

Endometrial Hiperplazi Saptanan ve Saptanmayan, Normal Premenopozal Kadınlar Arasında Endometrial Histopatoloji, Endometrial Kalınlık, Telomeraz Aktivitesi ve VKİ İlişkisi

Dr. Altay KARTAL (1), Doç. Dr. Halil SAYGILI (2), Dr. Özlem ÖZGÜVEN (3), Dr. Süleyman E. AKHAN (2), Dr. Aynur BAYSOY (1), Dr. Haşim JAMAL (1), Dr. Abdullah Turfanda (4)

ÖZET

Amaç: Telomeraz ökaryotlarda telomerleri uzatan, hücre bölünme sürecinde yer alan bir ribonükleoprotein DNA polimerazdır. Karsinogenezde önemli rol oynayan, telomerlere özgü bir ters-transkriptaz enzimdir. Bu çalışmanın amacı, telomeraz aktivitesinin, premenopozal dönemde, endometrial histopatoloji, endometrial kalınlık ve VKİ (Vücut kitle indeksi) ile ilişkisini değerlendirmek ve telomeraz ekspresyonunun endometriyumda malign transformasyon gelişiminin öngörülmesinde bir moleküler marker olarak yerini araştırmak ve cut-off değerini saptamaktır.

Materyal ve Metod: 2001-2002 yılları arasında, premenopozal dönemde, düzensiz ve aşırı miktarda adet kanaması şikayeti ile başvuran toplam 39 hastanın vücut kitle indeksi hesaplandı, endometrial kalınlıkları ölçüldü ve endometrial kaviteden biopsi alındı. Biopsi materyaline histopatolojik ve telomeraz analizi yapıldı. Histopatolojik sonuca göre iki grup oluşturuldu: I.Grup: Atipisiz, basit ve kompleks endometrial hiperplazi (n:20) ve II.Grup: Atipisiz endometrial hiperplazi dışında kalan tüm olgular (n:19) kontrol grubu olarak kabul edildi. Birinci grubu oluşturan olguların tümüne 6 ay süreyle gestagen tedavisi verildi. Tedavide Didrogesteron (Duphaston® 10 mg tb) 2x1 kullanıldı. Tedavi sonrası endometrial kalınlık ölçüldü, kontrol endometrial biopsi alındı ve tüm örnekler yukarıda söz edildiği gibi tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Hiperplazi grubunda yaş ortalaması 45,65 ±3,08, kontrol grubunda 43,94 ±4,76; VKİ hiperplazi grubunda: 28,00 kg/m² ±3,97, kontrol grubunda: 26,89 kg/m² ±4,97; endometriyum kalınlığı çalışma grubunda 14,55 mm/2 ±3,33, kontrol grubunda 11,94 mm/2 ±4,60; ortalama telomeraz aktivitesi endometrial hiperplazi grubunda 10,42 kopi sayısı ±20,69, kontrol grubunda ise 10,10 kopi sayısı ±16,38 saptandı. Karşılaştırılan parametrelerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olan grupta telomeraz aktivitesi daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,001). Progesteron ile tedavi sonrası endometrial telomeraz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş (p: 0,001) ve endometriyumda istatistiksel olarak anlamlı (p:0,0001) inceleme izlendi.

Sonuç: Premenopozal kadınlarda, endometrial patoloji prediksyonunda, endometrial telomeraz aktivitesinin değeri gösterilememiştir. Gestagen tedavisi, endometrial telomeraz aktivitesini ve endometrial kalınlığı anlamlı olarak düşürmektedir. Semptomatik premenopozal kadınlarda endometrial telomeraz aktivitesi ve VKİ arasında (cut-off değeri 30 kg/m²) anlamlı derecede pozitif ilişki mevcut. Atipisiz endometrial hiperplazide, progesteron tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, Histopatoloji, Telomeraz aktivitesi, Gestagen tedavisi, Vücut kitle indeksi, Premenopoz

