/apoB, apolipoprotein E ve testosteron ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (78). Polikistik over sendromu ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle asprosin düzeyinin artmış olduğu gösterilsede Chang ve ark. (79) yaptığı çalışmada polikistik over sendromlu obez hastalarda asprosin seviyelerinin kontrol grubuyla benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Jinekolojik çalışmaların haricinde obstetrik çalışmalarda yapılmıştır. Baykuş ve ark. Gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve makrosemik fetüsleri olan hamile kadınlar, sağlıklı hamile kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek asprosin seviyelerine sahipken, intrauterin büyüme geriliği olan kadınların asprosin seviyeleri önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir (80).

Yapılan fare deneylerinde belirli bir büyüme eşiğine ulaşıldığında, beyaz adipoz dokunun iltihaplı/fibrotik hale gelmesi sonrasında oluşan kronik inflamasyon nedeniyle tümörjenezis ve kanser ilerlemesinin arttığı belirtilmiştir (81, 82). Karaciğerde asprosin G protein cAMP-PKA yolunu aktive ederek dolaşımdaki glukoz seviyesini yükseltir. Kalıcı yüksek seviyelerde glukoz ve obezitenin neden olduğu serbest yağ asitleri oksidatif stresi ve pankreas adacık hücresi işlev bozukluğuna ve apoptoza sebep olan yüksek düzeyde kronik inflamasyonu indükler. İnsülin direnci, ayrıca kronik inflamasyon ve yüksek miktarda serbest overyan steroid hormon salınması da endometriyal kanser için olası sebeplerdir (83). Çalışmamız da da erken evre

endometrium kanserinde de insülin direncinin ve inflamasyonun rolü olmasından dolayı asprosinin seviyesi artmış olabilir.

Uzun süre devam eden aşırı kalori alımı adipoz dokuda disfonksiyon dolayısıyla hipoksiyle birlikte oksidatif stres ve apoptoz yollarının tetiklendiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (84). Lee ve ark. (57) yaptıkları çalışmada asprosinin Toll-like receptör 4 e bağlanarak TLR4/c-JNK aracılı yolu uyararak serbest oksijen radikalleri üretimini ve proinflamatuvar sirokin seviyelerini artırarak β hücrelerinin apoptozisine yol açabileceğini göstermiştir. Endometriyum kanseri gelişiminde yüksek oksidatif stres ve sistemik inflamatuvar yolların östrojen metabolizması kadar önemli rolü olduğu bilinmektedir (85). Bu nedenle erken evre endometriyum kanserinde de oksidatif stresin artması asprosinin yükselmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Kanser hücrelerinin metabolik aktiviteleri son derece yüksek olduğundan dolayı büyüme ve hayatta kalmaları için enerji tüketimleri oldukça fazladır (86, 87). Bundan dolayı lipogenez kanser hücrelerinin metabolizması üzerinde etkili olduğu için düşük yağlı diyetler tümör gelişiminin baskılanmasında etkili olabileceği yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir (88). Kanserde artan enerji tüketimine bağlı olarak ortamda oksidan ve antioksidan dengenin bozulması hastalığın patogenezinde değişimlere sebep olduğu için etkili sinyal yolları ve yeni keşfedilen markerler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bundan dolayı kanserin erken tanı ve tedavisinde apoptozda etkili moleküler sinyal yollarının adipokinler üzerine etkilerinin araştırılması giderek artmaktadır (89). Kocaman ve ark. (90) yaptıkları bir çalışmada 30 malign mezotelyoma ile 30 reaktif mezotelyal hiperplazi dokularında asprosin immünreaktivitesini karşılaştırdıkları çalışmada malign mezotelyoma dokularındaki asprosin immünreaktivitesinin reaktif mezotel hiperplazisine göre önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Bunun sebebini de asprosinin oksidan-antioksidan dengesini bozması, asprosinin insülini arttırması ve insülin direnci meydana getirmesi nedeniyle IGF-1'i artırabilmesi ve bu yüzden hücre proliferasyonu ve karsinogenez ile ilişkilendirilebileceğini ifade etmişlerdir (90). Kocaman ve ark. (91) başka bir çalışmada 20 normal sağlıklı doku, 17 bazal hücreli karsinom ve 12 trikoblastom örneği dahil ettikleri çalışmalarında bazal hücreli karsinom tanısında ve bazal hücreli karsinom ve trikoblastoma arasındaki ayrımı için asprosin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (92). Endometrial kanser hücrelerinde erken evrede artan enerji tüketimine bağlı olarak, çalışmamızda erken evre endometrium kanseri

olgularında asprosin immünreaktivitesinin artmasının bir diğ er nedeni olabileceğini d üş und urmektedir.

