

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**OVER KANSERİ HASTALARINDA
LEPTİN G-2548A VE LEPTİN R-Q223R
GEN VARYANTLARININ,
SERUM LEPTİN VE LEPTİN RESEPTÖRÜ
SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Selvi DUMAN, Msc

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serdar Baki ÖZTEZCAN

İstanbul-2016

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

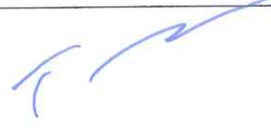
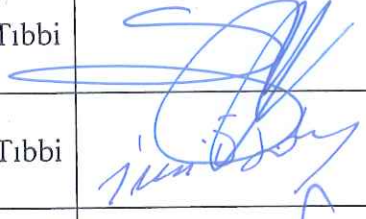
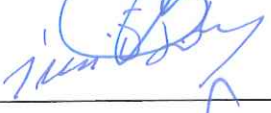


Program : Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Tez Başlığı : Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması

Tez Sahibi : Selvi Duman

Sınav Tarihi : 19 Aralık 2016

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D /Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Moleküler Tıp A.D	
Üye: (Danışman)	Prof. Dr. Serdar Baki Öztezcan Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D	
Üye:	Prof. Dr. İnci Özden Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D	
Üye:	Prof. Dr. Bedia Çakmakoglu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Erkut Attar Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D İstanbul Üniversitesi	

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 30./12./2016 tarih ve 2016/25-18 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.


SELVİ DUMAN

İTHAF

Sevgili Dedem, Babam, Annem ve Ablalarım' a
ve
Çok Değerli Hocam Prof. Dr. Turgay İsbir' e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden beri bilimsel, akademik ve kişisel gelişimime büyük katkı sağlayan, Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Baki Serdar ÖZTEZCAN' a, tezimin her aşamasında destek olarak araştırmamın yürütülmesinde ve deneysel çalışmaların yapılabilmesi için gerekli olan tüm olanakları büyük bir cömertlikle sunan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, her daim varlığı ile desteğini esirgemeyen Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Turgay İSBİR' e,

Tezim için gerekli hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ile klinik değerlendirmedeki destek ve katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Büyükören' e, Doç. Dr. Rukset Attar' a, Doç. Dr. Gazi Yıldırım' a, Doç. Dr. Cem İyibozkurt' a ve Uzman Dr. Özge Kızılkale Yıldırım' a,

Çalışma hayatım ve doktora eğitimim boyunca insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tez çalışmam süresince her aşamada göstermiş olduğu hoşgörü, inanç ve desteğinden dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. İnci Özden' e,

İstatistik çalışmalarında sabırla ve içtenlikle yol gösteren Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Kaspar' a,

Çalışma hayatım ve doktora sürecim boyunca yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli arkadaşım Nalan Akar' a,

Tüm tez çalışmalarım boyunca bana destek olan Moleküler Tıp ailesinin çok değerli üyeleri PhD Gülsüm Seda Güleç Yılmaz, MSc Murat Altıncılıç, MSc Selda Türkmen, Bio. Hüseyin Ayhan, Bio.Hüseyin Kilili' ye,

Tüm hayatım ve eğitim sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen ve yanımda olan kıymetli dedem Hasan Şen'e, annem Zehra Duman' a, babam Adnan Duman' a, ablam Demet Duman Çağlar ve Derya Duman Uğur' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanserin Tanımı	3
2.2. Over Kanseri	4
2.2.1. Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Over Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.2.3. Over Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması	8
2.2.4. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması	9
2.2.5. Tanı ve Teşhis Yöntemleri	11
2.3. Leptin	12
2.4. Leptin Reseptörü	14
2.5. Leptinin Biyolojik Aktivitesi	17
2.6. Leptin Reseptör Sinyal Yolakları	19
2.7. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmleri	21
2.8. Leptin ve Leptin Reseptörünün Over Kanseri ile İlişkisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı	24
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	25
3.3. Kullanılan Yöntemler	25
3.3.1. Kandan Genomik DNA Elde Edilme Protokolü	25
3.3.2. Elde Edilen DNA' nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Belirlenmesi	26
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Gen Bölgelerinin Çoğaltılması	27
3.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PZR' ın Hazırlanışı	27
3.4.2. PZR Yöntemi ile Gen Bölgelerinin Çoğaltılması	28
3.4.2.1. Leptin G-2548A Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri	28
3.4.2.2. LeptinR-Q223R Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri	28
3.4.2.3. Leptin G-2548A Gen Polimorfizminin Tespiti	29
3.4.2.4. LeptinR-Q223R Gen Polimorfizminin Tespiti	30
3.4.3. PZR ürününün Elektroforez Yöntemi ile Kontrolü	31

3.5. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Bölgesinin RFLP Yöntemi ile Polimorfizm Analizi	31
3.5.1. HinP1I ve MspI Enzimlerinin Kesim Ürünlerinin Kontrolü	32
3.5.2. HinP1I Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
3.5.3. MspI Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi	34
3.6. Serum Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	35
3.6.1. Serum Leptin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	36
3.6.2. Serum Çözülebilir Leptin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi	37
3.7. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	38
4. BULGULAR	39
4.1. Proje ile İlgili Yöntemlerin Kurulması ile İlgili Bulgular	39
4.1.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi için PZR ve RFLP Bulguları	39
4.1.2. LeptinR-Q223R Polimorfizmi için PZR ve RFLP Bulguları	40
4.2. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	74
HAM VERİLER	88
FORMLAR	108
ETİK KURUL KARARI	114
ÖZGEÇMİŞ	115

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Over Kanseri için TNM ve FIGO Sınıflandırması	10
Tablo 3.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi PZR Protokolü	29
Tablo 3.2. Leptin G-2548A Gen Polimorfizmi için PZR Koşulları	29
Tablo 3.3. LeptinR-Q223R Polimorfizmi PZR Protokolü	30
Tablo 3.4. LeptinR-Q223R Gen Polimorfizmi için PZR Koşulları	30
Tablo 3.5. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının Koşulları	31
Tablo 3.6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının İçeriği	32
Tablo 4.1. Over Kanseri Hasta ve Sağlıklı Kontrollere ait Demografik Veriler	41
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrollere ait Serum Leptin ve Çözülebilir Leptin Reseptör Değerleri	42
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Örneklerinin AKŞ, VKİ ve Serum Leptin Düzeylerinin Logistik Regresyon Analizleri	43
Tablo 4.4. Vücut Kitle İndeksine göre Açlık Kan Şekeri Düzeyinin Doğrusal Regresyon Analizi	44
Tablo 4.5. Serum Leptin Düzeyine göre Vücut Kitle İndeksinin Doğrusal Regresyon Analizi	45
Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Örneklerine ait Leptin G-2548A Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	46
Tablo 4.7. Tüm Çalışma Grubuna ait Leptin Seviyelerinin Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Dağılımları	47
Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Leptin Düzeylerinin ve VKİ'lerinin Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Dağılımları	48
Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Örneklerine ait LeptinR-Q223R Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	49
Tablo 4.10. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerinin Gruplara göre Dağılımları	50

Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Genotiplerine göre VKI, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları	51
Tablo 4.12. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Genotiplerine göre VKI, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları	51
Tablo 4.13. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametreler	53
Tablo 4.14. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametrelerle Serum Leptin Düzeyleri Arasındaki İlişki	54
Tablo 4.15. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametrelerle Serum Çözülebilir Leptin Reseptör Düzeyleri Arasındaki İlişki	55
Tablo 4.16. Hasta Grubunda Demografik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki	56
Tablo 4.17. Hasta Grubunda Metabolik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki	57
Tablo 4.18. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine göre Serum Leptin ve Çözülebilir Leptin Reseptör Düzeyleri Dağılımı.	58
Tablo 4.19. Hasta Grubunda Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Tümör Belirteçlerinin Düzeyleri	59
Tablo 4.20. Hasta Grubunda LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine göre Tümör Belirteçlerinin Düzeyleri	59
Tablo 4.21. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine ile Evrelerin Arasındaki İlişki	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Karsinogenezde Temel Mekanizmalar	3
Şekil 2.2. Over Tümörlerinin Histolojik Tipleri ve Görülme Sıklığı	8
Şekil 2.3. Leptin Geninin Kromozomal Lokasyonu	12
Şekil 2.4. Leptin Sentezi	13
Şekil 2.5. Leptin Proteinin Üçboyutlu Yapısı	14
Şekil 2.6. Leptin Reseptör Geninin Kromozomal Lokasyonu	14
Şekil 2.7. İnsan Leptin Geni Organizasyonu	15
Şekil 2.8. İnsan Leptin Reseptörleri	16
Şekil 2.9. İnsan Leptin Reseptör Uzun formu	16
Şekil 2.10. Leptin Reseptör İnternalizasyonu	17
Şekil 2.11. Leptin Reseptör Sinyal Yolakları	21
Şekil 2.12. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Lokasyonu	22
Şekil 3.1. HinP1I Enzimi Kesim Sonrası Oluşabilecek Referans Bantlar	33
Şekil 3.2. MspI Enzimi Kesim Sonrası Oluşabilecek Referans Bantlar	34
Şekil 3.3. Sandwich İmmunoassay	35
Şekil 4.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi için PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	39
Şekil 4.2. HinP1I enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	39
Şekil 4.3. LeptinR-Q223R Polimorfizmi için PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	40
Şekil 4.4. MspI enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	40
Şekil 4.5. Tüm Çalışma Gruplarının Açlık Kan Şekeri ve VKİ Değerlerinin Doğrusal Regresyon Analizi Dağılım Grafiği	44

Şekil 4.6. Tüm Çalışma Gruplarının VKİ ve Leptin Düzeyleri Değerlerinin Doğrusal Regresyon Analizi Dağılım Grafiği	45
---	----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AgRP: Agouti gen- ilişkili protein

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

CRP: C- reaktif Protein

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

dNTP: Deoksinükleotitfosfatlar

dsDNA: Çift iplikli DNA

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

ELİSA: Enzyme- Linked Immunosorbent Assay

EOC: Epitelyal Over Kanseri

MSH: Melanosit uyarıcı hormon

NYP: Nöropeptit Y

OD: Optik Dansite

POMC: Pro-opiomelanokortin

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP: Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi

RNA: Ribo Nükleik Asit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VYA: Vücut Yüzey Alanı

ÖZET

Selvi DUMAN. Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkinin Araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul, 2016.

Leptin ağırlıklı olarak adipoz dokudaki adipositler tarafından sentezlenen kana salınan, dolayısıyla kişinin yağ dokusu ile orantılı olarak serum düzeyleri yükselen bir hormondur. Leptinin iştah ve enerji homeostazı üzerindeki etkilerinin uzun yıllardır bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar leptinin kanser gelişiminde önemli rol oynayan migrasyon, büyüme, invazyon ve anjiyogenez gibi mekanizmalar ile de ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Bunun yanında, over kanseri tüm dünyada kadınlar arasında önde gelen mortalite nedenlerinden biridir ve obezitenin bu kanser türü için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Leptin geninin promotör bölgesindeki Leptin G-2548A polimorfizmi adipoz dokuda artan leptin ekspresyonu ve salınımı ile doğrudan ilişkilidir. Leptin reseptör geninin ekstrasellüler domainini kodlayan bölgedeki LeptinR-Q223R polimorfizmi ise reseptörün fonksiyonunu etkileyerek, leptinin reseptörüne bağlanma yeteneğinde bozukluklar oluşturmakta ve bunun da sirkülasyonda artan leptin seviyesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Son zamanlar da yapılan epidemiyolojik ve moleküler düzeydeki araştırmalar bu polimorfizmlerin prostat, meme, kolorektal kanserler gibi kanserlere yatkınlık oluşturabileceğini iddia etmektedir.

Biz de çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak; over kanserli hastalarda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmlerinin sıklığını ve leptin ile çözülebilir leptin reseptörü serum düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak over kanseri ile olası ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızda gruplarımız 61 over kanserli hasta ile 51 sağlıklı kadından oluşmaktadır. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R genlerinin polimorfizmlerinin tayininde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve Agoroz Jel Elektroforezi yöntemleri kullanılmıştır. Serum leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda her iki polimorfizm, hasta ve kontrol grubu arasında genotip ve allel dağılımları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, genotip dağılımına göre leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum leptin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmasına rağmen, bu yüksekliğin hastaların vücut kitle indeksinin kontrollere göre yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R gen varyasyonlarının, leptin ve çözülebilir leptin reseptör serum düzeylerinin over kanseri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için büyük gruplar kullanılarak yapılacak geniş kapsamlı araştırmaların daha güvenilir sonuçlar doğuracağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Leptin, Leptin reseptör

ABSTRACT

Selvi DUMAN. Investigation of the Relation of Leptin G-2548A and LeptinR-Q223R Gene Variants with Serum Leptin and Leptin Receptor Levels in Ovarian Cancer Patients. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine. Doctoral Thesis. Istanbul, 2016.

Leptin is a hormone that is synthesized mainly in the adipocytes of the adipose tissue and released into blood. Thereupon, its serum levels increase is proportional to the magnitude of the individual's adipose tissue. Although the effects of leptin on appetite and energy homeostasis have been known for many years, recent studies suggest that leptin is also associated with mechanisms such as migration, growth, invasion and angiogenesis, which play important roles in cancer development. On the other hand, ovarian cancer is one of the main causes of mortality among women all over the world and it is proposed that obesity may be a risk factor for ovarian cancer.

Leptin G-2548A polymorphism in the promotor site of the leptin gene is directly related to increased leptin expression in the adipose tissue and its secretion. LeptinR-Q223R polymorphism in the region that encodes the extracellular domain of the leptin receptor gene causes disturbance in binding of leptin with its receptor and it has been suggested that this situation is related to increased levels of leptin in circulation. Recent epidemiological and molecular studies have suggested that these polymorphisms may be predisposed to cancers such as prostate, breast, and colorectal cancers.

In our study, due to the data of the previous surveys on leptin, we aimed to assess the prevalence of Leptin G-2548A and LeptinR-Q223R polymorphisms, and the serum levels of leptin and soluble-leptin receptor in ovarian cancer patients by comparison with healthy controls, thus to assess their probable relationships with over-cancer. Our study group consisted of 61 ovarian cancer patients and 51 healthy women. Polymerase Chain Reaction (PCR), Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) and Agarose Gel Electrophoresis methods were used to determine the polymorphisms of Leptin G-2548A and LeptinR-Q223R genes. Serum leptin and soluble-leptin receptor levels were measured by ELISA.

In our study, no statistically significant difference was observed between the patient and the control groups when both polymorphisms were examined in terms of genotype and allelic distributions. Furthermore, no significant difference was found between leptin and soluble-leptin receptor levels according to genotype distribution. Although serum leptin levels of the patient group are significantly higher than those of the control group, it is proposed that the result may be due to the body mass indices of the patients being higher than those of the controls. We presume that further studies, carried out with larger patient and control groups, for determination of relationships between leptin G-2548A and LeptinR-Q223R gene variants, and the serum levels of leptin and soluble-leptin receptor with ovarian cancer will have more reliable results.

Key words: Ovarian cancer, Leptin, Leptin receptor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri ve rahim ağzı öncül lezyonları ile karşılaştırıldığında, over kanserinin yıllık insidansı düşük olmasına rağmen, kadınlar için en tehlikeli ölümcül jinekolojik kanserdir (27). Globocan' un 2012 verilerine göre kadınlar arasında sık görülen ilk on kanser türü incelendiğinde %25,1 ile meme kanseri en sık görülen kanser iken, over kanseri %3,6 ile (239,000 olgu ve 152,000 ölüm) 7. en yaygın görülen kanser türüdür. Jinekolojik kanser türlerinden ise görülme sıklığı açısından 2. sırada yer almaktadır. Ayrıca over kanseri kanser sebepli ölümlerin nedeni olarak 8. sırada yer almaktadır. Kadınlardaki kanser olgularının %3,6' sını ve kanser sebepli ölümlerin %4,3' ünü over kanseri oluşturmaktadır. Over kanserli kadınların 5 yıllık sağkalımı %3,4 (22,6 /100000)' dür (5). 2016 yılında yaklaşık 22,280 kadına over kanseri teşhisi konulmuş ve 14,240' ı bu sebepten hayatını kaybetmiştir (27).

Leptin 1994 yılında keşfedilmiş ve anlamını Yunanca zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden almaktadır (38). Leptin ağırlıklı olarak adipositler tarafında üretilen 16kDa ağırlığında (39), 167 amino asit büyüklüğünde peptid yapıda bir hormondur (40). Ayrıca placenta, gastrik mukoza, kemik iliği, memeli epiteli, iskelet kası, hipofiz bezi, hipotalamus, kemik (41) testis ve overde (42) de az miktarda leptin sentezlenmektedir. Leptin fizyolojik aktivitesini sınıf 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olan leptin reseptörü aracılığı ile gerçekleştirmektedir (48). Başlıca sinyal yolları JAK/STAT, MAPK/ERK ve P13K/Akt' dir (71). Leptin reseptörünün ilk olarak beyinde eksprese olduğu belirlenmiş ve beyin üzerine negatif geribildirim etkisi ile gıda alımını ve enerji metabolizmasının kontrolünü düzenlemektedir (39). Fakat yapılan son çalışmalar, leptin reseptörünün yalnızca beyinde değil, plasenta, pankreas, hematopoetik hücreler, akciğer, karaciğer ve gastrik mukoza hücreleri (50-55) ve adipoz doku (56) gibi birçok başka dokularda da eksprese olduğunu göstermiştir. Leptinin, metabolik enerji regülasyonu sağlamanın dışında, gastrointestinal sistem fonksiyonları, sempatik sinir aktivasyonu, cinsel gelişim ve üreme, hematopoez, immün sistemin düzenlenmesi, iskelet sistemi gelişimi, kardiovasküler sistem

gibi birçok sistemin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili rol oynadığı gösterilmiştir (39, 70).

