



# Postmenopozal Kanamalı Hastalarda Histopatolojik Sonuçların Vücut Kitle İndeksleri ve Serum Leptin Düzeyleri ile İlişkinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of the Association of Histopathological Results of Endometrial Biopsies with Body Mass Index and Serum Leptin Levels in Patients with Postmenopausal Bleeding

İlkbal Temel Yüksel<sup>1</sup>, Pelin Koca<sup>3</sup>, Mehmet Aytaç Yüksel<sup>2</sup>, Çiğdem Yavuzcan Yurtsever<sup>3</sup>, Güler Ataşer<sup>3</sup>, Ahmet Birtan Boran<sup>3</sup>

### Özet / Abstract

**Amaç:** Endometriyal hiperplazili, kanserli hastalar ve normal endometriyuma sahip hastalar arasında leptin serum konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi ilişkisini belirlemek için yaptık.

**Yöntemler:** Haziran 2008 ve Aralık 2009 ayları arasında postmenopozal kanama şikayeti ile kliniğimize başvuran hastaların yapılan endometriyal biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının, hastaların vücut kitle indeksi ve serum Leptin seviyeleri ile karşılaştırılması için 86 hasta seçildi. Vücut kitle indeksine göre üç alt grup kuruldu; grup I<30; grup II=30-40; grup III>40. Leptin düzeyleri immünoenzimatik test kitleri ile ölçüldü.

**Bulgular:** Endometriyal kanserli hastalarda ortalama serum leptinin konsantrasyonu; 32,8 ng/mL, normal endometriyuma sahip hastaların ortalama serum leptinin konsantrasyonu; 20,3 ng/mL bulunmuştur (p<0,0001).

**Sonuç:** Leptin, endometriyumun proliferatif sürecinde görev alır. Obezite-endometriyal kanser için önemli bir risk faktörüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Leptin, endometriyum kanser, endometriyal hiperplazi, vücut kitle indeksi, obezite

**Objective:** To determine whether body mass index (BMI) and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia and cancer deviate from the values in patients with a normal endometrium.

**Methods:** From June 2008 to December 2009, among the patients administered to our clinic for abnormal uterine bleeding, 86 were included in this study to evaluate the association of histopathological results of endometrial biopsies with BMI and leptin levels. Three groups were formed according to BMI: group I, BMI<30; group II BMI=30 - 40; group III BMI>40. Leptin levels were measured using an immunoenzymatic test.

**Results:** Serum leptin levels in patients with endometrial cancer and hyperplasia were 32.8 ng/mL as opposed to 20.3 ng/mL in patients with normal endometrial pathology (p<0.0001).

**Conclusion:** Leptin appears to be involved in the pathology of endometrial cancer and hyperplasia. Obesity is an important risk factor for endometrial cancer.

**Keywords:** Leptin, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, body mass index, obesity

### Giriş

Postmenopozal dönemde, endometriyal kalınlık ile vücut kitle indeksi (VKI) arasında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. Postmenopozal dönemde, endometriyumun histolojik yapısı; menopoz süresine, VKI'ne ve endojen hormon durumuna göre; atrofi, sekretuar ve proliferatif endometriyum olmak üzere çeşitlilik gösterebilir. Postmenopozal dönemde, kadınlarda östrojenin esas kaynağı yağ dokusundaki periferik aromatisasyon sonucu oluşturmaktadır. Endometriyal patolojilerde östrojen önemli bir etken olarak görülmektedir (1).

Endometriyum kanseri, kadın genital yollarının en sık rastlanılan neoplazisi olup, anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınların %4-24'ünde görülür. Endometriyal kanser gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır ve bu risk faktörlerinin büyük çoğunluğu endometriyumun uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyeti ile ilişkilidir (2).

Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Leptin yapıcı sitokinlere olan benzerliği nedeni ile sitokin olarak da sınıflandırılabilir. Leptin eksikliği veya rezistans durumları insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Leptinin anti obezite, üreme, hematopoez, angiogenez, kan basıncı, büyüme, kemik hacmi, lenfoid organ homeostazı ve T lenfosit sistemleri gibi birçok sistemde temel etkileri gösterilmiştir (3).

Biz de bu çalışmamızda; postmenopozal kanama şikayetiyle polikliniğimize başvuran hastalarda vücut kitle indeksi ile serum leptin düzeylerinin, endometriyal biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

### Yöntemler

Çalışmamıza Haziran 2008 ve Aralık 2009 ayları arasında postmenopozal kanama şikayeti ile kliniğimize başvuran 86 hasta dahil edildi. Tüm hastalara endometrial küretaj yapıldı. 86 hastanın endometriyal biyopsilerinin histopatolojik sonuçları, hastaların serum leptin düzeyleri ve hesaplanan vücut kitle indeksleri (kg/m<sup>2</sup>) ile karşılaştırıldı.