SUMMARY

The Endometrial Histopathology, Endometrial Thickness, Telomerase Activity And BMI Correlation In Premenopausal Women With Hyperplastic Versus Normal Endometria Telomerase is a ribonucleoprotein DNA polymerase elongating the telomeres and playing a crucial role in cell division. Its reactivation has been paralleled with immortalization and malignancy. Telomerase activity has been detected in a broad range of human cancers and its expression could be an important step in tumor progression. Here the relation between endometrial telomerase activity, endometrial thickness, endometrial histopathology and BMI was tested. The endometrial telomerase expression as a molecular marker in malignant transformation was questioned and revized. From all premenopausal patients complaining of menometrorrhagia (n:39) endometrial biopsies were taken for histopathologic and telomerase activity analysis; endometrial thickness and BMI was noted. Patients with endometrial hyperplasia without atipia (n:20) were treated with didrogesteron (Duphaston® 10 mg) 2x1 for 6 months. And endometrial biopsies were taken again. In patients with BMI above 30 the telomerase activity was statistically significantly higher (p:0.001). After progestin treatment there was a statistically significant decrease in telomerase activity (p:0.001) and endometrial thickness (p:0.0001). No statistically significant difference in telomerase activity before treatment between the endometrial hyperplasia group and the control group was found. In conclusion, the telomerase activity, being clinically useful in the postmenopausal period, was found to be of no value in endometrial pathology prediction in premenopausal women. Gestagen treatment meaningfully decreased telomerase activity and endometrial thickness in hyperplastic patients and proved that is the cornerstone in the treatment of endometrial hyperplasia without atipia.

Key Words: Endometrial hyperplasia, Histopathology, Telomerase activity, Gestagen treatment, Body mass index, Premenopause

GİRİŞ

İnsan endometriyumunun regülasyonu oldukça karmaşıktır. Endometriyumun proliferasyonu başlıca estrogen, özellikle de estradiol tarafından kontrol edilmektedir. Estrojen hedef hücrenin nüvesine diffüze olur ve estrojen reseptörüne bağlanarak homodimer oluşturur, konformasyonel değişiklikler geçirir ve kromozomal DNA'nın estrojenden sorumlu bölümüne bağlanır (61). Böylece estrojen hedef hücrelerinin proliferasyonundan sorumlu genlerin transkripsiyonunu sağlamış olur.

Endometriyumun sürekli estrojene maruz kalması endometrial karsinogeneze yol açmaktadır. Bugüne kadar birçok kanser hücresinde telomeraz aktivitesi saptanmıştır. Neoplastik hücrelerde telomeraz aktivitesinin restorasyonu karsinogenez için önemli bir adımdır. Bu nedenle, endometrial karsinogenezde estrojenin etkileri olan hedef hücre proliferasyonu ve telomeraz aktivasyonu yer almaktadır. Progesteron estrojenin etkilerini antagonize etmektedir. Progesteron etkisini, hedef hücrede estrojen tarafından indüklenmiş progesteron reseptörü vasıtasıyla göstermektedir. Bu etki üç ana mekanizma yardımıyla gerçekleşmektedir: 1. Estrojen reseptör sentezini inhibe ederek (62), 2. Estradiol (E2)'i daha az potent estrojen olan estron (E1)'a çeviren estradiol dehidrogenaz enziminin aktivitesini arttırarak (63), 3. Estrojene sulfürilasyon ile inaktive ederek (64).

Tümör hücrelerinde telomeraz aktivitesi hücrenin siklus fazıyla ilişkili olduğu yeni çalışmalarda gösterilmiştir (73,74). G0 fazında sessiz kanser hücresinde telomeraz aktivitesi saptanamazken, S fazındaki bir hücrede aktivite en yüksektir. Endometriyum hücresinin telomeraz aktivitesi de kanser hücresinin telomeraz aktivite dinamiği ile benzerlikler göstermektedir. Proliferatif potansiyeli doruğa folliküler fazda ulaşır. Bir anlamda, endometriyumun proliferatif potansiyeli endometriyum karsinomundan daha az değildir. Yapılan çalışmalarda endometriyum kanserlerinin yaklaşık %90'unda telomeraz aktivitesi saptanmıştır ve kanserin multistage patogenezinde telomeraz aktivasyonunun önemli bir yer aldığı anlaşılmıştır. Telomerazın up-regülasyonu sonsuz hücre bölünmesine, bu da neoplastik fenotip transformasyonuna yol açan amplifying mutasyonların birikmesine neden olmaktadır.

Endometrial telomeraz aktivitesi dinamiklidir: proliferatif fazda yüksek bulunurken, midsekretuar fazda saptanamaz. Aktivitenin zamanlaması sirkülasyonda progesteron düzeylerinin yükselmesi ve düşmesiyle ilişkilidir. Serum progesteron düzeyleri ve telomeraz aktivitesi arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu da telomeraz regülasyonu ve seks steroid hormonları arasındaki sıkı bağlantıyı göstermektedir. Telomeraz aktivitesi ve

farklı progesteron konsantrasyonları arasında gerçek korelasyon kurulamaması, telomerazın çok daha farklı, birbiriyle yarışan düzenleyici mekanizmalar tarafından yönetildiği hipotezini kanıtlamaktadır.