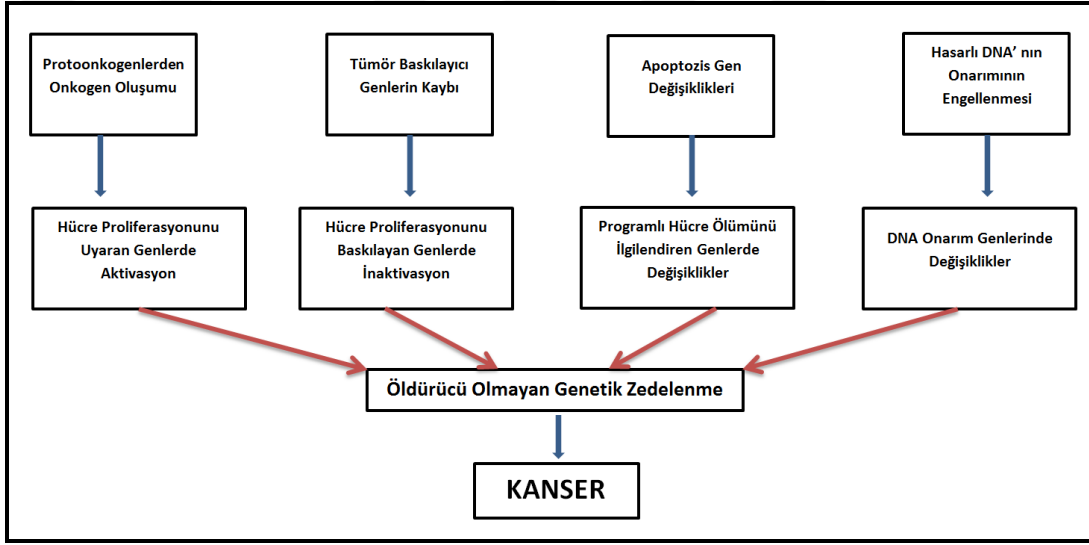
Leptin ve leptin reseptör genlerinde birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Ancak bu polimorfizmlerden birkaçı fonksiyonel olup kanser üzerine çalışmalarda tercih edilmiştir (75). Leptin G-2548A polimorfizmi, leptin geninin promotor bölgesinin 5' ucunda, 2548. nükleotidinde Guaninin-Adenine dönüşümüyle oluşan tek nükleotid değişimini ifade etmektedir. LeptinR-Q223R polimorfizmi ise leptin reseptör genin 6. ekzon 223. başlangıç kodonunda, 668. nükleotid olan Adenin-Guanine dönüşümü ile (CAG-CGG) ifade edilmektedir (76). Nükleotid dönüşümü sonucunda 223. kodon glutamin yerine arjinin aminoasidini kodlar ve bu değişim sonucunda amino asit yükü nötralden pozitifeye değişir. Bu değişim reseptörde işlevselliği ve sinyal kapasitesini etkilemektedir. Bu polimorfizm leptin reseptörünün ekstrasellüler domaini kodlayan bölgede lokalize olduğundan bu değişiklik tüm reseptör izoformlarını etkilemektedir (77) ve artmış leptin sirkülasyon düzeyi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (78). Leptin G-2548A polimorfizmi muhtemelen transkripsiyonel düzeyde leptin ekspresyonunu etkilemekte ve bu nedenle yağ dokusundan hormonun salgılanmasını etkilemektedir (79). Biriken kanıtlar leptinin over kanseri gelişimi üzerinede etkili olabileceğini gösterse de, moleküler mekanizması ve hücre döngüsü ile apoptoz regülasyonu üzerine etkisi hakkında bilgiler hala kısıtlıdır (80).

Bugüne kadar ülkemizde over kanseri tanısı konulmuş hastalarda, Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R genlerinin polimorfizmleri, serum leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz de çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak; over kanserli hastalarda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmlerinin sıklığını ve leptin ile çözülebilir leptin reseptörü serum düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak over kanseri ile olası ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Ayrıca yapmış olduğumuz çalışmada ek olarak hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve biyokimyasal parametreler de karşılaştırılarak grupların özellikleri tanımlanmış ve gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda elde edeceğimiz veriler doğrultusunda bu alandaki çalışmalarımızı genişleterek devam ettirmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Tanımı

Kanser ister kalıtsal ister çevresel etkenler ile meydana gelsin, hücrenin genetik materyalini ilgilendirmesi sebebiyle, genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Karsinogenezin temel mekanizmasında, hücredeki öldürücü olmayan genetik zedelenme bulunmaktadır. Bu zedelenmeler, hücre çoğalmasını indükleyen genlerde aktivasyon veya baskılayan genlerde inaktivasyon şeklinde olup, hücrenin programlı ölümünü ilgilendiren genler ve DNA tamir genlerinde değişiklikler sonucunda oluşmaktadır (1).



Şekil 2.1. Karsinogenezde Temel Mekanizmalar (1).

Popülasyonda meydana gelen büyüme ve yaşlanmadan dolayı, kanser oranının artması beklenmektedir. Sigara, yetersiz beslenme, fiziksel hareketsizlik ve üremedeki değişimler gibi kanser riskini arttırdığı bilinen yaşam tarzı ekonomik olarak daha az gelişmiş ülkelerde kanser yükünü ağırlaştırmaktadır. GLOBOCAN (Global Kanser Gözlemevi) tahminlerine dayanılarak, 2012' de dünya çapında 14,1 milyon yeni kanser olgusu, 8,2 milyon kanser sebebi ölüm meydana gelmiştir (2).

2.2. Over Kanseri

Jinekolojik kanserler meme kanserinden sonra kadınlardaki morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını teşkil etmektedir (3). Son yıllardaki gelişmelere rağmen over kanseri hala jinekolojik kanserlerden mortalitesi en yüksek kanser türüdür (4).

2.2.1. Epidemiyolojisi

Globocan' un 2012 verilerine göre kadınlar arasında sık görülen ilk on kanser türü incelendiğinde %25,1 ile meme kanseri en sık görülen kanser iken, over kanseri %3,6 ile (239,000 olgu ve 152,000 ölüm) 7. en yaygın görülen kanser türüdür. Jinekolojik kanser türlerinden ise görülme sıklığı açısından 2. sırada yer almaktadır. Ayrıca over kanseri kanser sebepli ölümlerin nedeni olarak 8. sırada yer almaktadır. Kadınlardaki kanser olgularının %3,6' sını ve kanser sebepli ölümlerin %4,3' ünü over kanseri oluşturmaktadır. Over kanserli kadınların 5 yıllık sağkalımı %3,4 (22,6 /100000)' dür. Kısacası ne kadınlarda görülen kanserlerden ne de jinekolojik kanserlerden sık görülen bir kanser türü olmamasına rağmen, over kanseri olan kişilerin sayısı ile bu sebeple ölen kişileri diğer kanserler ile kıyasladığımızda daha az kişi hayatta kalabilmektedir (5). Hastaların çoğunu ileri evrelerde tespit edildiğinden 5 yıllık sağkalımları düşük olmaktadır. Evre I over kanserinde kür %90 civarındayken, ileri evrelerde (III ve IV) 5 yıllık sağkalım %5-15 arasındadır. Over kanserinde diğer kanserlere göre prevalansın düşük olması taramanın sadece aile öyküsü olanlara yapılmasından kaynaklanmakta ve bu erken tanının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (1).

En yüksek insidans Asya ve Avrupa kıtasında, en düşük insidans Afrika ve Okyanusya kıtasında gözlenmektedir (6). 2013 yılı verilerine göre; over kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlar arasında görülen 6. yaygın kanser türüdür. 2011-2013 verilerine göre ABD' de her yıl ortalama olguların %53' ünün 65 yaş ve üstünde tanı aldığı belirtilmiştir. Yaşa standardize kanser oranları beyaz ırkta, siyah ırka göre daha yüksektir (7).

Türkiye' de 2013 yılında yaşa standardize edilmiş kanser hızı kadınlarda yüzbinde 186,5' dir. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri İstatistikleri raporuna göre, belirli yaş gruplarında görülen kanserlerin yüzde dağılımları incelendiğinde; over kanseri 15-24 yaş aralığındaki

kadınlarda 5. sırada (%6,1), 25-49 yaş aralığı kadınlarda (%3,9) 4. sırada, 50-69 yaş aralığı (%3,9) 6. sırada, 70 yaş üzeri (%2,8) 9. sırada gözlenmiştir (8).

2.2.2. Over Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Over karsinomlarının patogenezinin tam anlaşılmasına rağmen, over kanseri etiyojisini açıklamaya yönelik çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar;

1. Sürekli yumurtlama; her siklusta over epitelyumunda tekrar eden hasar ve travma ile birlikte, tamir aşamasında oluşan potansiyel genetik mutasyon ve over neoplazmi meydana gelmektedir.
2. Hipofiz gonadotropin hipotezi; bu hipoteze göre yüksek düzey gonadotropin östrojenin salınımını arttırmaktadır. Böylece over epitel hücreleri inklüzyon kistleri ve malign değişimlere uğrayabilmektedir.
3. Androjen/progesteron hipotezi; androjen over kanseri oluşumunu stimüle ederken, progesteron koruyucu etki göstermektedir.
4. İnflamasyon hipotezi; endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalıkları, perineal talk kullanımı gibi iltihap oluşumuna katkıda bulunan faktörler over kanseri oluşumunu uyarmaktadır.
5. Over stromal hipotezi; ovulasyon sonrası granuloza ve teka hücrelerinin apoptozunda bozukluklar meydana gelebilir. Bu hücreler steroid hormonlar üretmeye devam etmekte ve böylece kanser oluşumunu uyarmaktadır (9).

Over kanseri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar; genetik, hormonal, çevresel ve diğer faktörler olarak sınıflandırılabilir. Faktörlerin çoğu risk oluştururken, bazılarının önleyici etkisinde söz konusudur (1).

Genetik Faktörler

Over kanserlerinin çoğunluğu sporadik olarak görülür ancak yaklaşık % 10' u herediter faktörler ile ilişkilidir (10). Over kanseri için aile hikayesi kuvvetli bir risk

faktörüdür. Genel popülasyonda yaşam boyunca over kanserine yakalanma riski %1,6 iken, birinci derece akrabalarından birinde over kanseri olanlarda risk %5, birinci derece akrabalarından ikisinde over kanseri olanlarda risk %7' dir (11).

Ailesel over kanserine sahip hastalar 3 ana grup altında toplanmaktadır;

1-Spesifik bölge over kanseri, 2- Meme ve over kanser sendromu, 3-Ailesel nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCC; Lynch II) sendromu.

İlk iki grup BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerinde germ mutasyonu ile ilişkiliyken, HNPCC sendromu DNA hata tamir genlerinde özellikle hMLH1 ve hMLS2' de meydana gelen germ mutasyonları ile ilişkilidir. Günümüzde epitelyal over kanserlerinin en az %10 ailesel geçişli olup, bunlarında yaklaşık %90' ı BRCA genlerinde oluşan mutasyonlar ile geri kalan %10' unun da HNPCC sendromundan kaynaklandığı kabul edilmektedir (11, 12). Bununla birlikte, Lynch sendromunda yanlış eşleşme tamir genleri (MMR), Li-Fraumeni sendromunda TP53 (tümör baskılayıcı gen) ve çift iplik kırıkları tamir sistemindeki (CHEK2, RAD51, BRIP1 ve PALB2) diğer birçok tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerde ailesel over kanseri ile ilişkilidir (13).

Beyaz kadınlar, over kanseri için diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek riske sahip olduğu gözlenmiştir. Siyah ve hispanik kadınlarla karşılaştırıldığında risk %30-40' a çıkmaktadır (14).

Hormonal Faktörler

Her bir gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir (15). 30 yaş sonrası gebe kalan kadınlarda veya nulliparitede over kanseri riski artmaktadır. İlk doğumun geç yaşta olmasının da over kanseri riskini attırdığı tespit edilmiştir (16). İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçların over kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir (14). Laktasyon, gebelik ve oral kontraseptiflerin over kanseri riskini azalttığı ve erken menarş ve geç menapozda çok sayıda ovülasyon olmasının over yüzeyinde aşırı zedelenme ve tamire neden olduğu, uygun olmayan ve defektif onarımın ise kansere yol açtığı ileri sürülmüştür (15). Ayrıca bazı epidemiyolojik çalışmalar obeziteninde over kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (17).

Çevresel Faktörler

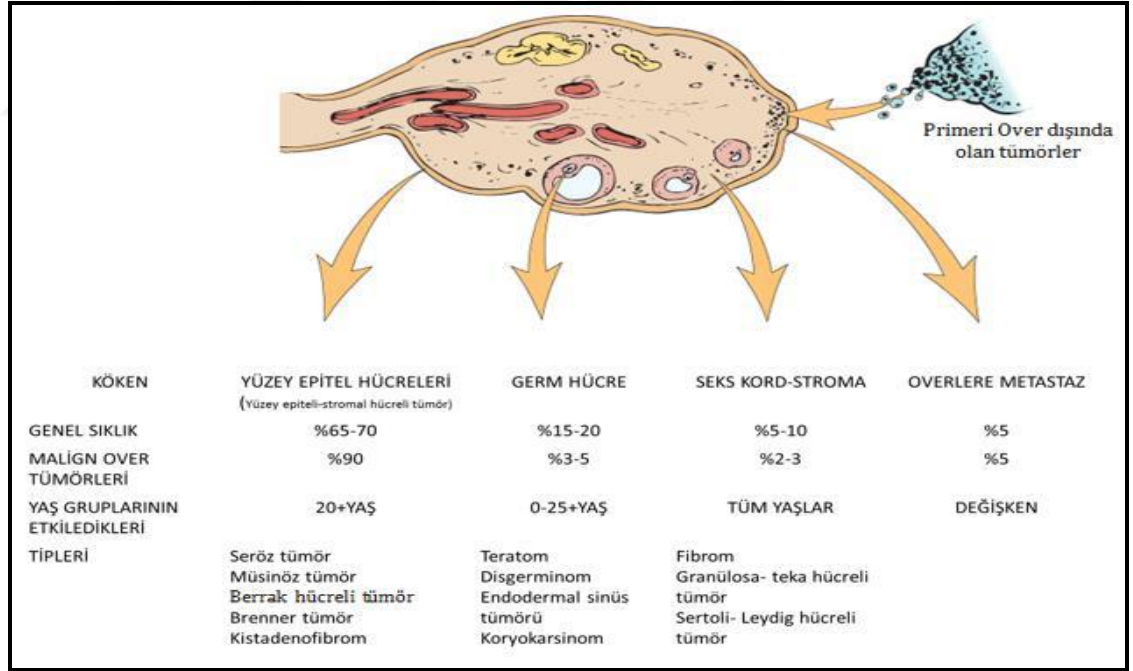
Asbestos ve talk maruziyeti over kanseri riskini arttırmaktadır (18). Tüp ligasyonu ve histerektomi over kanseri gelişimi riskini azaltmaktadır (14). Riskin azalması muhtemelen vajinal yolla gelen karsinojenlerin overlere ulaşmasını önleyerek veya hormonal etkileri önleyerek olduğu düşünülmektedir (15). Over kanserinin coğrafi dağılımında farklılıklar görüldüğünde sebebinin diyet farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hayvansal yağlar, proteinler, tam süt ve yüksek kalorili diyet over kanseri insidansını arttırmaktadır. Yeşil sebzeler, karbonhidrattan zengin diyet, havuç, A ve C vitamini tüketimi ise insidansı azaltmaktadır (1).

Diğer

Kabakulak, rubelle ve influenza üzerine yapılan çalışmalar henüz netleşmemiş olmasına rağmen, kabakulak geçirenlerde epitelyal over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Over kanseri her yaşta görülmekle birlikte, ileri yaşlar over kanseri için önemli risk faktörü olarak görülmektedir (1).

2.2.3. Over Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması

2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması ve tümör morfolojisine göre, over tümörleri 3 kategoriye ayrılmıştır: Epitelyal (%60), Germ Hücreli (%30) ve Seks-Kord Stromal tümörler (%8) (19, 20). Ancak maling over tümörlerinin büyük çoğunluğu (%80-85) Epitelyal tümörler olarak sınıflandırılmıştır (20, 21). Maling Germ Hücreli ve Sex-Kord Stromal tümörler maling over tümörlerinin yaklaşık %10' unu oluşturmaktadır. Over tümörlerinin yaklaşık 2/3' ü reproduktif (15-44) yaşlar sırasında ortaya çıkmakta olup, %5' inden azı çocuk yaşlarda meydana gelmektedir. Over tümörlerinin %75-80' i bening olup, 40 yaş altı kadın hastalarda görülmektedir. Buna karşın, over karsinomlarının %80-90' ı 40 yaş sonrasında görülmekte ve bu tümörlerin %40' ı 65 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır. Epitelyal over kanserlerinin yaşa spesifik insidansı 20' den 80 yaşa doğru artarken, sonrasında azalmaktadır (20).