Sonuç olarak asprosin imm unreaktivitesinin, endometrial hiperplazilerde proliferatif endometriuma benzer iken erken evre endometrium kanserinde anlamlı olarak arttığını gösterdik. Bu durum bize endometrial hiperplazinin kansere ilerleyişinde asprosin imm unreaktivitesinin bir imm unohistokimyasal marker olabileceğini göstermiştir.



5. KAYNAKLAR

1. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: Springer, 2011: 360-371.
2. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200(6): 6780-6786.
3. Hedrick EL, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM (Eds), Springer, New York 2010: 360-361.
4. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. Am J Obstet Gynecol 2015; 213(4): 469–478.
5. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, France: WHO Press, 2014: 125-126.
6. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendylde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005; 103(11): 2304-2312.
7. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200(6): 678-684.
8. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. J Minim Invasive Gynecol 2012; 19(5): 562-571.
9. Colombo N, Creutzberg C, Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(1): 16–41.

10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): 359-386.
11. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355(9213): 1404-1411.
12. Wilczynski M, Danielska J, Dzieńiecka M, Szymanska B, Wojciechowski M, Malinowski A. Prognostic and Clinical Significance of miRNA-205 in Endometrioid Endometrial Cancer. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164687.
13. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987; 60(8): 2035-2041.
14. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29): 4783-4791.
15. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrigh SP, Rosenshein NB, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313(16): 969-972.
16. Petru E, Lück HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I, Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the current FIGO staging system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2): 69-74.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin no. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 1006-1026.
18. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164(8): 775-786.
19. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 855-866.

20. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series—Volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Research, 2004; 6(3): 133.
21. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45(1): 277–282.
22. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 231-238.
23. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 569-574.
24. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48(8): 505-512.
25. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(1): 89-98.
26. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(9): 1413-1425.
27. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017; 7: 44808.
28. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008; 121(6): 501-508.
29. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(6): 581-589.
30. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134(2): 385-392.

31. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(12): 1224-1233.
32. Phelippeau J, Koskas M. Impact of Radical Hysterectomy on Survival in Patients with Stage 2 Type1 Endometrial Carcinoma: A Matched Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(13): 4361-4367.
33. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 695-700.
34. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(1): 222-231.
35. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007585.
36. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76(3): 348-356.
37. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, PORTEC study group, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(3): 295-309.
38. Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1365-1367.
39. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control* 2009; 16(1): 46-52.
40. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Wright JD. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and

- obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116(5): 1141-1149.
41. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, Hoshiai H. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010; 116(5): 1027-1034.
 42. Ayhan A, Şahin H, Sari ME, Yalçın I, Haberal A, Meydanlı MM. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29(3): 505-512.
 43. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(3): 399-403.
 44. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 87-93.
 45. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (Eds), *Corpus Uteri*. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th edition, Springer, New York 2010: 403.
 46. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014; 25(3): 304-317.
 47. Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Vitale I, Djavaheri-Mergny M, D'Amelio M, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol*. 2008; 10(6): 676-687.
 48. Doyle B, Morton JP, Delaney DW, Ridgway RA, Wilkins JA, Sansom OJ. p53 mutation and loss have different effects on tumorigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma. *J Pathol* 2010; 222(2): 129-137.
 49. Hanel W, Marchenko N, Xu S, Yu SX, Weng W, Moll U. Two hot spot mutant p53 mouse models display differential gain of function in tumorigenesis. *Cell Death Differ* 2013; 20(7): 898-909.
 50. Addadi Y, Moskovits N, Granot D, Lozano G, Carmi Y, Apte RN, et al. p53 status in stromal fibroblasts modulates tumor growth in an SDF1-dependent manner. *Cancer Res* 2010; 70(23): 9650-9658.