<sup>1</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
<sup>3</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Yazışma Adresi

#### Address for Correspondence:

İlkbal Temel Yüksel, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 533 320 69 08  
E-posta: drilkbaltemeluyksel@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:  
20.02.2014

Kabul Tarihi/Accepted:  
03.11.2014

© Copyright 2014 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine  
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

**Tablo 1. Gruplar arasında yaş, leptin ve VKİ dağılımı**

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş	54,8±6,52	51,5±6,58	0,001
VKİ	36,3±2,98	29,1±2,25	0,001
Leptin(ng/mL)	32,8±0,48	20,3±0,57	0,001
Ort±SS; ortalama±standart sapma, VKİ; Vücut kitle indeksi, p<0,05, anlamlı			

**Tablo 2. Vücut kitle indeksine göre, hastaların leptin düzeyi**

	VKİ<30	30<VKİ<40	VKİ>40	P
Leptin (ng/mL)	20,3±0,44	29,2±0,46	34,4±0,52	0,001
Ort±SS; ortalama±standart sapma, p<0,05, anlamlı, VKİ; Vücut kitle indeksi				

Endometriyal biyopsiler histopatolojik sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı; grup 1: (n=43) Endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri, grup 2: (n=43) sekretuar endometriyum, proliferatif endometriyum ve atrofik endometriyumdan oluşmaktaydı. Hastalar VKİ lerine göre de 3 alt gruba ayrıldı; grup I; VKİ<30, grup II; 30<VKİ<40, grup III; VKİ>40. Oluşturulan gruplarda, VKİ ve serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Serum leptin konsantrasyonu eliza yöntemi kullanılarak ölçüldü.

#### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10,0 istatistik paket programı kullanıldı, karşılaştırmalar ki-kare yöntemi ile yapıldı, Pearson lineer korelasyon katsayıları ile VKİ ve serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

#### Bulgular

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve VKİ'leri istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Bening histopatolojik sonuçlara sahip hastaların oluşturduğu kontrol grubu serum leptin düzeyi (20,3±0,57 (ng/mL) ile, histopatolojik sonuçları endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri olan çalışma grubu serum leptin düzeyi (32,8±0,48 (ng/mL) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,0001). Yaş, leptin ve VKİ dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalar VKİ göre 3 alt gruba ayrıldığında serum leptin konsantrasyonu (grup I;VKİ<30, grup II; 30<VKİ<40, grup III; VKİ>40) sırası ile 20,3, 29,2, 34,4 ng/mL idi ve istatistiki olarak anlamlı olarak bulundu (p<0,001). Vücut kitle indeksine göre, hastaların leptin düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. VKİ'lerine göre endometriyal patoloji (endometriyal hiperplazi veya endometriyal kanser) insidansı sırasıyla %22,7, %51,6, %66,6 idi.

Serum leptin konsantrasyonu ile VKİ arasında pozitif korelasyon vardı. (r=0,701, p<0,001).

#### Tartışma

Postmenopozal dönemde görülen vaginal kanama, postmenopozal kadınların kliniklere başvuru sebeplerindedir (4). Postmenopozal kanamaya yol açan patolojiler arasında en önemlisi

endometriyum kanseridir. Literatürde postmenopozal kanamalı kadınlarda endometriyal kanser insidansı %6, %9,9, %10 olarak bildirilmiştir (5-10).

Postmenopozal kanamalı kadınlar üzerinde yapılan birçok çalışmada ileri yaşın endometriyal kanser ve hiperplazi riskini arttıran bir faktör olduğu bulunmuştur (10, 11). Fistonik ve ark. (12) postmenopozal kanamalı kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada endometriyal kanser grubunun yaş ortalamasının; bening endometriyal patolojiye sahip gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Philip ve ark. (13) yaptıkları çalışmada 55 yaş ve üstü kadınlarda endometriyal kanser riskinin arttığını ortaya koymuşlardır. Weber ve ark. (14) artan yaşın endometriyal neoplaziler ile ilişkili bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanserli hastaların yaş ortalaması, bening endometriyal patolojiye sahip kadınların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksekti.