Şekil 2.2. Over Tümörlerinin Histolojik Tipleri ve Görülme Sıklığı (22).

2.2.4. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması

Kanser evreleme ve sınıflandırması uygun tedavilerin tespit edilmesi, klinikler arası bilginin doğru ve eksiksiz aktarımının kolaylaştırması ve kötü huylu tümörlerin klinik tutumunun tahmin edilmesinde kullanılmaktadır (23). Kanser evrelemesi için uluslararası kabul gören Amerikan Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (UICC: International Union Against Cancer) tarafından geliştirilen TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evreleme sistemi ve (FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics) Uluslararası Jinekolog ve Obstetrik Federasyonu' nun 1 Ocak 2014' de yayınladığı revize over kanseri evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.2). T, Tümör boyutu ve bölgesel büyüme, N; lenf nodu metastazı derecesi, M; uzak metastaz varlığını ifade etmektedir. Klinik evreleme görüntülemenin incelenmesi, laboratuvar bulguları, fiziksel muayeneye bağlı olarak ve tedaviye başlamadan önce tespit edilir. Patolojik evreleme ise ameliyatta hastalığın yayılımının incelenmesi ve dokunun histolojik olarak incelenmesi ile belirlenir (23, 24).

Tablo 2.1. Over Kanseri için TNM ve FIGO Sınıflandırması (24, 25, 26)

Primer tümör (T)		
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör kanıtı yok
T1	I	Tümör overler ile sınırlı (biri ya da ikisi) T1-N0-M0
T1a	IA	Tek overde sınırlı tümör (kapsül intakt); over dış yüzeyinde tümör yok; assit veya yıkama sıvısında habis hücre yok T1a-N0-M0
T1b	IB	Her iki overde sınırlı tümör (kapsül intakt); over dış yüzeyinde tümör yok; assit veya yıkama sıvısında habis hücre yok T1b-N0-M0
T1c	IC	Tek veya iki overde sınırlı tümör aşağıdakilerden en az biri ile; 1C1: Cerrahi saçılma T1c1-N0-M0 1C2: Ameliyat öncesi kapsül yırtılmış veya over dış yüzeyde tümör mevcut T1c2-N0-M0 1C3: Assit veya yıkama sıvısında habis hücre T1c3 -N0-M0
T2	II	Pelvik yayılım gösteren tek veya her iki overde tümör T2-N0-M0
T2a	IIA	Uterus ve/veya tüplere yayılım gösteren tümör T2a-N0-M0
T2b	IIB	Diğer pelvik organlara yayılım gösteren tümör T2b-N0-M0
T2c	IIC*	Tümör evre IIA veya IIB (T2a veya T2b) ancak malign hücre içeren assit veya yıkama sıvısı veya dış yüzeyde tümör mevcut ya da kapsül yırtılmış
T3	III	Tek veya iki overde tümör, pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör mevcut veya lenf nodu metastazı var T1/T2-N1-M0
T3a	IIIA	IIIA1: Pozitif retroperitoneal lenf nodları sadece IIIA1(i) : metastaz ≤ 10 mm IIIA1(i) : metastaz >10 mm IIIA2: Abdominal peritoneal yüzeylerde mikroskobik yayılım mevcut; lenf nodu tutulumu yok. T3a2-N0/N1-M0
T3b	IIIB	Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm' den küçük makroskobik implantlar mevcut; lenf nodu tutulumu yok. T3b-N0/N1-M0
T3c	IIIC	Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm'den büyük makroskobik implantlar mevcut ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodları tutulmuş. T3c- N0/N1-M0
	IV	Uzak metastaz var (peritoneal metastaz hariç)
	IVA	Pozitif sitoloji ile plevral efüzyon
	IVB	Parenkimal metastaz ve ekstra-abdominal organlara metastaz M1
Bölgesel lenf nodları (N)		
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
NX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC	Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)		
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
M0		Uzak metastaz yok
M1	IV	Uzak metastaz var (peritoneal metastaz hariç)
*FIGO IIC evresi kaldırıldı.		
Not: Malign olmayan asitlerin varlığı sınıflandırılmaz; asitlerin varlığı malign hücreler mevcut olmadığı sürece sınıflandırmayı etkilemez.		
Karaciğer kapsül metastazı T3/Evre III, karaciğer parankim metastazı M1/ Evre IV, M1/ Evre IV için plevral efüzyon pozitif sitoloji olmalıdır.		

2.2.5. Tanı ve Teşhis Yöntemleri

Meme kanseri ve rahim ağzı öncül lezyonları ile karşılaştırıldığında over kanserinin yıllık insidansı düşük olsa da kadınlar için en tehlikeli ölümcül jinekolojik kanserdir. 2016 yılında yaklaşık 22,280 kadına over kanseri teşhisi konulmuş ve 14,240' ı bu sebepten hayatını kaybetmiştir (27). Over kanseri için diagnostik metodlardan pelvik muayenesi, tümör belirteci olan CA125, transvajinal ultrasonu (TVU) içeren potansiyel tarama testleri ile çoklubeleirteç panelleri ve proteomik paternlerin analizini içeren tarama testleri dikkate alınmaktadır. Ancak bu testlerin yalnız veya kombinasyonu şeklinde performansları over kanserinin erken teşhisinde yeterli değildir. Asemptomatik over kanserinin tespiti için, pelvik muayenesinin spesifitesi ve sensitivitesi tarama yöntemi olarak fiziksel muayenede zayıf ve tavsiye edilmeyen bir tarama yöntemidir.

CA125' in over kanseri için sensitivitesi ve spesifitesi sınırlıdır. Ancak over kanseri olan birçok kadında CA125 seviyesi artmaktadır. Bununla birlikte, kanserojen olmayan over hastalıkları, diğer kanserler ve kanserojen olmayan diğer etkilerde de CA125' in kandaki düzeyi artabilmektedir (28, 29). CA125 özellikle postmenapoz bayanlar da over kitlesinin diferansiyel tanısında ve histolojik olarak over karsinomu varlığı kanıtlanmış hastaların takibinde ve kemoterapiye cevabının gözlenmesinde oldukça kullanışlıdır. CA 125 dışında diğer tümör ilişkili belirteçler CA19-9, CA 15-3 ve TAG.72'dir (30). Serumda yüksek CA125 düzeyleri (>35U/ml) erken evre over kanserlerinin ortalama %50'sinde, ileri evre kanserlerin %90' ında saptanır. Müsinöz tümörler müsinöz olmayanlara göre daha az CA125 eksprese eder (31).

TVU küçük over kitlelerinin ve bazı kötü huylu adneksal kitlelerin benign kitlelerden ayırt edilmesinde işe yaramasına rağmen hala zayıf bir tarama yöntemi olarak görülmektedir. Yüksek riskli veya ortalama risk içeren over kanserlerinin tespitinde ultrason düşük performans göstermektedir (32).

Ayrıca over kanseri için geliştirilmekte olan kan testlerinde genlerin, proteinlerin veya çoklu belirteçlerin over kanseri olan ve olmayan kadınlarda ölçülerek karşılaştırılmasına dayanan çalışmalar da mevcuttur. Bu girişimler hala deneme aşamasında olup, muhtemel doğrulama çalışmalarını gerektiren umut vaat edici çalışmalardır (33, 34). Avustralya'da yeni bir kan testi olan OvPlex, 5 biyobelirteci içermektedir. Bunlar; CA125,

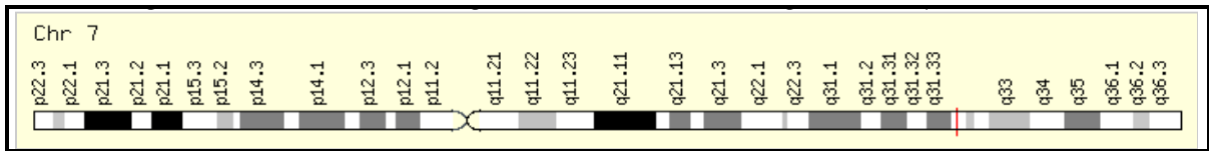
CRP (C- reaktif protein), SSA (serum amiloid A), İnterlökin 6 (IL-6) ve İnterlökin 8 (IL-8)' dir. Bu testin özellikle hastalığın erken evresinde ve over kanseri tespitinde %94 sensitivite ve %91 spesifite ile tek başına CA125' den daha yüksek performansa sahip olduğu iddia edilmektedir (35). Yine Moore ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, 67 over kanseri ve 166 iyi huylu over kitlesi olan hasta grubu üzerinde bazı belirteçler karşılaştırılmıştır. Tek başına HE4' ün %72,9 sensitivite ve %95 spesifite gösterdiği bulunmuştur. Özellikle birinci evre hastalarda en iyi belirteç olduğu ve CA125 ile kombinasyonlarında %95 spesifite ve %76,4 sensitivite gösterdiği belirlenmiştir (36).

2.3. Leptin

Yağ dokusu oldukça aktif metabolik ve endokrin bir organdır. Yağ dokusu yalnızca merkezi sinir sisteminden ve geleneksel hormon sistemlerinden gelen sinyallerin yanıtlanmasından sorumlu olmayıp, aynı zamanda endokrin fonksiyonları ile önemli faktörleri eksprese eder ve salgılar. Bu faktörlerden başlıcaları; leptin, diğer sitokinler, adipokinler, komplement komponentler, plazminojen aktivatör inhibitör 1, renin-anjiyotensin sistem aktivatör proteinleri ve resistindir. Yağ dokusu ayrıca sex steroidleri ve glukokortikoidlerin metabolizması içinde önemlidir (37).

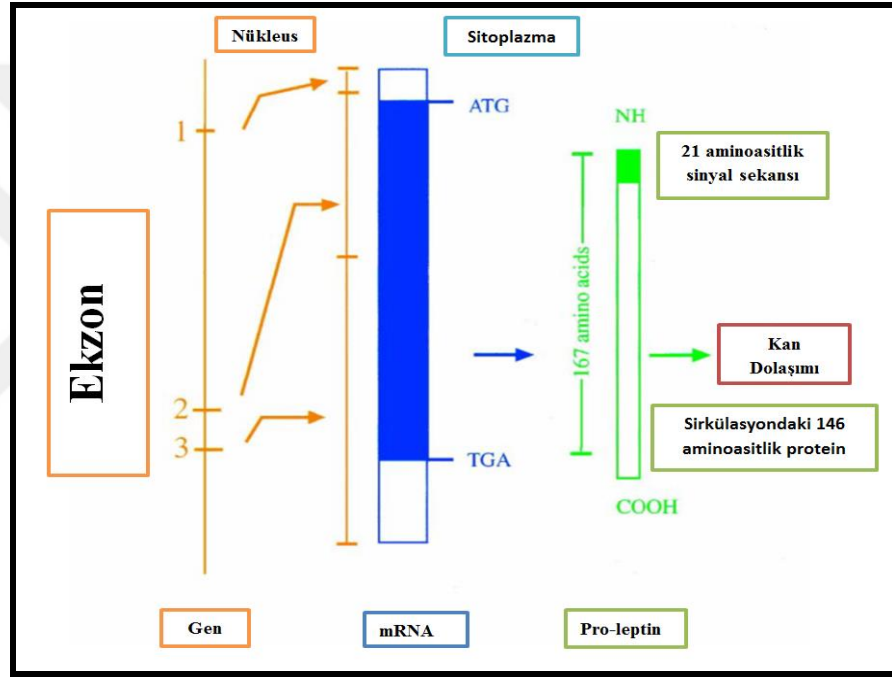
Leptin 1994 yılında keşfedilmiş ve anlamını Yunanca zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden almaktadır (38). Leptin ağırlıklı olarak adipositler tarafında üretilen 16kDa ağırlığında (39), 167 amino asit büyüklüğünde peptit yapıda bir hormondur (40). Ayrıca placenta, gastrik mukoza, kemik iliği, memeli epiteli, iskelet kası, hipofiz bezi, hipotalamus, kemik (41) testis ve overde (42) de az miktarda leptin sentezlenmektedir

Leptin geni, ratlarda obezite geninin (Ob) insanlardaki homoloğu olmakla birlikte, 7q31.3 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur (39) (Şekil 2.3).



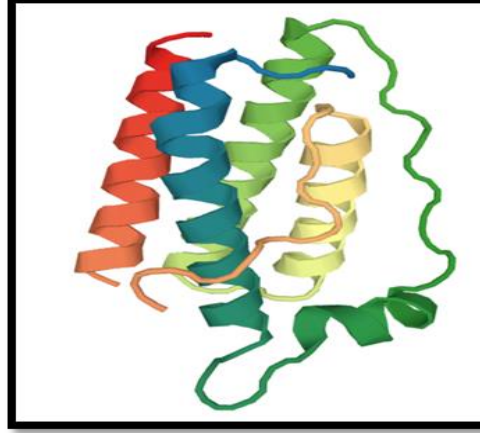
Şekil 2.3. Leptin Geninin Kromozomal Lokasyonu (43).

Leptin geni iki intron tarafından ayrılmış üç ekzondan oluşmakta ve 3,5 kb'lık bir mRNA kodlamaktadır (44). Ekzon 2 ve 3 leptini kodlayan baz dizisini içermektedir (45). N terminalinde 21 aminoasitlik sinyal peptidi içeren 167 aminoasitlik prohormonu sentezler. Sirkülasyonda sinyal peptidi ayrılarak, 146 aminoasitlik, 14-16 kDa ağırlığındaki molekülü oluşturur (44) (Şekil 2.4). İnsan leptin geni %84 fare leptini ile %83 rat leptini ile benzerlik göstermektedir (45).



Şekil 2. 4. Leptin Sentezi (44).

Leptinin kristal yapısı 4 antiparalel alfa-heliks yapı içermekte olup uzun zincirli, helikal yapılı sitokin ailesi üyelerine benzerlik göstermektedir (44) (Şekil 2.5).

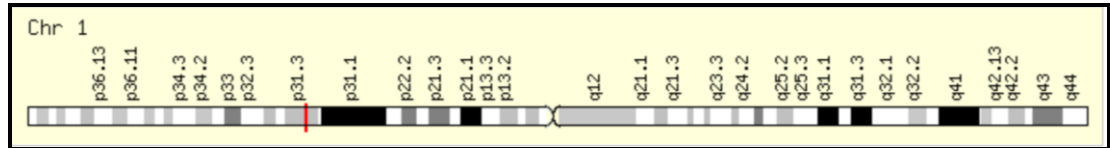


Şekil 2.5. Leptin Proteininin Üçboyutlu Yapısı (46)

Leptinin C-terminalinde Cys⁹⁶ ve Cys¹⁴⁶ arasında di-sülfid bağları oluşmaktadır. Bu bölge leptinin reseptöre bağlanması açısından büyük önem teşkil etmekte olup, sistein bölgelerinde oluşabilecek mutasyonlar biyolojik olarak proteinin inaktif olmasına neden olmaktadır (47).

2. 4. Leptin Reseptörü

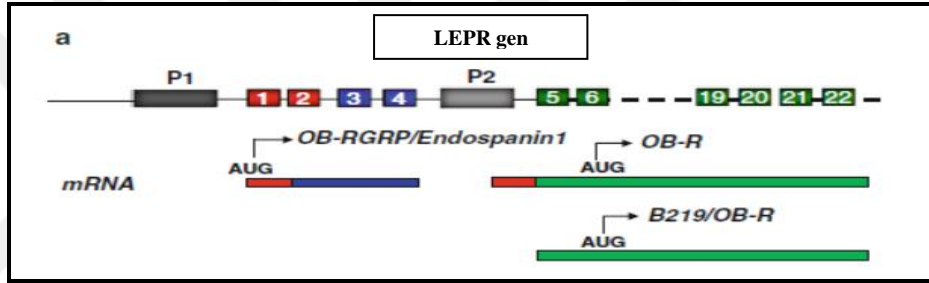
Leptin fizyolojik aktivitesini sınıf 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olan leptin reseptörü aracılığı ile gerçekleştirmektedir (48). İnsan leptin reseptör geni 1. kromozomun kısa kolunda (1p31) lokalize olmuştur (49) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Leptin Reseptör Geninin Kromozomal Lokasyonu (43)

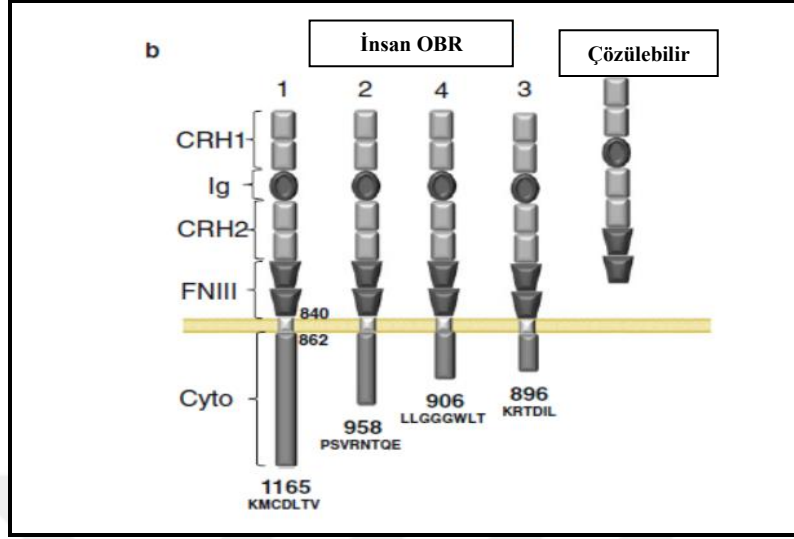
Leptin reseptörünün ilk olarak beyinde eksprese olduğu belirlenmiş ve beyin üzerine negatif geribildirim etkisi ile gıda alımını ve enerji metabolizmasının kontrolünü düzenlemektedir (39). Fakat yapılan son çalışmalar, leptin reseptörünün yalnızca beyinden değil, plasenta, pankreas, hematopoetik hücreler, akciğer, karaciğer, gastrik mukoza hücreleri (50-55) ve adipoz doku (56) gibi birçok başka dokularda da eksprese olduğunu göstermiştir.