Endometrial hiperplazilerde görülen konstitüsyonel özellikler endometriyum kanseri ile benzerlikler göstermektedir. Örneğin obezite ve kronik anovulasyon endometrial hiperplazili hastalarda daha sık olarak belirlenmektedir. Klinikte endometrial hiperplazi kendini genellikle anormal uterin kanama ile gösterir. Ancak kanamanın sıklığı ve şiddeti hiperplazinin şiddetiyle ilişkili değildir. Tanıda servikovaginal ve endometrial sitolojiler genellikle yetersiz kalır. Kesin tanı endometrial biopsi ile konmaktadır. Yaklaşık %15 kadar olgu endometrial biopside atlanabilmektedir. Postmenopozal kadın popülasyonunda transvaginal ultrasonografi ile endometrial kalınlığın ölçülmesi ve 5 mm ve üzerindeki olgularda endometrial biopsi yapılması tarama için kullanılmaktadır. Ancak premenopozal kadınlarda durum karmaşıktır ve tarama amaçlı yöntemler, parametreler veya cut-off değerler yoktur. Bu nedenle çalışmamızda telomeraz aktivitesinin, özellikle premenopozal dönemde, kantitatif olarak ölçerek, endometrial histopatoloji, endometrial kalınlık ve VKİ (Vücut kitle indeksi) ile ilişkisini araştırdık. Telomeraz ekspresyonunun endometriyumda malign transformasyon gelişiminin öngörülmesinde bir moleküler marker olarak yararını ve cut-off değerini saptamayı planladık.

MATERYAL ve METOD

2001-2002 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Genel Jinekoloji polikliniğine, premenopozal dönemde, düzensiz ve aşırı miktarda adet görme şikayeti ile başvuran ve çalışmaya katılmayı kendi isteği ile kabul eden, toplam 39 hasta materyalimizi oluşturdu. Son altı ay içinde en az bir defa adet gören, FSH düzeyleri 20 IU/L'nin altında saptanan, endometriyum kalınlığını ve vücut kitle indeksini (VKİ) etkileyecek sistemik ilaç kullanmayan, 35-50 yaş arasında olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Menopoz, HRT kullanımı, genital sistem veya dışı neoplazi veya sistemik hastalık varlığı, çalışmaya dahil etmeme kriterleri olarak kabul edildi.

Anamnez ve jinekolojik muayene sonrası tüm hastalardan PAP smear alındı (patolojik smear sonuçları çalışma dışı bırakıldı), transvaginal ultrasonografik (TVUSG) inceleme yapıldı, olguların kilo ve boyları kaydedildi. VKİ: Kilo(kg)/Boy(m²) şeklinde hesaplandı. Ultrasonografik inceleme kliniğimize ait "General Electric" RTx200 (V5) marka ultrasonografi cihazı ile

yapıldı. Ölçümler sırasında "The American College of Obstetricians and Gynecologists" tarafından 1995 yılında yayınlanmış teknik bültende yer alan ölçüm kuralları esas alındı. Ardından endometrium kalınlığından bağımsız olarak tüm olgulara full küretaj uygulandı. Farklı menstrüel siklus dönemlerinde bulunan hastalara invazif girişimler (D&C) tek kişi tarafından lokal anestezi altında yapıldı. Biopsi materyalinin bir bölümü İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalında WHO kriterlerine göre klasifiye edildi. Biopsi materyalinin ikinci bölümü, telomeraz aktivitesi ölçümü için -20o C'da İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Araştırma Laboratuvarına taşındı, orada da -80o C'da bekletildi.

Endometrial biopsi raporunun sonucuna göre hastalar iki ana gruba ayrıldı:

1.Grup: Atipisiz, basit (kistik) ve kompleks (adenomatöz) endometrial hiperplazi olarak rapor edilen olgular (n:20).

2.Grup: Atipisiz endometrial hiperplazi dışında kalan tüm olgular (n:19) kontrol grubu olarak kabul edildi.

Birinci grubu oluşturan olgulara 6 ay süreyle gestagen tedavisi verildi. Tedavide Didrogesteron (Duphaston®10 mg tb, Solvay pharmaceuticals) 2x1 kullanıldı. Tedavi sonrası endometrium kalınlığı ölçüldü, kontrol endometrial biopsi alındı ve tüm örnekler yukarıda belirtildiği gibi tekrar değerlendirildi.