51. Behrens OK, Bromer WW. Biochemistry of the protein hormones. *Annu Rev Biochem* 1958; 27: 57–100.
52. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38(12): 888-896.
53. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579
54. Grens K. Newly Discovered Hormone Explains Disease, *The Scientist*, 2016, <https://www.the-scientist.com/the-nutshell/newly-discovered-hormone-explains-disease-33697>.
55. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279–291.
56. Chase R, Clemens D, Juan B, Petra C, Mahim J, Fan X, Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566–579.
57. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 486: 96–104.
58. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165: 566–579
59. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017; 23: 1444–1453.
60. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep* 2015; 48: 229–233.
61. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2017; 17: 30430–30438
62. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with poly cystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220–223.

63. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLFMR734 Mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metabol* 2019; 30: 319–328.
64. de Haydu C, Black JD, Schwab CL, English DP, Santin AD. An update on the current pharmacotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(4): 489-499.
65. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: endometrial cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. erişim tarihi : 01.03.2022.
66. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38(1): 40-63.
67. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone AM, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer* 2012; 118(9): 2338-2366.
68. Lin TC. The role of visfatin in cancer proliferation, angiogenesis, metastasis, drug resistance and clinical prognosis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 3481-3491
69. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends Cancer* 2018; 4(5): 374-384.
70. Pan H, Deng LL, Cui JQ, Shi L, Yang YC, Luo JH, Qin D, Wang L. Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(27): 11345-11349.
71. Campo-Verde-Arbocco F, López-Laur JD, Romeo LR, Giorlando N, Bruna FA, Contador DE, et al. Human renal adipose tissue induces the invasion and progression of renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(55): 94223-94234.
72. Wang YX, Zhu N, Zhang CJ, Wang YK, Wu HT, Li Q, Du K, Liao DF, Qin L. Friend or foe: Multiple roles of adipose tissue in cancer formation and progression. *J Cell Physiol* 2019; 234(12): 21436-21449.

73. Moon HS, Chamberland JP, Aronis K, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Direct role of adiponectin and adiponectin receptors in endometrial cancer: in vitro and ex vivo studies in humans. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12): 2234-2243.
74. Kerslake R, Hall M, Vagnarelli P, Jeyaneethi J, Randeva HS, Pados G, et al. A pancancer overview of FBN1, asprosin and its cognate receptor OR4M1 with detailed expression profiling in ovarian cancer. *Oncol Lett* 2021; 22(3): 650-656.
75. Du C, Wang C, Guan X, Li J, Du X, Xu Z, et al. Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer* 2021; 29(3): 1369-1375.
76. Hu Y, Xu Y, Zheng Y, Kang Q, Lou Z, Liu Q, Chen H, Ji Y, Guo L, Chen C, Ruan L, Chen J. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2021; 26(1): 313-321.
77. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy Regulation Mechanism and Therapeutic Potential of Asprosin. *Diabetes.* 2020; 69(4): 559-566.
78. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 7375294.
79. Chang CL, Huang SY, Hsu YC, Chin TH, Soong YK. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep* 2019; 23; 9(1): 6447.
80. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides* 2019; 120: 170132.
81. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2094-2101.
82. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer-mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(8): 455-465.

83. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(9): 413–1425.
84. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19: 146–152.
85. Yang Y, Liu PY, Bao W, Chen SJ, Wu FS, Zhu PY. Hydrogen inhibits endometrial cancer growth via a ROS/NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptotic pathway. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 28-32
86. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324:1029–1033.
87. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* 2008; 134: 703–707.
88. Thomson CA, Thompson PA. Dietary patterns, risk and prognosis of breast cancer. *Future Oncol* 2009; 5:1257–1269.
89. Vander Heiden MG. Cancer Metabolism. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, (editors). *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 9th edition. Lipincott Williams &Wilkins, 2011: 91-100.
90. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorinlike, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & Histochemistry* 2020; 95: 3: 171-175.
91. Kocaman N, Yuksel EI, Demir B, Calik I, Cicek D. Two Novel Biomarker Candidates for Differentiating Basal Cell Carcinoma from Trichoblastoma; Asprosin and Meteorine Like Peptide. *Tissue Cell* 2022; 76: 101752.