Leptin reseptör (LEPR) geninin genomik organizasyonu sıradışı ve karmaşıktır. Proksimal promotor (P1) alternatif uçbirleştirme yoluyla 2 farklı transkript üretir. Bunlar, şimdi LEPR olarak anılan OB-R ve LEPROT (Leptin reseptör overlapping transkript)'dir. Bu overlapping gen yapısı insanlarda meydana gelmekte olup, rodentlerde gözlenmemiştir. LEPR transkriptleri LEPR protein izoformlarını kodlarken, LEPROT transkriptleri endospanin 1 olarak adlandırılan LEPR gen bağlantılı proteinleri kodlamaktadır. LEPR/B219 ikinci internal P2 promotor kullanılarak leptin reseptör geninden eksprese edilen üçüncü transkripttir. Bu transkript farklı kısa LEPR izoformlarını (B219) meydana getirmektedir ve bunlar yalnızca hematopoetik hücrelerde eksprese olmaktadır (57) (Şekil 2.7).



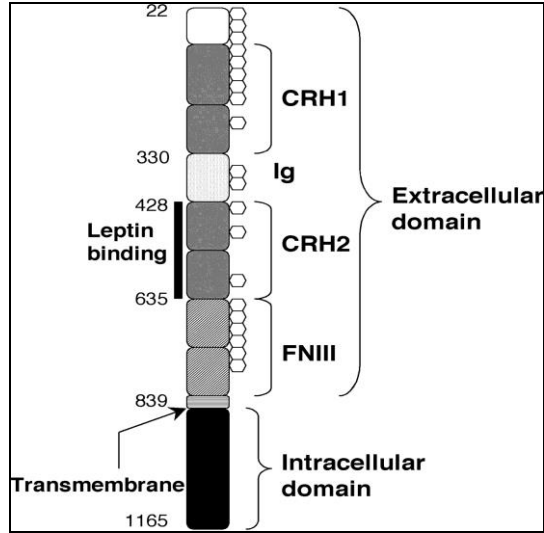
Şekil 2.7. İnsan Leptin Geni Organizasyonu (57).

İnsanda 5 farklı LEPR izoformu bulunmaktadır (Şekil 2.7). Tüm izoformlar benzer ekstrasellüler domainleri taşımaktadır. Ancak 5 izoformdan dördü farklı intrasellüler COOH- terminal domainlere sahiptir (42, 57). Beş izoformun dördü transmembran domaine sahipken, kısa izoform transmembran domain içermemekte ve proteolitik ayrılma ile transmembran domaininden kurtulmaktadır. Dört izoformun intrasellüler karboksil terminal domainleri farklı sekans ve uzunluğa sahiptir (57). Uzun formu 1165 aminoasit uzunluğunda olmakla birlikte, ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler domain içermektedir. Uzun form ağırlıklı olarak hipotalamusta eksprese edilirken, düşük miktarda periferik organlarda da eksprese olduğu gösterilmiştir (42). Beşinci kısa izoform ise ‘‘çözünür’’ veya ‘‘salgılanan’’ olarak adlandırılır. Leptin bu forma bağlanır ve kan dolaşımında sirkülasyonu gerçekleşir. Tüm izoformlar ligandın bağlanması için gerekli N terminal ekstrasellüler domain içermektedir (57).



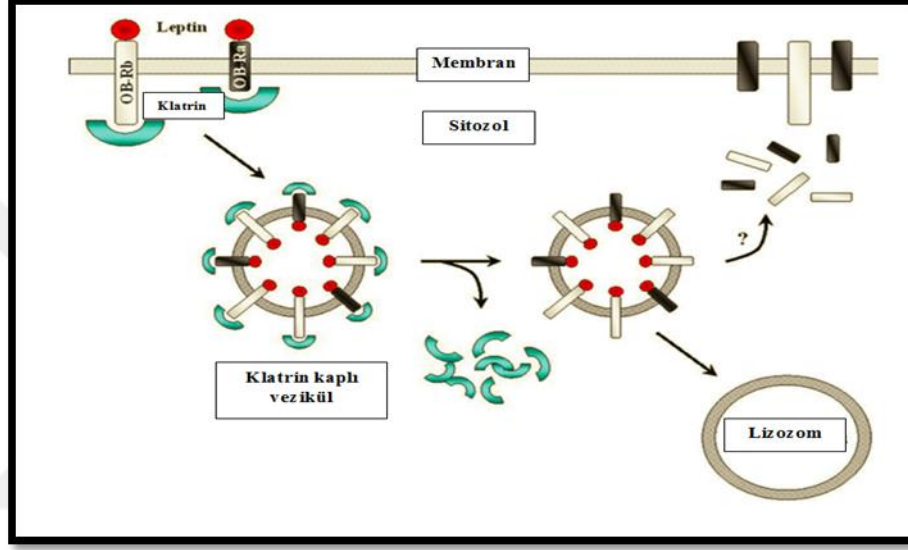
Şekil 2.8. İnsan Leptin Reseptörleri (57)

Reseptörün hücre dışı bölgesinde CRH1 ve CRH2 olmak üzere iki tane sitokin reseptör homologu alan bulunmaktadır. Bu alanlar arasında immüno globin (Ig) benzeri bölge ve bunu takip eden fibronektin tip 3 (F3) bölgeleri bulunmaktadır (58). CRH2 domaini yüksek duyarlılıkla leptinin bağlandığı bölgedir. CRH1 domaininin hala rolü tam olarak bilinmemekle birlikte Ig ve F3 domainleri reseptör aktivasyonu ile ilişkilidir (58,59) (Şekil 2.7).



Şekil 2.9. İnsan Leptin Reseptör Uzun formu (59)

Sitokin reseptör ailesi üyeleri klatrin bağlı veziküller aracılığıyla hücre içine alınmakta ve hücre içine alındıktan sonra ya lizozomlarda parçalanmakta ya da ligandından kurtularak tekrar hücre yüzeyine dönmektedir. Normal şartlar altında leptin reseptör izoformlarının totalinin yalnızca %5-25' inin hücre yüzeyinde bulunduğu, geri kalanının ise hücre içi havuzda bulunduğu tahmin edilmektedir (41) (Şekil 2.8).



Şekil 2. 10. Leptin Reseptör İnternalizasyonu (41)

2.5. Leptinin Biyolojik Aktivitesi

Leptin, gıda alımı ve enerji tüketimi üzerine etkisi ile vücut ağırlığının homeostazında önemli rol oynamaktadır (39). Kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formu bulunan leptinin aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (38). Bağlı formu taşıyıcı proteinlere bağlanmaktadır. Serbest ve bağlı formu arasındaki denge leptinin biyolojik olarak kullanılabilirliğini regüle etmektedir (60). Açlık durumunda leptin miktarı düşmektedir. Buna istinaden NPY (Nöropeptit Y) ve AgRP (Agouti ilişkili protein) düzeyi artmakta, POMC (pro-opiomelanokortin) ve CART (kokain-amfetaminle düzenlenen transkript) seviyesi düşmektedir. NPY ve AgRP beslenmeyi uyarırken, CART ve POMC ürünü olan α -MSH (α Melanosit stimüle edici hormon) beslenmeyi inhibe eder. Leptin miktarı arttığında hipotalamustaki reseptörleri aracılığı ile gıda alımının güçlü

uyarıcısı olan NPY'nin salınımını inhibe eder. Böylece iştah azalır, sempatik sinir sistemi aktive olur ve enerji harcanmasında artış meydana gelir. Leptin santral MSH seviyesini arttırarak başka bir yoldan iştahın azalmasına sebep olur (45, 61).

Leptin yağ asidi sentezinde görevli olan Asetil CoA karboksilaz enzimi üzerine inhibitör etki göstererek, yağ asidi sentezini azaltırken, diğer yandan yağ asidi oksidasyonunu artırır. Leptin birçok dokuda lipid birikimini tersine çevirerek, insülin direnci ve beta hücre fonksiyonlarını sonuçta da glikoz homeostazını düzenler (62).

Leptinin ekspresyonu ve salınımı vücut kitle indeksi ve adipoz büyüklüğü ile yakından ilişkilidir (63). Glukokortikoidler, insülin, prolaktin, TNF- α , interlökin 1 leptinin ekspresyonunu stimüle ederken, β -adrenerjik antagonistleri, tiroid hormonları, büyüme hormonları, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma, katekolaminler inhibitör etki göstermektedir (38, 63, 64). Östrojen, leptin ekspresyonunu arttırırken, androjen baskılamaktadır. Bu da erkek ve bayanlardaki serum leptin düzeyi farkını açıklamaktadır (64). Ayrıca, kadınlardaki yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı yağ oranının erkeklere göre daha fazla olması sebebi ile kadınlarda erkeklere göre serum leptin düzeyleri daha yüksektir (65). Adiposit boyutunda leptin sentezinde önemli bir faktördür. Aynı bireylerde, büyük adipositler küçük adipositlerden daha fazla leptin sentezlemektedir (66).

Leptin kemiricilerde nokturnal (gece sekresyon) ve diurnal (gündüz sekresyon) ritimlerle salgılanırken; insanlarda sirkadien (24 saatlik sekresyon) ritimde ve pulsatil (aralıklı sekresyon) olarak salgılanmaktadır. Leptinin puls sıklığı 32 dakikada bir ve puls süresi 33 dakikadır. Bu hormon gece özellikle saat 4.00' de pik yapmakta gündüz saatlerinde ise düşük seviyelerde seyretmektedir. Bu şekilde uyku boyunca, akşam yemeği ve kahvaltı arasında geçen uzun sürede açlık hissini bastırdığı ileri sürülmüştür (67). İnsanlarda leptinin yarılanma ömrü $24,9 \pm 4,4$ dakikadır. Obez ve normal kilolu bireylerde yarılanma süresi aynıdır (44).

Leptin genindeki mutasyonlar farelerde stop kodonu oluşmasına, proteinin sentezlenmemesine ve erken obezite oluşumuna sebep olmaktadır (45). Leptin geni ob/ob mutant olan farelerde infertilite ve üreme organlarında atrofi gözlenmiş ve bu farelere leptin uygulanması ile üreme organlarında büyüme ve fertilite fonksiyonlarında gelişmenin

sağlandığı gösterilmiştir (68). Birçok obez hastada adipoz doku ile korele halde leptin seviyesinin yüksek olmasına rağmen, leptin enjeksiyonu sonucu vücut kütlelerinde azalma ve gıda alımı üzerine leptinin etkisiz olduğu gözlenmiştir. Bu durum leptin direnci terimini ortaya çıkarmıştır (40). Leptin direncini açıklamak için birçok öneri ortaya atılmıştır. Leptinin kan-beyin bariyerinden transportunda, sinyal iletiminde ve leptinin hedefi olan nöronal devrelerde bozukluklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (69).

İnsanda leptin gen mutasyonları çok nadirdir. İlk defa 1997 yılında Pakistan’ da bir ailede leptin geninin 133. kodonunda bir guanin nükleotidinin delesyonu sonucu çerçeve kayması mutasyonu oluşmuş ve leptin proteini proteozomal yıkılmaya maruz kalmıştır (45).

Leptin ve leptin reseptörlerinin, insan ve hayvan hücre kültürlerinde anjiogenezin desteklemesiyle ve tümör proliferasyonunun artmasıyla yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Leptin ve leptin reseptörlerinin bu etkileri, embriyonik hücreler, adipositler, glia, endotelial hücreler, hematopoetik hücreler, benign ve malign epitelyal hücreler, böbrek, kolon, karaciğer ve pankreasta kanıtlanmıştır (39).

Deneysel çalışmalar leptinin iskelet kasında ve adipositlerde insülin sinyalini bozabileceği göstermiştir. Fare iskelet kası mikrotübüllerinde insülin reseptör substrat 1’ in (IRS-1) fosforilasyonunu inhibe ederek, insülin bağımlı glukoz alımını zayıflatmış bulunmuştur. Rat adipositlerinde ise insülin bağımlı glukoz alımının yanısıra lipojenezi inhibe ettiği ve lipoliz ve protein kinaz a aktivasyonunu uyardığı bulunmuştur (56).

Leptinin, metabolik enerji regülasyonu sağlamanın dışında, gastrointestinal sistem fonksiyonları, sempatik sinir aktivasyonu, cinsel gelişim ve üreme, hematopoez, anjiyogenez, immün sistemin düzenlenmesi, iskelet sistemi gelişimi, kardiovasküler sistem gibi birçok sistemin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili rol oynadığı gösterilmiştir (39, 70).

2. 6. Leptin Reseptör Sinyal Yolakları

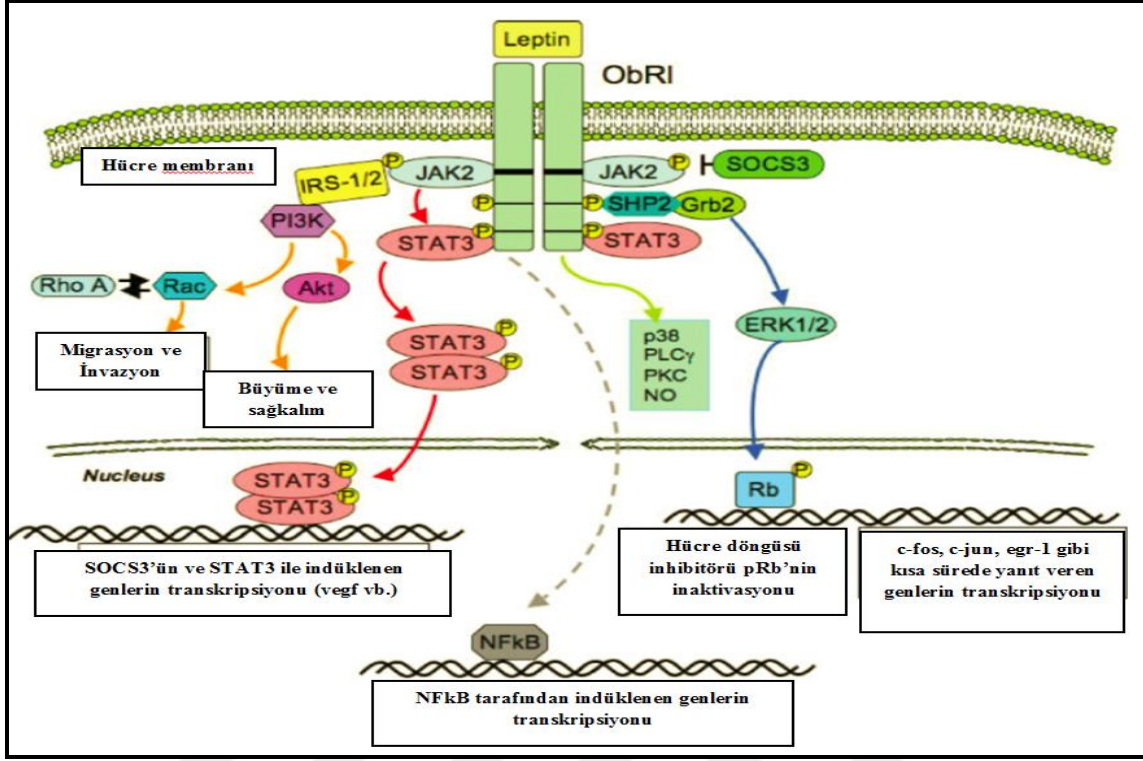
Leptin biyolojik aktivitesini sitokin ailesine ait olan leptin reseptörü aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Çözülebilir leptin reseptörü dışındaki reseptörlerin hepsi box-1 bölgesi içerirken, yalnızca uzun formu box-2 ve STAT bağlanma bölgesi içerir (41).

Başlıca sinyal yolları JAK/STAT (Janus Kinaz ve Sinyal İleticisi Transkripsiyon Aktivatörü) , MAPK/ERK (Mitojen ile Aktive olan Protein Kinaz/Ekstraselüler Sinyal ile Düzenlenen Kinaz) ve P13K/Akt (Fosfatidilinositol 3-kinaz/Protein Kinaz B)' dir (71).

Leptin reseptörüne bağlandığında reseptör yapısındaki konformasyonel değişim sonucu JAK2 proteininin hücre içi box1 bölgesine bağlanmasına, JAK2' nin aktive olmasına ve tirozin rezüdilerinin fosforilasyonuna neden olur. SHP2, Y985 fosfotirozin bölgesine bağlanarak fosforillenir. SHP2 fosforilasyonu sonucu GBR2 ile SHP2 bağlanır ve ERK1/2 yolağını aktiveleştirir. ERK1/2 yolağının artan aktivitesi sonucu hücre döngüsü inhibitörleri inaktive edilir. pRb ve kısa sürede yanıt veren genlerin hücre döngüsünde görevli (c-fos, c-jun, jun B, egr-1) genlerin transkripsiyonunu stimüle eder.