Telomeraz aktivitesini saptamak için -80o C'da donmuş doku örnekleri 250 ml lysis buffer kullanarak, homojenizatör ile homojenize edildikten sonra buz içinde 10 dakika inkübe edildi. Lizat 4o C'da 16.x g'de 20 dakika santrifüje edildi.

◊ RNA ekstraksiyonu:

Total RNA, RNAzolB (WAK-Chemie Medical®, Bad Homburg, Germany) kullanılarak elde edildi. Ardından elde edilen RNA, DNase (Amersham Pharmacia Biotec®, Freiburg, Germany) ile işleminden geçirildi ve UV spektrofotometre ile miktarı ölçüldü. 1 mgr total RNA'ya %1 agaroz jel ile elektroforez uygulandı. 28 S ve 18 S rRNA prezervasyonu, RNA bütünlüğünü değerlendirmek için kullanıldı. 28 S/ 18 S RNA içermeyen örnekler daha ileri çalışmaya dahil edilmedi.

◊İnsan telomeraz katalitik subünite (hTERT) mRNA'nın kantitatif olarak ölçülmesi:

LightCycler yöntemiyle (Roche Molecular Systems®, Alameda, CA), üreticinin direktifleri doğrultusunda, LightCycler Telo TAGGG hTERT Quantification Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak, Real-time PCR metoduyla hTERT mRNA'nın kantitatif değerlendirilmesi yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda yaş, VKİ, endometrium kalınlığı, telomeraz aktivitesi ve endometrial histopato-

loji karşılaştırıldı. Kontrol grubunu ve endometrial hiperplazi grubunu karşılaştırırken, ortalamalar için student's t testi kullanıldı. Tedavi grubunu karşılaştırmak için "Wilcoxon signed ranks test" kullanıldı. p değerinin 0,05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 39 hastadan endometrial biopsi alındı. Bunların 19 tanesi basit kistik endometrial hiperplazi ve bir tanesi kompleks endometrial hiperplazi olarak rapor edildi. Endometrial hiperplazi olarak belirlenen grup (n:20) materyalimizi oluşturdu (A grubu). Geriye kalan 19 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi (B grubu). Genel yaş ortalaması 44,79 (Max:50-min:35) olarak hesaplandı. Hiperplazi grubunda yaş ortalaması 45,65 ±3,08, kontrol grubunda ise 43,94 ±4,76 olarak gerçekleşti. VKİ hiperplazi grubunda: 28,00 kg/m² ±3,97, kontrol grubunda: 26,89 kg/m² ±4,97 olarak hesaplandı. Endometrium kalınlığı çalışma grubunda 14,55 mm/2 ±3,33, kontrol grubunda ise 11,94 mm/2 ±4,60 saptandı. Ortalama telomeraz aktivitesi endometrial hiperplazi grubunda 10,42 kopi sayısı ±20,69, kontrol grubunda ise 10,10 kopi sayısı ±16,38 olarak bulundu. Karşılaştırılan parametrelerin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-1,2).

| | Grup | N | Ortalama | SD | P değeri |
|--------------------------|------|----|----------|-------|----------|
| Yaş (yıl) | A | 20 | 45,65 | 3,08 | 0,191 |
| | B | 19 | 43,94 | 4,76 | |
| VKİ (kg/m ²) | A | 20 | 28,00 | 3,97 | 0,447 |
| | B | 19 | 26,89 | 4,97 | |
| End 1 (mm/2) | A | 20 | 14,55 | 3,33 | 0,052 |
| | B | 19 | 11,94 | 4,60 | |
| Telom.1(kopi) | A | 20 | 10,42 | 20,69 | 0,958 |
| | B | 19 | 10,10 | 16,38 | |