Yapılan bazı çalışmalarda da yüksek VKİ'nin artmış endometriyal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 14, 15). Bizim çalışmamızda da patolojik grupta VKİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Serum leptin seviyelerinin kadınlarda özellikle vücut yağ miktarı ve VKİ ile ilişkili olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (11, 16). Haluzik ve ark. (17) serum leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise düşük kalorili diet ile verilen kilolar sonucunda serum leptin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Bu da bize hiperleptinemiye obezitenin eşlik ettiğini gösterir (18). Son yıllardaki araştırmalar, leptinin endometriyum ve diğer organlardaki kanserlerde tümörlerin proliferatif sürecinde rolü olduğunu ortaya koymuştur (19, 20). Ayrıca leptinin aktif aromataz olarak androstendiondan östrona dönüşümü katalizlediği gösterilmiştir (20). Hayatın postmenopozal döneminde yumurtalıkların salgı fonksiyonu durmakta ve bunun sonucunda periferik östrojen kaynakları önem kazanmaktadır. Postmenopozal dönemde periferik androstendiondan östrojen sentezi için adrenal androstendionlar prekürsör olarak önem kazanmaktadır (20). Yuan ve ark. (21) Koendometriyal kanserli kadınlarda, serum leptin düzeylerini ve kanserli endometriyal hücrelerde leptin reseptör miktarını artmış olarak göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, endometriyum kanser ve endometriyal hiperplazi olan kadınların serum leptin seviyelerini bening patolojik sonuçlara sahip hasta grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulduk.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hasta sayısının küçük olmasıdır.

#### Sonuç

Çalışmamızın sonucunda; leptinin, vücut kitle indeksi ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu; vücut kitle indeksindeki artışın serum leptin düzeylerindeki artışla paralel olduğu saptandı ve artan serum leptin seviyesinin endometriyal hiperplazi ve kanserli olgularda yararlı bir belirteç olabileceği gösterildi.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.A.; Tasarım - P.K.; Denetleme - İ.T.Y.; Kaynaklar - M.A.Y.; Malzemeler - Ç.Y., P.K.; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - P.K. Analiz ve/veya Yorum - P.K.; Literatür taraması - İ.T.Y.; Yazıyı Yazan - İ.T.Y.; Eleştirel inceleme - A.B.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.A.; Design - P.K.; Supervision - İ.T.Y.; Funding - M.A.Y.; Materials - Ç.Y., P.K.; Data Collection and/or Processing - P.K.; Analysis and/or Interpretation - P.K.; Literature Review - İ.T.Y.; Writer - İ.T.Y.; Critical Review - A.B.B.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Rodger FE, Walker J, Critchley HOD: Investigating the woman with postmenopausal bleeding. *Trends In UGSH* 2005; 10: 1-4.
- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometriyal polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927-31. [\[CrossRef\]](#)
- Brabant G, Nave H, Mayr B, Behrend M, van Harmelen V, Arner P. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3966-70. [\[CrossRef\]](#)
- Oriel KA, Schrage S: Abnormal uterine bleeding. *American Family Physician* 1999; 60: 1371-82.
- Lurain JR: Uterus Kanseri. In: Berek JS, (ed.) *Novak Jinekoloji, Onüçüncü baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004, 1143-97.*
- Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji, ikinci baskı, Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2001, 299-322.*
- Agorastos T, Vaitis V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitör anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 239-40. [\[CrossRef\]](#)
- Kösebay D, Arvas M. Endometriyum Karsinomu. In: Atasü T, Aydınlı K, (eds.) *Jinekolojik Onkoloji, ikinci baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1999, 346-65.*
- Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. In: Rock JA, Jones HW III, (eds.) *Te Linde's Operative Gynecology, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 1445-86.*
- Vuento MH, Pirhonen JP, Maekinen JI, Tyrkkö JE, Laippala PJ, Grönroos M, et al: Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 14-20. [\[CrossRef\]](#)
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 28: 540-3. [\[CrossRef\]](#)
- Fistonc I, Hodek B, Klaric P, Jokanovic L, Grubisic G, Ivcevic-Bakulic T. Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 431-5. [\[CrossRef\]](#)
- Phillip H, Dacosta V, Fletcher H, Kulkarni S, Reid M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Afro-Caribbean Jamaican women with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 568-72. [\[CrossRef\]](#)
- Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 594-8. [\[CrossRef\]](#)
- Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 899-905. [\[CrossRef\]](#)
- Bellinger LL, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: Lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav* 2002; 76: 431-42. [\[CrossRef\]](#)
- Haluzik M, Fiedler J, Nedvídková J, Ceska R. Serum leptin concentrations in patients with combined hyperlipidemia: relationship to serum lipids and lipoproteins. *Physiol Res* 1999; 48: 363-8.
- Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. *Am J Physiol* 1999; 277: E277-82.
- Fourberg A, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104: 669-76. [\[CrossRef\]](#)
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55. [\[CrossRef\]](#)
- Yuan S, Tsai K, Chung Y, Chan T, Tsung Y, Tsai L. Aberrant expression and possible involvement of the leptin receptor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 769-75. [\[CrossRef\]](#)