JAK/STAT sinyal yolu reseptördeki spesifik serin ve tirozin bölgelerinin fosforillenmesi ile aktive olmaktadır. Ligand bağlandığında reseptör yapısındaki konformasyonel değişim sonucu JAK2 proteini hücre içi box1 bölgesine, SHP2 Y985 fosfotirozin bölgesine bağlanarak STAT3 aktivasyonunu gerçekleştirmektedir (72). STAT3' ün reseptörün hücreiçi domainine (Y1138) bağlanması ile STAT3' ün tirozin fosforilasyonu gerçekleşir ve sırasıyla dimerizasyon, nükleer translokasyonu ile hedef genlerin göreve başlamasına sebep olur (SOCS3 ve vegf vb.) (42). STAT3 hipotalamusta NPY sentezinin kontrolünde önemli role sahiptir (73). Hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamasına rağmen, STAT sinyal yolağının tümör oluşumu ve over kanseri gelişimi üzerinde kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir (74). JAK2' nin P13K' üde aktiveleştirdiği bilinmektedir. IRS-1/2 fosforilasyonu yoluyla P13K aktive olur. Akabinde Rho ve Rac aracılığıyla artan hücre migrasyon, invazyonuna ve Akt yolağının stümilasyonu gerçekleşmektedir (42) (Şekil 2.9).

Leptin sinyalinin negatif regülatörleri SOCS3 (Sitokin sinyal süpresörleri) ve PTP1B (Protein-tirozin fosfataz 1B). Leptin uyarımlı STAT3 aktivasyonu sonucu SOCS3 ekspresyonu artar ve SOCS3 Y985' e bağlanarak sinyal yolunu bloke eder. SOCS3' ün fazla ekspresyonu leptin sinyalini azaltır. PTP1B mRNA ekspresyonu STAT3 sinyali tarafından upregüle edilir. PTP1B defekti leptinin etkisini arttırır. Leptin dirençli farelerde PTP1B ve SOCS3 mRNA ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (40).



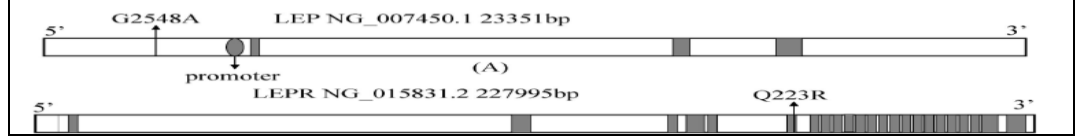
Şekil 2. 11. Leptin Reseptör Sinyal Yolakları.(42)

2. 7. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmleri

Leptin ve leptin reseptör genlerinde birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Bugüne kadar leptin gen bölgesi için 383 ve leptin reseptör gen bölgesi için 3117 SNPs tanımlanmıştır. Ancak bu polimorfizmlerden birkaçı fonksiyonel olup kanser üzerine çalışmalarda tercih edilmiştir (75).

Leptin G-2548A polimorfizmi, leptin geninin promotor bölgesinin 5' ucunda, 2548. nükleotidinde Guaninin-Adenine dönüşümüyle oluşan tek nükleotid değişimini ifade etmektedir. LeptinR-Q223R polimorfizmi ise leptin reseptör genin 6. ekzon 223. başlangıç kodonunda, 668. nükleotid olan Adenin-Guanine dönüşümü ile (CAG-CGG) ifade edilmektedir (76). Nükleotid dönüşümü sonucunda 223. kodon glutamin yerine arjinin aminoasidini kodlar ve bu değişim sonucunda amino asit yükü nötralden pozitive değişir. Bu değişim reseptörde işlevselliği ve sinyal kapasitesini etkilemektedir. Bu polimorfizm leptin reseptörünün ekstrasellüler domaini kodlayan bölgede lokalize olduğundan bu değişiklik tüm reseptör izoformlarını etkilemektedir (77) ve artmış leptin sirkülasyon

düzeyi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (78). Leptin G-2548A polimorfizmi muhtemelen transkripsiyonel düzeyde leptin ekspresyonunu etkilemekte ve bu nedenle yağ dokusundan hormonun salgılanmasını etkilemektedir (79).



Şekil 2.12. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Lokasyonu (75)

2. 8. Leptin ve Leptin Reseptörünün Over Kanseri ile İlişkisi

Over kanseri ve obezite arasındaki bağlantının açıklanması adına birçok hormonal mekanizma ortaya atılsa da, obezite ve over kanseri arasındaki risk ilişkisi için biyolojik açıklama açıkça anlaşılamamıştır. Adipoz doku tarafından üretilen leptinin, kanser gelişimi ve ilerlemesinde rolünü gösteren birçok çalışma mevcuttur (71).

Ptak ve arkadaşlarının OVCAR-3 over kanseri hücreler üzerine yaptığı invitro çalışmada, leptine maruz bırakılan hücreler incelenmiş ve leptinin over kanseri hücrelerinde büyümeyi desteklediğini, upregüle genler ve proteinlerin artan hücre proliferasyonundan sorumlu olduğu, bunun yanında apoptotik yollardaki proteinlerin ve downregüle olan apoptotik genlerin de hücre proliferasyonundan sorumlu olduğu belirtilmiştir. Obez kadınlardaki artan leptin düzeyinin ve over kanseri riskinin arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (80).

Uddin ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, epitelyal over kanserinde artan leptin reseptör ekspresyonunun düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Ayrıca ObR ekspresyonunun antiapoptotik protein Bcl-XL ve XIAP ile ilişkili olduğu ve epitelyal over kanseri (EOC) hücrelerinde yapılan invitro deneylerde leptinin P13K/AKT sinyal yolu ile proliferasyonu artırıp apoptozu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (81).

Östrojen, androjenlerden aromataz etkisi ile overlerde üretilir. Ancak menapozdan sonra over fonksiyonu duraksadığından östrojen diğer dokular tarafından üretilmeye devam eder (82). Leptin aromatazı aktive ederek yağ dokusunda androstenedionun östrojene

dönüşümü ile hiperestrojenemiye sebep olabilir (83). Östrojen, östrojen reseptör alfaya bağlanır ve hücre proliferasyonunu stimüle, apoptozu inhibe eder. Östrojen ayrıca VEGF' i uyararak anjiogenezde neden olur (82). Böylece leptinin dolaylı olarak da kanser gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir. Leptin sinyalini JAK/STAT, P13K/Akt ve ERK1/2 gibi birçok yolak ile gerçekleştirmektedir ve bu yollar kanserden korunma ve kontrolde potansiyel hedef olarak görülmektedir (81).

Postmenapoz kadınlarda artan vücut ağırlığı ile adipositlerden östrojen sentezi artmaktadır. Östrojenin, over yüzey epitel hücre kültürlerinde büyümeyi teşvik ettiği gösterilmiştir. Artan vücut ağırlığı ile hiperinsülinemi meydana gelmekte ve sirkülasyonda yüksek düzeyde serbest insülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF-1) ve androjenler bulunur. Bunların over kanserlerinde hücre çoğalmasını stimüle ettiği belirlenmiştir. Obezite, serum leptin seviyesinde artış ile birlikte, mitojen ve anjiyogenik etkisini over üzerinde göstermektedir (84).

Over kanseri hücre kültürlerinde leptin reseptörünün uzun ve kısa formunun BG-1, OVCAR-3 ve SKOV-3 over kanseri hücre kültürlerinde eksprese olduğu görülmüştür. Leptin ile tedavi sırasında yalnızca BG-1 hücrelerinin büyümesine leptinin destek olduğu ve bunu ERK1/2, MAPK yolları aracılığıyla gerçekleştirdiği gözlenmiştir (85).

Sirkülasyondaki leptin düzeyi vücut yağ içeriği ile ilişkilidir ve obezlerde normal kilolulara göre daha yüksek düzeylerde leptin bulunmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar leptinin büyüme, migrasyon, invazyon ve anjiogenezini stimüle ettiğini göstermiştir. Buda agresif kanser fenotipini desteklemektedir. Biriken kanıtlar leptinin over kanseri gelişimi üzerinde etkili olabileceğini gösterse de, moleküler mekanizması ve hücre döngüsü ile apoptoz regülasyonu üzerine etkisi hakkında bilgiler hala kısıtlıdır (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmaya dahil edilen örnekler, over kanseri hasta grubu (n=61) ve sağlıklı kontrol grubu (n=51) olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır. Çalışmada hasta grubu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' na başvuran hastalardan ameliyat sırasında frozen ile kesin tanısı konulmuş ve evrelemesi yapılmış 20 yaş üstü over kanserli hastalardan oluşmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubunu ise, popülasyondan rastgele seçilerek oluşturulmuş 51 sağlıklı kadından oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilmiş over kanseri hastaların ve kontrol grubunun klinik değerlendirmeleri ve örnek alımları, ilgili klinikler tarafından gerçekleştirilmiştir. Seçilen vakalardan 5 ml 'lik kan örnekleri EDTA' lı tüplere toplanmıştır. EDTA' lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden DNA izolasyon robotu (iPrep™ Purification Instrument, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc) ile DNA örnekleri elde edilmiştir. Örneklerden, Leptin G-2548A (rs7799039) ve LeptinR-Q223R (rs1137101) polimorfizmlerinin tayininde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve Agaroz Jel Elektroforezi yöntemleri kullanılmıştır. Steril düz tüplerden serum ayrılmış ve ayrılan serumlar analiz gününe kadar -20 °C' de saklanmıştır. Serum örneklerinden ELISA yöntemi ile leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri ölçülmüştür.

Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 37068608-6100-15-1025 sayılı ve 08.04.2015 tarihli etik kurul onayı alınmış olan vakalardan ekstrakte edilen DNA materyalleri ve serumlar kullanılarak çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın deney aşamasının tamamı Yeditepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Moleküler Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep™ Purification Instrument, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc), Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc), PZR Cihazı (2720 Thermal Cycler, Applied Biosystems), Yatay Jel Elektrofrez Tankı ve Elektrofrez Güç Kaynağı (CS-300V, Cleaver Scientific), Mikrodalga Fırın (MD574, Arçelik), Mikroplate Okuma Cihazı (WHY M201, Poweam Medical Co.), Mikroplate Yıkama Cihazı (WHYM200, Poweam Medical Co.), Santrifüj (Centrifuge 22R, Beckman Coulter), Vortex (V-1 plus Biosan), +4 Buzdolabı (Haier), -20 Soğutucu (Haier), Ultra Saf Su Cihazı (Pure lab Option Q, Elga), Pipet Takımı (Thermo Fisher Scientific Inc), Mini Santrifüj (Wealtec e-centrifuge), Hassas Terazı (Shimadzu, AUX220 Analytical Balance), Etüv (IKA KS 4000i Control, Incubating Shaker), Otoklav (HIRAYAMA, HICLAVE Autoclave HV85).

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etidyum Bromür Solüsyonu 10 ml (10 mg/ml, Invitrogen), Agaroz (Prona Basica LE Agarose), 50X Tris- Asetat-EDTA Buffer (Lonza AccuGENE 50X TAE Buffer), Primer Dizileri (Integrated DNA Technologies), 50 bp DNA Ladder (New England Biolabs), Yükleme Tamponu (Thermo Scientific, DNA Gel Loading Dye (6X), dNTP Set (GeneON, set of 4 dNTP' s 4x0,2 ml 100 mM each), Taq DNA Polimeraz (GeneON, Maximo Taq DNA Polymerase, 500 units), MspI (HpaII) Enzimi (Thermo Scientific), Hin6I (HinP1I) Enzimi (Thermo Scientific)

3.3. Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Kandan Genomik DNA Elde Edilme Protokolü

Hasta ve kontrol gruplarından 5 ml' lik EDTA' lı tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri DNA izolasyonu yapılanaya kadar +4C⁰ buzdolabında muhafaza edilmiştir. Örneklerin DNA izolasyonu, DNA izolasyon robotu (iPrep™ Purification Instrument, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc) ile iPrep kandan genomik DNA izolasyon kiti (*iPrep™ PureLink™ gDNA Blood Kit*) kullanılarak yapılmıştır.

Bu sistem her bir örnek için 350µl periferik kan kullanılarak bir çalışmada 13 örnekten DNA izolasyonu yapma kapasitesine sahiptir. Kitin içerisindeki prosedür Invitrogen iPrep İzolasyon Cihazına uygun olarak uygulanmıştır. iPrep™ İzolasyon Cihazı ChargeSwitch® Teknolojisine (CST®) göre çalışmaktadır. Bu sistem, ortamdaki tamponun pH' ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı bir teknolojidir. Manyetik boncukların en etkin ve verimli şekilde DNA' ya bağlanmaları için kartuşlar bir süre çalkalanır. Çalışmaya dahil olan bireylerden EDTA' lı tüplere toplanan periferik kandan 350 µl çekilerek 1.5 ml' lik eppendorflara aktarılır ve iPrep izolasyon kartuşunun örnek bölümüne yerleştirilir. Sulandırılmış DNA'nın konması için yine 1.5 ml'lik eppendorf elution bölümüne yerleştirilir. İzolasyon sırasında pipetlemeyi yapmak için gerekli pipet uçları da özel bölmesine yerleştirilir. Düşük pH durumunda CST boncukları negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanan bir pozitif yüke sahiptir. Bu nedenle protein ve diğer kontaminantlar bağlanamaz ve sıvı yıkama tamponu ile yıkanır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH' ı düşük tuzlu yıkama tamponu (elution) kullanarak pH 8,5' e yükseltilerek nötralize edilir. İzole edilmiş nükleik asit hemen yıkama tamponuna geçer ve uygulamalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. Bu kapalı sistem içerisinde DNA izolasyon işlemi 45 dakika içerisinde gerçekleşmiş ve bu işlem sonunda yaklaşık 150 µl DNA elde edilmiştir. En son saflaştırılarak sulandırılmış DNA örnekleri eppendorf tüplere alınmış, +4C⁰ buzdolabında muhafaza edilmiştir (86).

3.3.2. Elde Edilen DNA' nın Konsantrasyon ve Kalitesinin Belirlenmesi

Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonlarının ve kalitelerinin belirlenmesi için, Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc) cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz, sulandırmaya gerek kalmadan yüksek konsantrasyonların ölçümünü (2 ng/µL – 15000 ng/µL dsDNA) sadece örneği pipetleyerek, 5 saniyeden az bir süre içerisinde vermektedir.

50 µg/ml çift iplikçikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda 1 optik dansite (OD) verdiği kabul edilmektedir. 260 nm' deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır (87).

DNA Konsantrasyonu: $OD_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times \text{Sulandırma oranı}$

DNA örneklerinin saflığı OD_{260}/OD_{280} oranı kullanılarak belirlenmiştir. Yeterince iyi saflıkta olduğu kabul edilen DNA' nın OD_{260}/OD_{280} değeri yaklaşık 1,7-1,9 arasındadır. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,7' den küçük olacaktır. OD_{260}/OD_{280} oranı 2' den büyük ise ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc) cihazında;

1. Patentli örnek tutma sistemi kullanan Thermo Scientific NanoDrop 2000 cihazında, kol açık konumdayken 1 μ l DNA örneği pedal üzerine konulmuştur.
2. Örnek pedal üzerine bırakıldıktan sonra kol kapatılmıştır.
3. Kol kapandıktan sonra optimum ışık yolu (0.05 mm–1 mm) oluşturmak üzere pedal otomatik olarak hareket etmektedir.
4. DNA, RNA (A260) ve Protein (A280) konsantrasyon ve saflık ölçümleri ($260/280$ oranı ile $260/230$ oranı) otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanmıştır.
5. Ölçüm tamamlandığında, bir sonraki ölçüme geçmeden önce yüzeyler kuru bir laboratuvar mendili ile temizlenip diğer örneklerin ölçümü sırayla yapılmıştır.

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonunda Yöntemi ile Gen Bölgelerinin çoğaltılması

3.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PZR' ın Hazırlanışı

dNTP' ler (100 μ mol/ ml) (GeneON)

100 mM' lık dNTP' lerden (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) 10' ar μ l alınıp (toplam 40 μ l) 1 ml' lik tüpe konuldu ve üzerine 960 μ l distile su eklenerek (d_2H_2O) 1000 μ l 1mM' lık stok karışım hazırlandı ve -20 °C' de derin dondurucuda saklandı. PZR reaksiyonunda bu stoktan alınan dNTP karışımı kullanıldı.

Primer Dizileri (İntegrated DNA Technologies)

Primerler kullanılmadan önce 100 pmol/ μ l' lik stoklar hazırlandı. PZR' da kullanılmadan önce 10 pmol/ μ l olacak şekilde sulandırıldı ve -20 °C' de derin dondurucuda saklandı.

3.4.2. PZR Yöntemi İle Gen Bölgelerinin Çoğaltılması

3.4.2.1. Leptin G-2548A Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri

Leptin G-2548A gen bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıdaki şekildedir.

- İleri primer: 5' - TTT CCT GTA ATT TTC CCG TGA - 3'
- Geri primer: 5' - AAA GCA AAG ACA GGC ATA AAA - 3'

3.4.2.2. LeptinR-Q223R Gen Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Primer Dizileri

LeptinR-Q223R gen bölgesinin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıdaki şekildedir.