Tablo-1

| Olgu (no.) | Yaş (yıl) | VKİ (kg/m ²) | End (mm/2) | Sikluz fazı | Histoloji | Telomeraz |
|------------|-----------|--------------------------|------------|-------------|----------------------|-----------|
| 1 | 44 | 35 | 14 | sekretuvar | basit hiperplazi | 5.7 |
| 2 | 50 | 20 | 13 | sekretuvar | basit hiperplazi | 3.5 |
| 3 | 47 | 22 | 14 | sekretuvar | basit hiperplazi | 8.3 |
| 4 | 48 | 31 | 15 | sekretuvar | basit hiperplazi | 1.3 |
| 5 | 49 | 28 | 11 | folliküler | basit hiperplazi | 0.9 |
| 6 | 44 | 34 | 16 | folliküler | basit hiperplazi | 2.1 |
| 7 | 47 | 28 | 13 | sekretuvar | basit hiperplazi | 12.6 |
| 8 | 39 | 28 | 15 | folliküler | basit hiperplazi | 55.0 |
| 9 | 50 | 27 | 11 | sekretuvar | basit hiperplazi | 13.0 |
| 10 | 44 | 31 | 19 | sekretuvar | basit hiperplazi | 3.3 |
| 11 | 43 | 30 | 13 | sekretuvar | basit hiperplazi | 1.7 |
| 12 | 41 | 26 | 9 | sekretuvar | basit hiperplazi | 0.4 |
| 13 | 46 | 27 | 17 | folliküler | basit hiperplazi | 8.9 |
| 14 | 45 | 25 | 15 | sekretuvar | basit hiperplazi | 82.0 |
| 15 | 43 | 33 | 14 | folliküler | basit hiperplazi | 2.4 |
| 16 | 50 | 28 | 24 | sekretuvar | basit hiperplazi | 0.7 |
| 17 | 43 | 22 | 16 | folliküler | basit hiperplazi | 1.9 |
| 18 | 48 | 30 | 13 | sekretuvar | basit hiperplazi | 2.0 |
| 19 | 45 | 25 | 18 | sekretuvar | basit hiperplazi | 1.2 |
| 20 | 47 | 30 | 11 | sekretuvar | kompleks hiperplazi | 1.5 |
| 21 | 43 | 24 | 8 | sekretuvar | progesteron etkisi | 5.8 |
| 22 | 44 | 30 | 2 | sekretuvar | hiperestrojenik etki | 6.9 |
| 23 | 46 | 30 | 10 | sekretuvar | progesteron etkisi | 2.9 |
| 24 | 49 | 24 | 10 | sekretuvar | progesteron etkisi | 62.0 |
| 25 | 45 | 24 | 14 | sekretuvar | progesteron etkisi | 3.0 |
| 26 | 48 | 33 | 11 | folliküler | estrojenik etki | 35.0 |
| 27 | 46 | 39 | 16 | sekretuvar | progesteron etkisi | 0.0 |
| 28 | 44 | 32 | 10 | folliküler | estrojen etkisi | 34.0 |
| 29 | 35 | 29 | 11 | sekretuvar | hiperestrojenik etki | 18.0 |
| 30 | 39 | 25 | 13 | sekretuvar | progesteron etkisi | 1.8 |
| 31 | 43 | 20 | 19 | sekretuvar | progesteron etkisi | 0.0 |
| 32 | 50 | 23 | 16 | sekretuvar | estrojen etkisi | 1.3 |
| 33 | 35 | 22 | 14 | folliküler | endometrial polip | 6.7 |
| 34 | 50 | 33 | 20 | folliküler | hipoestrojenik etki | 1.2 |
| 35 | 45 | 28 | 17 | sekretuvar | hipoestrojenik etki | 2.2 |
| 36 | 46 | 25 | 8 | folliküler | estrojen etkisi | 1.0 |
| 37 | 49 | 25 | 14 | sekretuvar | estrojen etkisi | 7.5 |
| 38 | 42 | 25 | 8 | folliküler | etkisi | 2.6 |
| 39 | 36 | 20 | 6 | folliküler | progesteron etkisi | 0.0 |

Tablo-2 Çalışmaya katılan 39 olguya ait araştırma verileri

Vücut kitle indeksi (VKİ) 29 ve altında olan toplam 25 hasta ile VKİ 30 ve üzerinde olan toplam 14 hastanın endometrial telomeraz aktiviteleri karşılaştırıldı. VKİ 30 ve üzeri olan grupta telomeraz aktivitesi daha yüksek saptandı ve istatistiki olarak anlamlı bulundu (p: 0,001).

Endometrial hiperplazi olarak rapor edilen gruba 6 ay süreyle doğal progesteron türevi olan didrogesteron (Duphaston® 10 mg 2x1) başlandı. Tedavi sonrası kontrol endometrial biopsi yapıldı. Bir hasta dışında hiperplazide

gerileme ve düzelme kaydedildi. İkinci biopside de basit kistik endometrial hiperplazi saptanan hastaya (yaş:43) ek genital patoloji (sistorektosel ve desensus uteri) nedeniyle vaginal histerektomi yapıldı.