- İleri primer: 5' - ACC CTT TAA GCT GGG TGT CCC AAA TAG - 3'
- Geri primer: 5' - AGC TAG CAA ATA TTT TTG TAA GCA ATT - 3'

3.4.2.3. Leptin G-2548A Gen Polimorfizminin Tespiti

Genomik DNA örneklerinde Leptin G-2548A gen lokusuna ait alleller polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmıştır. Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler’ da gerçekleştirilmiştir. Leptin G-2548A gen bölgesi, optimize edilmiş PZR protokolü (Tablo 3-1) ve PZR şartları (Tablo 3-2) ile amplifiye edilmiştir.

Tablo 3.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi PZR Protokolü

Malzemeler	Konsantrasyon	Örnek Başına Kullanılan Hacim
PCR Tamponu	10X	1,5 µl
dNTP	1 mM (her bir nükleotidden)	5 µl
Primer karışımı	10 pmol	1 µl
MgCl ₂	100 mM	0,75 µl
Taq polimeraz	5U/µl	0,5 µl
PZR grade su		14,25 µl
DNA	100 ng	2 µl
TOPLAM		25 µl

Tablo 3.2. Leptin G-2548A gen polimorfizmi için PZR koşulları

Predenatürasyon 94 °C	3 dakika
Denatürasyon 94 °C	30 saniye
Bağlanma 60,5 °C	30 saniye
Uzama 72 °C	30 saniye
Tamamlanma 72 °C	5 dakika

} 33 döngü

3.4.2.4. LeptinR-Q223R Gen Polimorfizminin Tespiti

Genomik DNA örneklerinde LeptinR-Q223R gen lokusuna ait alleller polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmıştır. Amplifikasyon reaksiyonları Thermal Cycler' da gerçekleştirilmiştir. LeptinR-Q223R gen bölgesi, optimize edilmiş PZR protokolü (Tablo 3-3) ve PZR şartları (Tablo 3-4) ile amplifiye edilmiştir.

Tablo 3.3. LeptinR-Q223R Polimorfizmi PZR Protokolü

Malzemeler	Konsantrasyon	Örnek Başına Kullanılan Hacim
PCR Tamponu	10X	1,5 µl
dNTP	1 mM (her bir nükleotidden)	5 µl
Primer karışımı	10 pmol	1 µl
MgCl ₂	100 mM	1,5 µl
Taq polimeraz	5U/µl	0,3 µl
Distile su		15,2 µl
DNA	100 ng	0,8 µl
TOPLAM		25,3 µl

Tablo 3.4. LeptinR-Q223R gen polimorfizmi için PZR koşulları

PredeNatürasyon 94 °C	3 dakika	
Denatürasyon 94 °C	30 saniye	} 33 döngü
Bağlanma 63 °C	30 saniye	
Uzama 72 °C	30 saniye	
Tamamlanma 72°C	5 dakika	

3.4.3. PZR Ürününün Elektroferez Yöntemi ile Kontrolü

% 2' lik Agaroz Jel Hazırlanması

4 gr agaroz, 200 ml hacminde 1XTBE tamponu içinde süspansiyon edildi. Hazırlanan karışım mikrodalga fırında kaynatılıp soğutulduktan sonra uygun ısıya ulaşıncaya, agaroz jel içine 1 µl etidyum bromür eklendi.

%2' lik agaroz jel hazırlandıktan sonra, jel 1XTAE tamponu içeren tankın içine uygun şekilde konuldu. Agaroz jelin üzerine 2-3 ml geçecek şekilde 1XTAE tamponu eklendi. Hasta ve kontrole ait 6 µl pzs ürününe, 1 µl yükleme tamponu eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı ve örnekler sırası ile jeldeki kuyucuklara yüklendi. PZR ürünleri 50 bç' lık DNA marker ile yürütüldü.

PZR Ürünlerinin Kontrolü

Elektroferez sonrasında agaroz jel UV absorpsiyon cihazı kullanılarak hasta ve kontrol grubu açısından analiz edildi.

3.5. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Bölgesinin RFLP Yöntemi ile Polimorfizm Analizi

Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmlerinin belirlenmesi için sırasıyla HinP1I ve MspI restriksiyon enzimleri kullanılmıştır. Restriksiyon enzim kesimi reaksiyonunda kullanılan kimyasallar Tablo 3-6' da ve inkübasyon koşulları Tablo 3-5' de verilmiştir.

Tablo 3.5. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının Koşulları

Varyasyon	Kullanılan Restriksiyon Enzimi	Enzimin tanıdığı dizi ve kesim yeri	İnkübasyon süresi	İnkübasyon ısı
Leptin G-2548A	HinP1I	5'... G↓CGC ... 3' 3' ... CGC↑G ... 5'	2 saat	37 ° C
LeptinR-Q223R	MspI	5'... C↓CGG ... 3' 3' ... GGC↑C ... 5'	2 saat	37 ° C

Tablo 3.6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının İçeriği

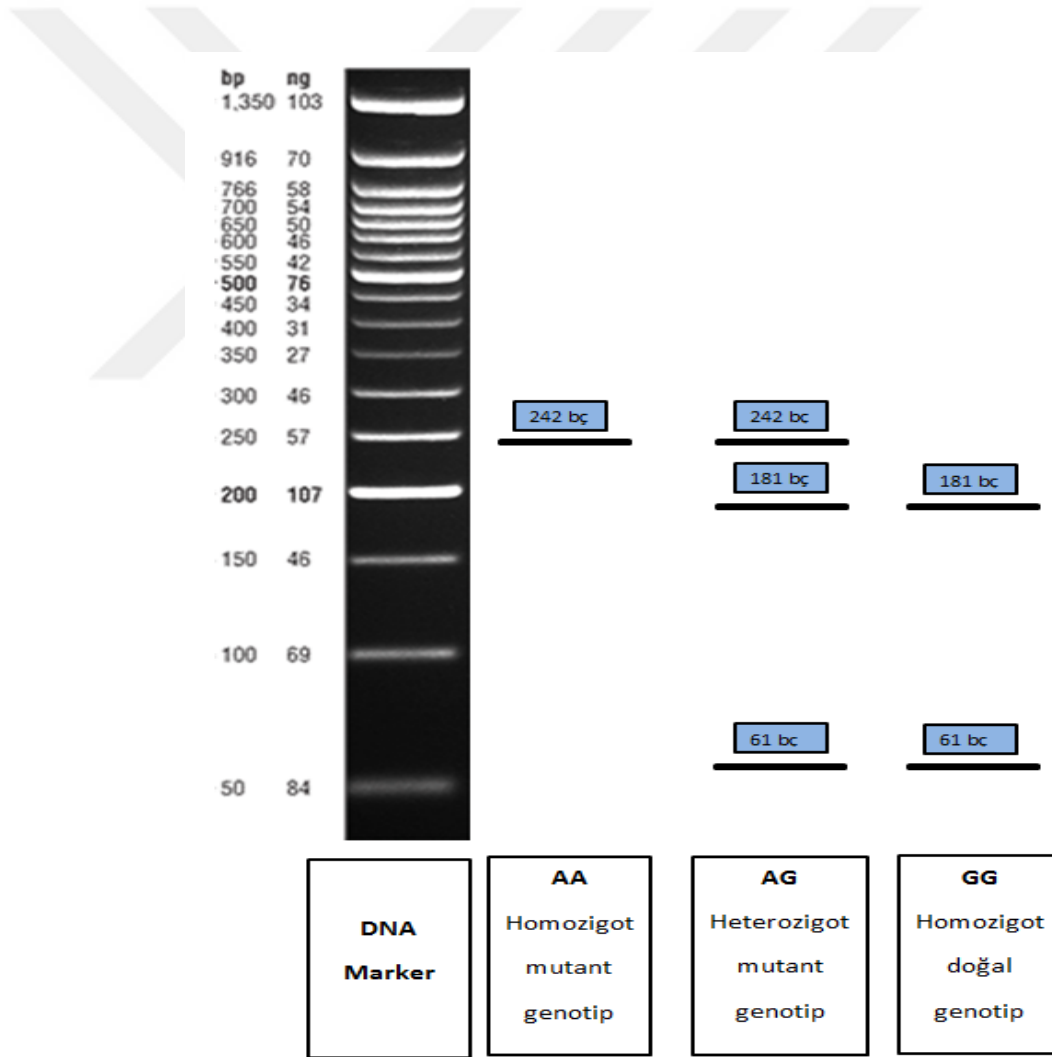
HinP1I enzimi için Kesim Protokolü	
Kimyasallar	Miktar
PZR Ürünü	5 µl
Distile Su	4,5 µl
10X Buffer (Buffer Tango)	0,5 µl
Enzim	0,25 µl
MspI enzimi için Kesim Protokolü	
Kimyasallar	Miktar
PZR Ürünü	5 µl
Distile Su	4,5 µl
10X Buffer (Buffer Tango)	0,5 µl
Enzim	0,25 µl

3.5.1. HinP1I ve MspI Enzimlerinin Kesim Ürünlerinin Kontrolü

HinP1I ve MspI enzimlerinin kesim ürünlerinin kontrolü için %2' lik agaroz jel hazırlanmıştır. Enzimler ile kesilen PZR ürünlerinden 6 µl ve yükleme tamponundan 1 µl alınarak karıştırılmıştır. %2' lik agaroz jeldeki kuyucuklara yükleme yapılmıştır. Kesim ürünleri 50 bç' lık DNA marker ile yürütülmüş ve yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV absorpsiyon cihazı kullanılarak hasta ve kontrol grubu açısından analiz edilmiştir.

3.5.2. HinP1I Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kesim işlemi yapılmadan önce elde edilen PZR ürünlerinin bant büyüklükleri (Leptin G-2548A ► 242 bç) belirlenmiştir. HinP1I ile kesim sonrasında; 242 bç, 181 bç, 61 bç büyüklüğünde bantlar görülmüştür. Kesim sonucundan 242 bç' lık bantlar görüldüğünde AA (homozigot mutant), 242 bç, 181 bç ve 61 bç' lık bantlar görüldüğünde GA (heterozigot mutant), 181bç ve 61 bç' lık bant görüldüğünden GG (homozigot doğal) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3-1).

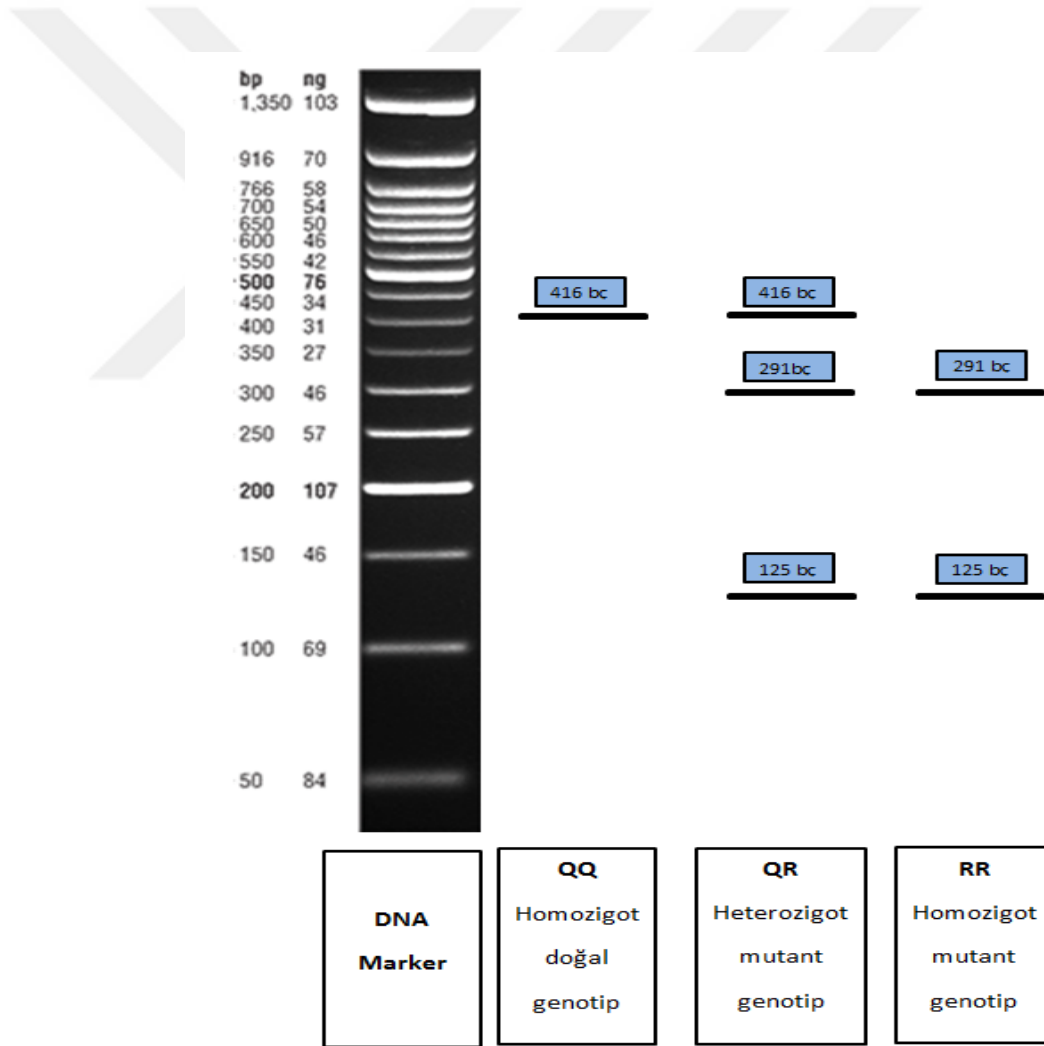


Şekil 3.1. HinP1I Enzimi Kesim Sonrası Oluşabilecek Referans Bantlar

3.5.3. MspI Enzimi Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kesim işlemi yapılmadan önce elde edilen PZR ürünlerinin bant büyüklükleri (LeptinR-Q223R ► 416 bç) belirlenmiştir. MspI ile kesim sonrasında; 416 bç, 291 bç, 125 bç büyüklüğünde bantlar görülmüştür. Kesim sonucundan 416 bç' lık bantlar görüldüğünde

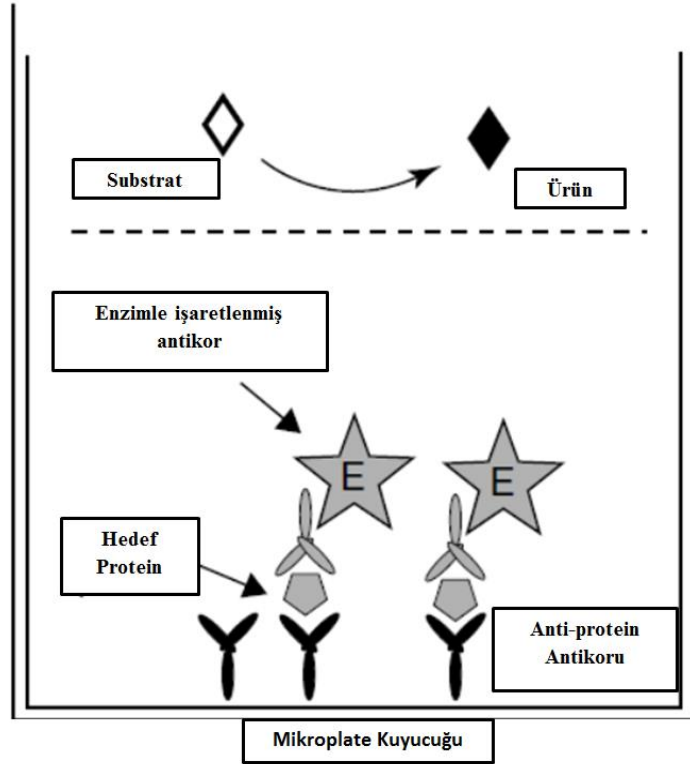
QQ (homozigot doğal), 416 bç, 291 bç ve 125 bç' lık bantlar görüldüğünde QR (heterozigot mutant), 291 bç ve 125 bç' lık bant görüldüğünden RR (homozigot mutant) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3-2).



Şekil 3.2. MspI Enzimi Kesim Sonrası Oluşabilecek Referans Bantlar

3.6. Serum Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Immunoassay yöntemler selektif bir antikor ile antijen veya analitin reaksiyonu sonucunda ölçülebilir bir ürün vermesi temeline dayanan duyarlı bir laboratuvar yöntemidir. Bu yöntemde radyoaktif enzim, floresan, lüminesans ve fosforlama gibi birçok işaretleme tipi kullanılmaktadır. Klinik ve çevresel analizler için en sık kalorimetrik substratlar ve enzimlerin kullanıldığı işaretlemedir. Sandviç ELISA proteinlerin tespiti için kullanılan en yaygın immunoassay tipidir (88). Katı faz (Mikroplate kuyucuğunun tabanı) hedef proteine spesifik anti-protein antikoruna ile kaplanır. Hedef proteini içeren örnek ve enzimle işaretlenmiş antikor kuyucuğa eklenir. Anti- protein antikoruna ve işaretlenmiş antikor hedef proteine farklı tanıma bölgelerinden bağlanır ve sandwich modeli oluşur. Devam eden yıkama basamağında sonra, substrat eklenir ve renkli ürün oluşur. Renkli ürünün miktarına göre hedef proteinin miktarı belirlenir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Sandviç İmmunoassay (81)

3.6.1. Serum Leptin Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum örneklerinde leptin düzeyi tayini Sandviç ELISA yöntemi ile BOSTER marka Human Leptin PicoKine™ ELISA (EK0437, Boster/USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Leptin miktarı fotometrik okuyucu sayesinde saptanan renk değişikliğinin standart eğriye olan oranından yararlanılarak bulunmuştur.