Endometrial hiperplazi grubunun telomeraz aktivitesi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Progesteron ile tedavi sonrası, endometrial telomeraz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p: 0,001) (Tablo-3,4).

| | N | Ortalama | SD | Min. | Max. |
|--------------------|----|----------|-------|------|-------|
| Telomeraz 1 | 20 | 10,42 | 20,69 | 0,40 | 82,00 |
| Telomeraz 2 | 20 | 1,57 | 1,79 | 0,00 | 6,60 |

Tablo-3

Endometrial kalınlık, tedavi sonrası ortalama 10,85 mm/2 ±2,73 olarak saptandı. Tedavi öncesi değer 14,55 mm/2 ±3,33 idi. Gestagen tedavisi sonrası, endometriumda istatistiksel olarak anlamlı (p:0,0001) incelmeye izlendi. Menstrüel sıklusa göre, hiperplazi ve kontrol grubunda,

telomeraz aktivitesini karşılaştırdığımızda: 1)Foliküler fazda telomeraz aktivitesi 11,04 ±17,22; 2)Sekretuar fazda 9,82 ±19,47 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,84).

| Olgu | Yaş | VKİ | End-1 | Histoloji-1 | Telom.1 | Tedavi | End-2 | Histoloji-2 | Telom.2 |
|------|-----|-----|-------|---------------------|---------|--------|-------|----------------------|---------|
| 1 | 44 | 35 | 14 | basit hiperplazi | 5.7 | 3 (ay) | 1 | hiperestrojenik etki | 0.0 |
| 2 | 50 | 20 | 13 | basit hiperplazi | 3.5 | 6 | 8 | hiperestrojenik etki | 0.5 |
| 3 | 47 | 22 | 14 | basit hiperplazi | 8.3 | 6 | 7 | estrojenik etki | 6.6 |
| 4 | 48 | 31 | 15 | basit hiperplazi | 1.3 | 3 | 14 | hiperestrojenik etki | 1.0 |
| 5 | 49 | 28 | 11 | basit hiperplazi | 0.9 | 6 | 11 | progesteron etkisi | 3.4 |
| 6 | 44 | 34 | 16 | basit hiperplazi | 2.1 | 6 | 11 | estrojenik etki | 1.7 |
| 7 | 47 | 28 | 13 | basit hiperplazi | 12.6 | 6 | 14 | hiperestrojenik etki | 0.0 |
| 8 | 39 | 28 | 15 | basit hiperplazi | 55.0 | 6 | 9 | hiperestrojenik etki | 5.2 |
| 9 | 50 | 27 | 11 | basit hiperplazi | 13.0 | 3 | 6 | progesteron etkisi | 0.0 |
| 10 | 44 | 31 | 19 | basit hiperplazi | 3.3 | 3 | 15 | endom. polip | 3.0 |
| 11 | 43 | 30 | 13 | basit hiperplazi | 1.7 | 6 | 13 | basit hiperplazi | 1.0 |
| 12 | 41 | 26 | 9 | basit hiperplazi | 0.4 | 6 | 10 | estrojenik etki | 0.4 |
| 13 | 46 | 27 | 17 | basit hiperplazi | 8.9 | 6 | 13 | estrojenik etki | 0.0 |
| 14 | 45 | 25 | 15 | basit hiperplazi | 82.0 | 6 | 10 | hiperestrojenik etki | 2.6 |
| 15 | 43 | 33 | 14 | basit hiperplazi | 2.4 | 3 | 8 | progesteron etkisi | 1.0 |
| 16 | 50 | 28 | 24 | basit hiperplazi | 0.7 | 3 | 15 | estrojenik etki | 0.0 |
| 17 | 43 | 22 | 16 | basit hiperplazi | 1.9 | 6 | 14 | estrojenik etki | 1.6 |
| 18 | 48 | 30 | 13 | basit hiperplazi | 2.0 | 3 | 8 | estrojenik etki | 1.4 |
| 19 | 45 | 25 | 18 | basit hiperplazi | 1.2 | 6 | 10 | progesteron etkisi | 1.0 |
| 20 | 47 | 30 | 11 | kompleks hiperplazi | 1.5 | 6 | 11 | estrojenik etki | 1.0 |

Tablo-4 Endometrial hiperplazi grubunda gestagen tedavisi sonrası telomeraz aktivitesi