1. Çalışma öncesi -20°C derin dondurucuda muhafaza edilen serum örnekleri ile kullanılacak kit çıkarılarak oda ısısına gelmesi beklenilmiştir.
2. 10 ng/ml' lik liyofilize standart, 1000 µl örnek seyreltme tamponu ile çözdürülmüş ve bu standarttan sırası ile, 4000 pg/ml, 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml' lik standartlar hazırlanmıştır.
3. Hazırlanan serum örnekleri, kit kontrol ve standartlarından 0,1 ml mikroplate kuyucuklarına aktarılmıştır.
4. Mikroplate üstü kapatılarak 37°C' de 90 dakika etüvde bekletilmiştir.
5. 90 dakikalık inkübasyon sonrasında mikroplate etüvden alınmış, tam olarak kurutmadan fazlalığı boşaltılmıştır.
6. Her kuyucuğa 0,1 ml Biotinylated anti-human Leptin antibody working solution eklenerek, üstü kapatılarak 37°C' de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
7. Inkübasyon sonrası otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 3 kere yıkama yapılmıştır.
8. Yıkama sonrasında her kuyucuğa 0,1 ml ABC working solution konulmuş ve üstü kapatılarak 37°C' de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
9. Inkübasyon sonrası otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 5 kere yıkama yapılmıştır.
10. Yıkama sonrasında her kuyucuğa 90 µl TMB color developing agent konulmuş ve üstü kapatılarak 37°C' de 15-20 dakika karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır.
11. Inkübasyon sonrası her kuyucuğa 0,1 ml TMB stop solution eklenip 30 dakikayı geçmeden 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucuda ölçümü yapılmıştır.
12. Her örneğin leptin düzeyi pg/ml cinsinden hesaplanmıştır. Kitin duyarlılığı <10 pg/ml' dir.

3.6.2. Çözülebilir Serum Leptin Reseptör Düzeyinin ELISA Yöntemi ile Ölçülmesi

Serum örneklerinde çözülebilir leptin reseptör düzeyi tayini Sandviç ELISA yöntemi ile BOSTER marka Human Leptin receptor PicoKine™ ELISA (EK0439, Boster/USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Leptin reseptör miktarı fotometrik okuyucu sayesinde saptanan renk değişikliğinin standart eğriye olan oranından yararlanılarak bulunmuştur.

1. Çalışma öncesi -20°C derin dondurucuda muhafaza edilen serum örnekleri ile kullanılacak kit çıkarılarak oda ısısına gelmesi beklenilmiştir.
2. 20 ng/ml' lik liyofilize standart, 1000 µl örnek seyreltme tamponu ile çözdürülmüş ve bu standarttan sırası ile, 20000 pg/ml, 10000 pg/ml, 5000 pg/ml, 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 625 pg/ml, 312 pg/ml' lik standartlar hazırlanmıştır.
3. Hazırlanan serum örnekleri, kit kontrol ve standartlarından 0,1 ml mikroplate kuyucuklarına aktarılmıştır.
4. Mikroplate üstü kapatılarak 37°C' de 90 dakika etüvde bekletilmiştir.
5. 90 dakikalık inkübasyon sonrasında mikroplate etüvden alınmış, tam olarak kurutmadan fazlalığı boşaltılmıştır.
6. Her kuyucuğa 0,1 ml Biotinylated anti-human Leptin receptor antibody working solution eklenerek, üstü kapatılarak 37°C' de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
7. Inkübasyon sonrası otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 3 kere yıkama yapılmıştır.
8. Yıkama sonrasında her kuyucuğa 0,1 ml ABC working solution konulmuş ve üstü kapatılarak 37°C' de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
9. Inkübasyon sonrası otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 5 kere yıkama yapılmıştır.
10. Yıkama sonrasında her kuyucuğa 90 µl TMB color developing agent konulmuş ve üstü kapatılarak 37°C' de 25-30 dakika karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır.
11. Inkübasyon sonrası her kuyucuğa 0,1 ml TMB stop solution eklenip 30 dakikayı geçmeden 450 nm dalga boyunda mikroplate okuyucuda ölçümü yapılmıştır.
12. Her örneğin çözülebilir leptin reseptör düzeyi pg/ml cinsinden hesaplanmıştır. Kitin duyarlılığı <20 pg/ml' dir.

3.8. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

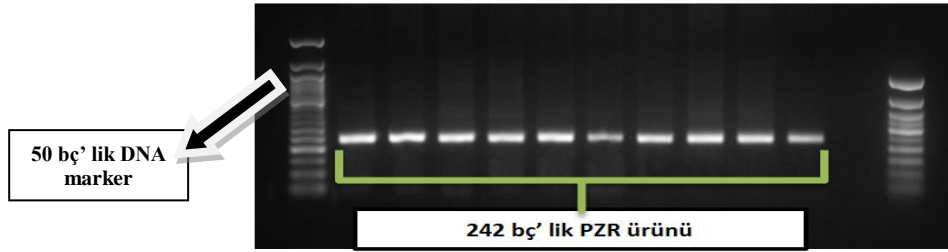
Bu çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde *Ki-kare* testlerinden, Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. *Ki-kare* analizi sonrası değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Genotip ve allellerin aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde ve hasta ve kontrol gruplarına ait serum düzeylerinin karşılaştırılmasında Student t-test ve ANOVA testi kullanılmıştır. Kantitatif değerler ortalama \pm standart sapma ile ifade edilmiştir. Risk faktörü olarak görülen parametreler lojistik ve doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır. Çalışmaya dahil etme etmeme kriterleri içerisinde serum leptin düzeyi 18282 pg/ml, serum çözülebilir leptin reseptör düzeyi 1618 pg/ml, VKI' i 44 kg/m², VYA' ı 2,08 m² ve açlık kan şekeri düzeyi 125 mg/dl üstünde olan u değerler veya kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

4. BULGULAR

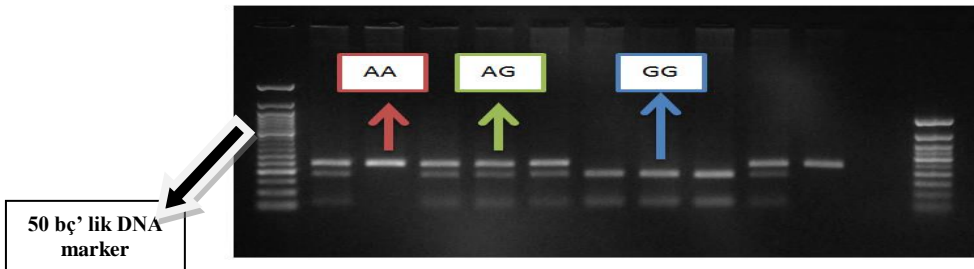
4.1. Proje ile İlgili Yöntemlerin Kurulması ile İlgili Bulgular

4.1.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi için PZR ve RFLP Bulguları

Leptin G-2548A polimorfizm tespiti için PZR ürünleri %2' lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edildi (Şekil 4.1). Agaroz jelde 242 bç' lik özgül PZR ürününe ait bant elde edildiği gözlemlendikten sonra, PZR ürünlerine HinP1I enzim kesimi uygulandı. HinP1I enzim kesimi sonrası kesim ürünleri %2' lik agaroz jelde elektroforezde yürütüldü. HinP1I enzim kesimi sonrası agaroz jelde yürütülen ve kesimi gerçekleşen örneklerden 242 bç' nin, 181 bç ve 61 bç olmak üzere iki bant elde edilen örnekleri Leptin G-2548A polimorfizmi bakımından homozigot doğal tip (GG) olarak değerlendirildi. HinP1I enzim kesimi gerçekleşmeyen ve agaroz jel elektroforezde 242 bç' lik tek bant veren örnekler Leptin G-2548A polimorfizmi bakımından homozigot mutant (AA) olarak değerlendirildi. 242, 181 ve 61 bç olmak üzere üç bant veren örnekler ise heterozigot mutant (AG) olarak kabul edildi (Şekil 4.2).



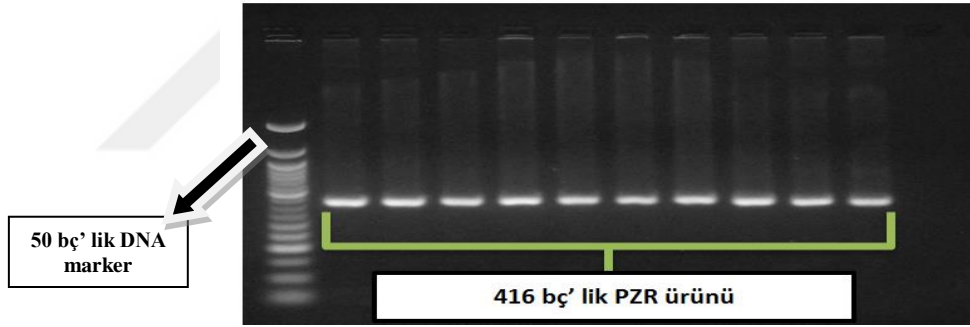
Şekil 4.1. Leptin G-2548A Polimorfizmi için PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü



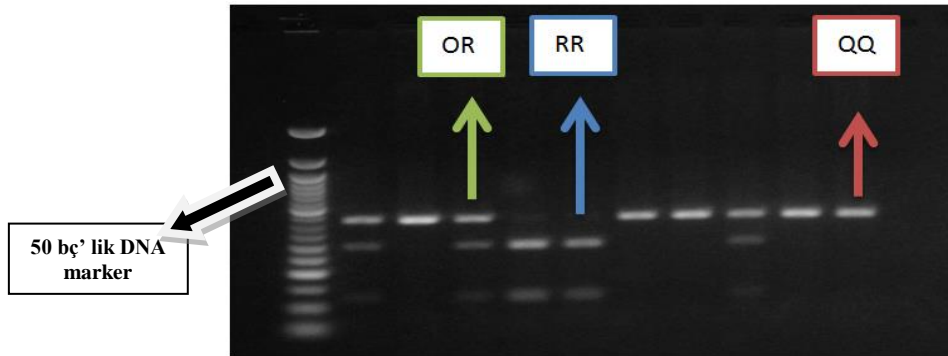
Şekil 4.2. HinP1I enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü

4.1.2. LeptinR-Q223R Polimorfizmi için PZR ve RFLP Bulguları

LeptinR-Q223R polimorfizm tespiti için PZR ürünleri %2' lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edildi (Şekil 4.3). Agaroz jelde 416 bç' lik özgül PZR ürününe ait bant elde edildiği gözlemlendikten sonra, PZR ürünlerine MspI enzim kesimi uygulandı. MspI enzim kesimi sonrası kesim ürünleri % 2' lik agaroz jelde elektroforezde yürütüldü. MspI enzim kesimi sonrası agaroz jelde yürütülen ve kesimi gerçekleşen örneklerden 416 bç' nin, 291 bç ve 125 bç olmak üzere iki bant elde edilen örnekleri LeptinR-Q223R polimorfizmi bakımından homozigot mutant tip (RR) olarak değerlendirildi. MspI enzim kesimi gerçekleşmeyen ve agaroz jel elektroforezde 416 bç' lik tek bant veren örneklerde LeptinR-Q223R polimorfizmi bakımından homozigot doğal (QQ) olarak değerlendirildi. 416, 291 ve 125 bç olmak üzere üç bant veren örnekler ise heterozigot mutant (QR) olarak kabul edildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. LeptinR-Q223R Polimorfizmi için PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü



Şekil 4.4. MspI enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü

4.2. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular

Tez çalışmamızın gruplarını oluşturan over kanseri hasta ve sağlıklı kontrollere ait demografik veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 4.1’ de verilmiştir.

Tablo 4.1. Over Kanseri Hasta ve Sağlıklı Kontrollere ait Demografik Veriler

Grup	Kontrol (n= 51)	Over Kanseri Hasta Grubu (n= 61)	p değeri
Yaş (Yıl)	51,86±13,26	55,77±11,94	0,104
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	22,91±3,61	29,15±5,83	<0,001*
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,65±0,14	1,75±0,15	0,001*
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	86,51±7,46	95,98±11,79	<0,001*
Hipertansiyon	Var	%0	<0,001*
	Yok	%100	
Diyabet	Var	%22	<0,001*
	Yok	%78	
Sigara	Kullanan	%47,1	<0,001*
	Kullanmayan	%52,9	
Alkol	Kullanan	%3,4	<0,001*
	Kullanmayan	%96,6	
Menopoz Durumu	Premenopoz	%16,4	<0,001*
	Postmenopoz	%83,6	
Doğum Sayısı	1,25±1,13	3±2,41	<0,001*

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma)

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri Ki-kare testi (χ^2), ikili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

İleri kıkare ve student-t testi analizi ile sağlıklı kontrol ve over kanseri hasta grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken (p=0,104), hasta grubunda VKİ (29,15±5,83, p<0,001, %95 CI 4,34-8,13), VYA (1,75±0,15, p= 0,001, %95 CI 0,04-0,16)

ve AKŞ değerlerinin ($95,98 \pm 11,79$, $p < 0,001$, %95 CI 5,36-13-58) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında hipertansiyon ($p < 0,001$), diyabet ($p < 0,001$) ve alkol kullanımı ($p < 0,001$) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun %47,1' i sigara kullanırken, over kanseri hasta grubunun %16,4' ü sigara kullanmaktadır ve sigara kullanmanın over kanseri riskini 4,5 kat azalttığı gözlemlenmiştir ($\chi^2:12,355$, $p < 0,001$, OR:0,221 %95 CI 0,092-0,528) (Tablo 4.1).

Ayrıca istatistiksel analizler sonrasında sağlıklı kontrol ve over kanseri hasta grupları klinik verileri açısından karşılaştırıldığında, menopoza durumu ($\chi^2:21,781$, $p < 0,001$, OR:7,29 %95 CI 3,029-17,526) ve doğum sayıları ($p < 0,001$) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Postmenopoz dönemde olanların %41,2' si kontrol grubunda yer alırken, %83,6' sı hasta grubunda yer almaktadır ve menopoza sonrası dönemde olmanın over kanseri riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.1).

Hasta grubunda serum leptin düzeyi ($p < 0,001$, %95 CI $3,86 \pm 6,64$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmış ancak gruplar arasında çözülebilir leptin reseptörü düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,199$, %95 CI -0,25-0,54) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrollere ait Serum Leptin ve Çözülebilir Leptin Reseptör Değerleri

Grup	Kontrol (n= 51)	Over Kanseri Hasta Grubu (n= 61)	p değeri
Leptin (ng/ml)	2 ±2,21	7,25 ±2,93	<0,001*
Çözülebilir Leptin Reseptör (ng/ml)	0,47±0,32	0,57±0,31	0,199

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma)

*Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$). Gruplararası farklılık ikili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

Over kanseri hasta grubunda yer alanların AKŞ (95,98±11,79), VKİ (29,15±5,83) ve serum leptin düzeylerinin (7,25±2,93) kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda yapılan logistik regresyon analizi sonuçlarına göre AKŞ düzeyinin artışı hastalık riskini 1,11 kat, VKİ' deki artışın hastalık riskini 1,32 kat ve serum leptin düzeyindeki artışın ise hastalık riskini 1 kat arttırdığı saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Örneklerinin AKŞ, VKİ ve Serum Leptin Düzeylerinin Logistik Regresyon Analizleri

	Katsayı B	Standart Hata	p değeri	Risk (Odd Ratio)	%95 Güven Aralığı
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	0,102	0,026	<0,001*	1,107	1,052-1,165
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m²)	0,276	0,059	<0,001*	1,318	1,175-1,479
Leptin (ng/ml)	0,001	0,000	<0,001*	1,001	1,000-1,001

* Tablodaki koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

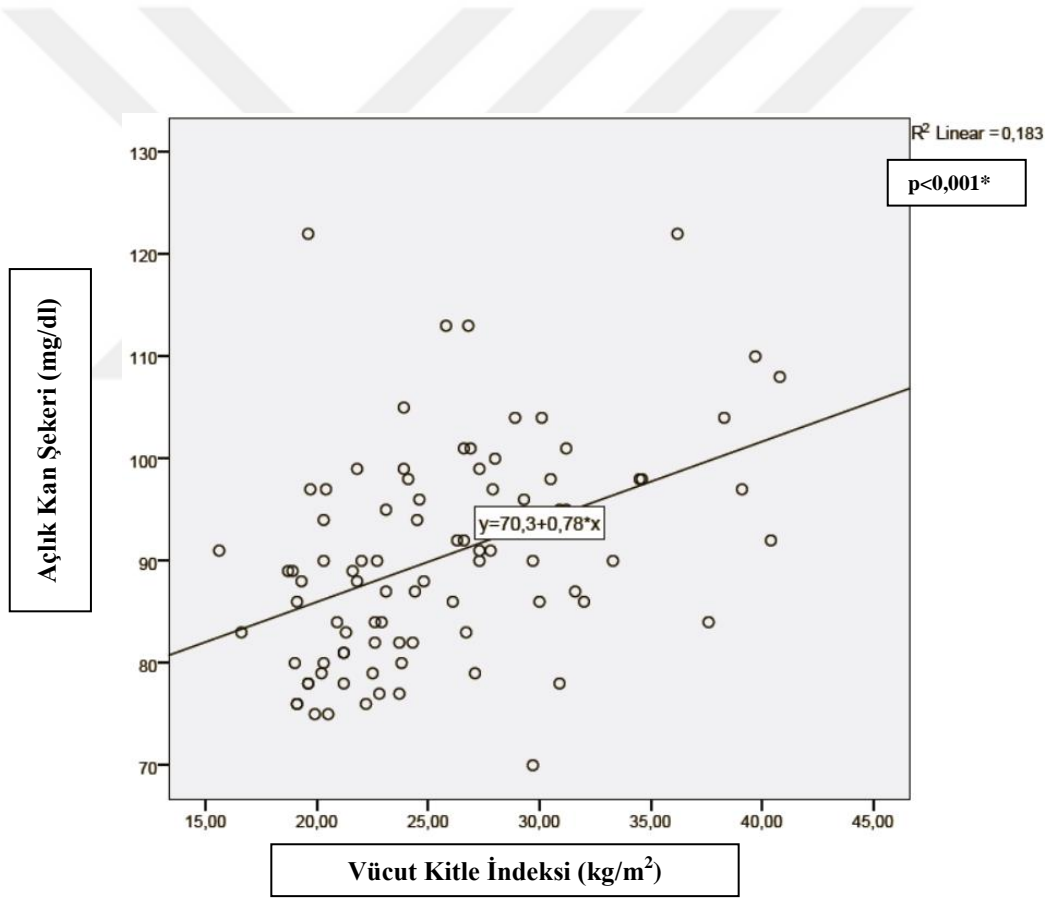
Açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için yapılmış olan doğrusal regresyon analizi sonucunda, AKŞ ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ($R=0,428$, $R^2=0,183$) doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. Etki büyüklüğü yüksek olmamasına rağmen, aralarındaki ilişki anlamlıdır ($t=4,390$, $p=0,000$). Çalışma grubunun AKŞ değerleri yükseldikçe VKİ de genellikle yükselmektedir (Tablo 4.4, Şekil 4.5).