TARTIŞMA

Endometrial hiperplazilerin endometrial adenokarsinom açısından bir öncü lezyon olduğu bilinmektedir. Endometrial hiperplaziler, histolojik yapıları göz önüne alındığında, %0-70 arasında invazif endometrium kanserine ilerleyebilmektedir. Serviks kanserindeki neoplastik süreç ile benzerlik görülerek, endometrium kanseri de endometrial hiperplazilerin aşama aşama ilerleyerek ulaştığı bir sonuç gibi düşünülmüştür. Bu olaylar zinciri 'devamlılık hipotezi' olarak ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalara göre, endometrial hiperplazili olgularda, kansere ilerlemeyi belirlemede en iyi faktörün histopatolojik kesitlerde tespit edilen sitolojik atipinin varlığının

ve ağırlığının gösterilmesidir. Endometrial hiperplazinin tipine göre kansere ilerleme olasılığı, Kurman ve arkadaşları (82) tarafından belirtilmiştir.

Ökaryotik hücrede genotip kromozomlarda saklanır. Lineer kromozomların serbest iki uç noktasını telomerler oluşturur. Telomerler ökaryotik hücre kromozomlarının distal uçlarını koruyan guaninden zengin protein-DNA kompleksleridir. Genellikle kendini tekrarlayan, basit heksanükleotid (TTAGGG)n DNA sekansından oluşur ve kromozomun DNA diziliminin sonunda 5' pozisyonundan 3' pozisyonuna doğru ilerler. Telomerler kromozomun distal ucunu degradasyon ve anormal rekombinasyondan korur, DNA replikasyonu sırasında terminal sekansların kaybını önleyen tampon görevi görür (19,20). Aynı

zamanda kromozomların mayoz sırasındaki hareketlerinden ve doğru eşleşmelerinden de sorumludur. Telomerik fonksiyonların kaybı terminal füzyonda artışa, mitotik instabiliteye ve hücre ölümüne neden olmaktadır (5,21,22,23,24). Telomer-spesifik bir ters-transkriptaz olan telomeraz telomerlerin replikasyonunu sağlar. Telomeraz kromozom uçlarını tanır ve 3' kuyruğuna, ribonükleoprotein enzim yapısından bir segmenti templet olarak kullanarak, arka arkaya telomere spesifik tekrarlamaya sekansları ekleyerek telomeri uzatır. Telomeraz iki protein kompleksi ve bir nükleik asit serisinden oluşan eşsiz bir enzimdir. Ribonükleik asit (RNA) komponenti (hTR) telomer uzaması sırasında templet olarak görev alır (34). Telomerazın enzimatik aktivitesi ise protein kompleksinden biri olan katalitik unite (hTRT) tarafından yönlendirilmektedir (35,36). İkinci protein kompleksi olan TP1'in rolü ise henüz bilinmemektedir.

Doğal menstrüel siklus sırasında, telomeraz sentezlenen endometrial hücreler menüstrüasyon kanaması ile atılmaktadır. Uzun, aralıksız estrojen tedavileri veya kanda yüksek estrojen düzeyleri durumlarında olay farklıdır: hızlı proliferasyon sonrası hücre bölünmesi yavaşlamakta ve hiperplastik durum yerleşip, kalmaktadır (18). Telomerazın aktivasyonu, onkogenin multi-genetik sürecinin kritik bir basamağı olabilir (14). Memleketimizde en sık ikinci jinekolojik kanser olan endometrium karsinomu çok basamaklı gelişim göstermektedir. Burada da, serviks kanserinde olduğu gibi, en kritik nokta, prekanseröz lezyon olan endometrial hiperplazi döneminde telomeraz aktivasyonunu saptamak ve değerlendirmektir. Ancak, reproduktif çağıdaki kadınların normal genital dokularının çoğunda telomeraz aktivitesi saptanması, özellikle premenopozal hastalar açısından, telomerazın jinekolojik malignite taramasında anlamlı olmadığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada biz normal endometrium dokusunda ve atipisiz endometrial hiperplazide telomeraz aktivitesini araştırdık. Amacımız, premenopozal dönemde, endometriumun malign transformasyonunun potansiyel moleküler markeri olarak, telomeraz ekspresyonunu değerlendirmek ve cut-off değerler belirlemek; ve endometrial kalınlık, histopatoloji ve VKİ ile arasındaki ilişkiyi araştırmak olmuştur. Sonuçlar, telomeraz ekspresyon analizinin bu amaç için uygun olmadığını gösterdi. Aktivite, hem benign endometrium, hem de endometrial hiperplazide saptandı ve istatistiksel olarak anlamsız (p:0,958) bulundu. Böylece, premenopozal kadınlarda telomeraz analizinin, normal ve patolojik endometrium ayırımında, literatürle uyumlu olarak, faydalı olmadığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda orta ve geç sekretuar faz endometriumunda, menopozal, atrofik endometriumda ve progesteron etkinliğinde olan, desidüalize endometriumda, telomeraz aktivitesi saptanamamış veya çok düşük saptanmıştır. hTERT geninin progesterona hedef olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da gestagen tedavisi sonrası telomeraz aktivitesinde anlamlı düşüş görüldü (p:0,0001). Ayrıca VKİ, endometrial kalınlık ve telomeraz

aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Telomerazın, atrofik endometriumda saptanamaması klinik olarak da önemlidir. Postmenopozal dönemde, endometrium kanserine yakalanan hastaların endometrial telomeraz aktivitesinde hızlı bir artış gözlenir. Tüm bu sonuçların ışığında, endometrial epitelyal hücrelerinin proliferatif potansiyeli ve telomeraz aktivitesi, birbiriyle bağlantılı olduğu ve telomerazın estrojen tarafından düzenlendiği varsayıldı. Steroid hormon regülasyonu hipotezini kanıtlamak ve endometrial telomeraz aktivitesini etkileyen, mevcut diğer mekanizmaların daha iyi anlaşılması için, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Atipisiz ve atipili (prekanseröz) endometrial hiperplazi ve iyi diferansiye endometrial adenokarsinom teşhisinde kullanılan histolojik kriterler hala tartışılmaktadır. Moleküler markerların kullanımı gibi, yeni metodolojilerin geliştirilmesi, prekanseröz ve kanseröz endometrial lezyonların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1- **Krett ND (1994) Steroid hormone receptors and breast cancer.** Contemp Oncol, July : 46-56
- 2- **Tseng L, Gurdip E (1975) Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium.** J Clin Endocrinol Metab, 41, 402-404
- 3- **Tseng L, Gurdip E (1974) Estradiol and 20 α -dihydroprogesterone dehydrogenase activities in human endometrium during the menstrual cycle.** Endocrinology, 94, 419-423
- 4- **Tseng L, Liu HC (1981) Stimulation of acylsulfotransferase activity by progestins in human endometrium invitro.** J Clin Endocrinol Metab, 53, 418-421
- 5- **Holt SE, Wright WE, Shay JW (1996) Regulation of telomerase activity in immortal cell lines.** Mol Cell Biol, 16, 2932-2939
- 6- **Zhu X, Kumar R, Mandal M (1996) Cell cycle dependent modulation of telomerase activity in tumor cells.** Proc Natl Acad Sci USA, 93, 6091-6095
- 7- **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-12
- 8- **Liu Z, Lee A, Gilbert W:** Gene disruption of a G4 DNA-dependent nuclease in yeast leads to cellular senescence and telomere shortening. Proc Natl Acad Sci USA, 92:6002-6006,1995
- 9- **Chigashike Y, Ding DO, Funabiki H, Haraguchi T, Mashiko S:** Telomere-led premitotic chromosome movement in fission yeast. Science, 264: 270-273, 1994

- 10-Zakian VA (1989):** Structure and function of telomeres. *Ann Rev Genet*, 23, 579-604
 - 11-Morin GB:** The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell*, 59: 521-529, 1989
 - 12-Greider CW, Blackburn EH:** The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell*, 51: 887-898, 1987
 - 13-Biessmann H, Masan JM:** Genetics and molecular biology of telomeres. *Adv Genet*, 30: 185-249, 1992
 - 14-Counter CM:** The roles of telomeres and telomerase in cell life span. *Mutat Res*, 366: 45-63, 1996
 - 15-Feng J, Funk WD, Wang SS, Weinrich AA, Chiu CP, Adams RR, Chang E, Allsopp RC, Yu C, Le S, West MD, Harley CB, Andrew WH, Greider CW, Villeponteau B :** The RNA component of human telomerase. *Science (Washington DC)*, 269: 1236-1241, 1995
 - 16-Takakura M, Kyo S, Kanaya T, Tanaka M, Inoue M:** Expression of telomerase subunits and correlation with telomerase activity in cervical cancer. *Cancer Res*, 1998; 58:1558-61
 - 17-Vaziri H, Benchimol S :** Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol*, 1998; 8:279-82
 - 18-Yager CD, Liehr JG :** Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1996; 36:203-32
 - 19-Rhyu MS:** Telomeres, telomerase and immortality. *J Natl Cancer Inst*, 87:884-894,1995
-