Vücut kitle indeksi ve serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için yapılmış olan doğrusal regresyon analizi sonucunda, VKİ ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ($R=0,621$, $R^2=0,386$) doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. Etki büyüklüğü orta düzeyde olmasına rağmen, aralarındaki ilişki anlamlıdır ($t=6,629$, $p=0,000$). Çalışma grubunun VKİ' i arttıkça, serum leptin düzeyide genellikle yükselmektedir (Tablo 4.5, Şekil 4.6).

Tablo 4.4. Vücut Kitle İndeksine göre Açlık Kan Şekeri Düzeyinin Doğrusal Regresyon Analizi

	Katsayı B	Standart Hata	β	t	p değeri	%95 Güven Aralığı
Sabit (AKŞ)	70,30	4,684		15,009	<0,001*	60,988-79,611
VKİ (kg/m ²)	0,784	0,1790	0,428	4,390	<0,001*	0,429-1,139

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

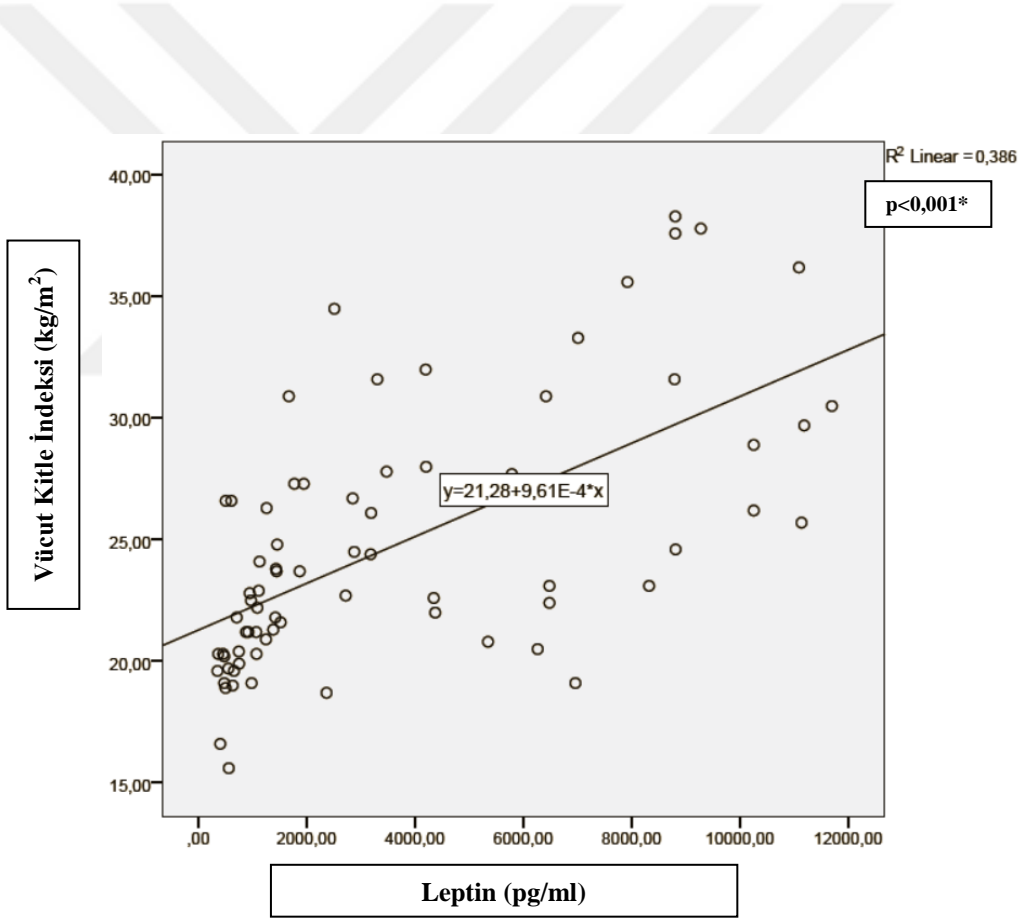


Şekil 4.5. Tüm Çalışma Gruplarının Açlık Kan Şekeri ve VKİ Değerlerinin Doğrusal Regresyon Analizi Dağılım Grafiği. (p<0,05).

Tablo 4.5. Serum Leptin Düzeyine göre Vücut Kitle İndeksinin Doğrusal Regresyon Analizi

	Katsayı B	Standart Hata	β	t	p değeri	%95 Güven Aralığı
Sabit (VKİ)	21,284	0,718		29,640	<0,001*	19,852-22,716
Leptin (pg/ml)	0,001	0,000	0,621	6,629	<0,001*	0,001-0,001

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.6. Tüm Çalışma Gruplarının VKİ ve Leptin Düzeyleri Değerlerinin Doğrusal Regresyon Analizi Dağılım Grafiği. ($p<0,05$).

Leptin G-2548A polimorfizmi genotip frekansları kontrol ve over kanseri hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=2,097$, $p=0,350$). Kontrol grubunda yer alanların %19,61' i (n=10) AA genotipine, %25,49' u (n=13) GG genotipine, %54,90' ı (n=28) AG genotipine sahipken, hasta grubunun %24,59' u (n=15) AA genotipine, %14,75' i (n=9) GG genotipine ve %60,66' sı (n=37) AG genotipine sahiptir (Tablo 4.6). Leptin G-2548A polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 22 bireyin GG (%19,6), 25 bireyin AA (%22,4) ve 65 bireyin AG (%58) genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Örneklerine ait Leptin G-2548A Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

Leptin G-2548A Genotipleri	KONTROL (n= 51)		HASTA (n= 61)	
	n	%	n	%
GG	13	25,49	9	14,75
AA	10	19,61	15	24,59
AG	28	54,90	37	60,66

ALLELLER	Allel Sayımı (%)	Allel Sayımı (%)
G	54 (%52,94) n=41	55 (%45,08) n=46
A	48 (%47,06) n=38	67 (%54,92) n=52

n=örnek sayısı, ($p<0,05$). Gruplararası farklılık Ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri Pearson chi-square test ve Fischer's exact test'e göre alınmıştır.

Mutant tip A alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %54,92 (n=52), kontrol grubunda %47,06 (n=38) olduğu gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanılmamıştır ($p=0,154$, $\chi^2:2,028$, %95 CI 0,767-5,097). G alleli taşıyanların ise %45,08' i (n=46) hasta grubunda, %52,94' ü (n=41) kontrol grubunda yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0,528$, $\chi^2:0,398$, %95 CI 0,303-1,847) (Tablo 4.6). Özet olarak, Leptin G-2548A polimorfizmi genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Tüm çalışma gruplarının leptin düzeyleri ve VKİ' leri Leptin G-2548A polimorfizmi genotip frekansları dağılımına göre incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, AA genotipine sahip bireylerde VKİ' nin AG ve GG genotipine sahip olanlara göre az bir farkla düşük olmasına rağmen leptin düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tüm Çalışma Grubuna ait Leptin Düzeylerinin ve VKİ' lerinin Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Dağılımları

	Leptin G-2548A Genotipleri			p değeri
	AA (% 21,6)	AG (% 54,1)	GG (%24,3)	
Leptin (ng/ml)	4,18±3,73	3,53±3,38	3,37±3,52	0,765
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	24,16±5,45	24,59±4,97	25,53±6,15	0,741

$\bar{x} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) , (p<0,05).

Hasta grubuna ait leptin düzeyleri ve VKİ' leri Leptin G-2548A polimorfizmi genotip frekansları dağılımına göre incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak AA genotipine sahip bireylerde VKİ' nin GG genotipine sahip olanlara göre düşük olduğu ve AA genotipine sahip bireylerde leptin düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca kontrol grubuna ait leptin düzeyleri ve VKİ' leri Leptin G-2548A polimorfizmi genotip frekansları dağılımına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Leptin Düzeylerinin ve VKİ' lerinin Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Dağılımları

	Hasta Leptin G-2548A Genotipleri			
	AA	AG	GG	p değeri
Leptin (ng/ml)	8,02±2,79	7,39±2,89	5,98±3,40	0,523
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	28,50±5,57	27,67±6,86	32,80±5,53	0,333
	Kontrol Leptin G-2548A Genotipleri			
	AA	AG	GG	p değeri
Leptin (ng/ml)	1,88±1,75	1,87±1,90	2,36±3,13	0,798
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	21,55±3,47	23,49±3,66	22,73±3,56	0,346

$\bar{x} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) , (p<0,05).

LeptinR-Q223R polimorfizmi genotip frekansları kontrol ve over kanseri hasta grupları ile karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=3,842$, p=0,146). Kontrol grubunda yer alanların %39,22' si (n=20) QQ genotipine, %17,64' ü (n=9) RR genotipine, %43,14' ü (n=22) QR genotipine sahipken, hasta grubunun %37,70' i (n=23) QQ genotipine, %6,56' sı (n=4) RR genotipine ve %55,74' ü (n=34) QR genotipine sahiptir (Tablo 4.9). LeptinR-Q223R polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 13 bireyin RR (%11,6), 43 bireyin QQ (%38,4) ve 56 bireyin QR (%50) genotipine sahip olduğu saptanılmıştır.

Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Örneklerine ait LeptinR-Q223R Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

LeptinR -Q223R Genotipleri	KONTROL (n= 51)		HASTA (n= 61)	
	n	%	n	%
QQ	20	39,22	23	37,70
RR	9	17,64	4	6,56
QR	22	43,14	34	55,74

ALLELLER	Allel Sayımı (%)	Allel Sayımı (%)
Q	62 (%60,78) n=42	80 (%65,57) n=57
R	40 (%39,22) n=31	42 (%34,43) n=38

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık Ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri Pearson chi-square test ve Fischer's exact test'e göre alınmıştır.

Doğal tip Q alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %65,57 (n=57), kontrol grubunda %60,78 (n=42) olduğu gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,068, χ^2 :3,329, %95 CI 0,881-10,588). Mutant tip R alleli taşıyanların ise %34,43' ü (n=38) hasta grubunda, %39,22' si (n=31) kontrol grubunda yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,870, χ^2 :0,027, %95 CI 0,496- 2,289) (Tablo 4.9). Özet olarak, LeptinR-Q223R polimorfizmi genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Hasta ve kontrol grubunda Leptin G-2548A polimorfizmini homozigot (AA) taşıyan kişi oranının, polimorfizmi taşımayan (GG) ve heterozigot (AG) taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,528). Ayrıca polimorfizmi taşımayan homozigot (GG) genotipine sahip kişi oranının, polimorfizmi heterozigot (AG) ve homozigot (AA) taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,154) (Tablo 4.10).

Hasta ve kontrol grubunda LeptinR-Q223R polimorfizmini homozigot (RR) taşıyan kişi oranının, polimorfizmi taşımayan (QQ) ve heterozigot (QR) taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,068). Ayrıca polimorfizmi taşımayan homozigot (QQ) genotipine sahip kişi oranının, polimorfizmi heterozigot (QR) ve homozigot (RR) taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,870) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerinin Gruplara göre Dağılımları

Leptin G-2548A Genotipleri	Kontrol (n=51)		Hasta (n=61)		p değeri
	n	%	n	%	
AA	10	19,6	15	24,6	0,528
GG + AG	41	80,4	46	75,4	
GG	13	25,5	9	14,8	0,154
AA + AG	38	74,5	52	85,2	
LeptinR-Q223R Genotipleri					
	n	%	n	%	
RR	9	17,6	4	6,6	0,068
QQ + QR	42	82,4	57	93,4	
QQ	20	39,2	23	37,7	0,870
RR + QR	31	60,8	38	62,3	

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık Ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri Pearson chi-square test ve Fischer's exact test'e göre alınmıştır.

Kontrol grubunda LeptinG-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmi genotiplerinin her biri için VKİ, VYA ve AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanamamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kontrol Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Genotiplerine göre VKİ, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları

	Leptin G-2548A Genotipleri				LeptinR-Q223R Genotipleri			
	KONTROL			P değeri	KONTROL			P değeri
	AA	AG	GG		QQ	QR	RR	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	21,55±3,47	23,49±3,66	22,73±3,58	0,346	23,25±3,81	22,83±3,46	22,38±3,88	0,834
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,63±0,14	1,65±0,13	1,66±0,14	0,867	1,66±0,14	1,65±0,13	1,61±0,15	0,662
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	84,80±5,47	87,57±7,74	85,54±8,26	0,528	85,40±6,41	87,86±8,47	85,67±7,26	0,536

$\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) (p<0,05).

Hasta grubunda Leptin G-2548A polimorfizmi genotiplerinin her biri için VKİ, VYA ve AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. LeptinR-Q223R polimorfizmi genotiplerinde ise VKİ ve VYA değerlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmezken, AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Polimorfizmi homozigot (RR) taşıyan hasta kişilerde, polimorfizmi heterozigot (QR) taşıyan veya homozigot (QQ) taşımayan kişilere göre AKŞ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur (p=0,022) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmlerinin Genotiplerine göre VKİ, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları

	Leptin G-2548A Genotipleri				LeptinR-Q223R Genotipleri			
	HASTA			P değeri	HASTA			P değeri
	AA	AG	GG		QQ	QR	RR	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	29,66±5,10	28,28±5,68	31,14±7,33	0,415	29,03±7,22	29,44±4,99	27,45±6,10	0,815
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,74±0,15	1,73±0,14	1,81±0,20	0,492	1,76±0,17	1,74±0,14	1,78±0,22	0,847
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	99,90±12,52	96±12,12	89,33±5,92	0,225	96,11±10,25	94±11,73	117,50±6,36	0,022*

$\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma)

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

Hastaların %23' ü 50 yaşının altında iken, %77' si 50 veya 50 yaşının üstündedir. Ayrıca hastaların VKİ incelendiğinde büyük çoğunluğunun VKİ' nin 25' den fazla olduğu, %43,4' ün ise obez olduğu gözlemlenmiştir. %83,6' sının postmenopoz dönemde olduğu, %53,4' ünde nüks ve %79,7' sinde ise metastaz gerçekleştiği belirlenmiştir. %75' i adjuvant kemoterapi almışken, %64,9' u neoadjuvant kemoterapi almamıştır. Hasta grubunda %49,1' in de debulking operasyonu gerçekleştirilmiştir. %60,4' ü evre 3-4' de, %39,6' sı evre 1-2' de yer almaktadır. Birden fazla gebe kalma ve doğum yapma durumu hasta grubunda yüksek bir yüzdeyi oluşturmaktadır. Hasta grubunda yüksek oranda epitelyal tümörler görülürken, bunların %62,7' sini seröz, %7,8' ini müsinöz, %3,9' unu endometrioid, %3,9' unu berrak hücreli ve %13,7' sinin miks epitelyal tümörler oluştururken, %2' si germ hücreli tümörler ve %5 sekskord stromal tümörler olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametreler

Özellikler	Yüzdeler (%)
Yaş	-
<50	23
≥50	77
Vücut Kitle İndeksi(VKİ) (kg/m²)	-
VKİ<25	26,4
25≤VKİ<30	30,2
VKİ≥30	43,4
Menopozal durum	-
Premenopoz	16,4
Postmenopoz	83,6
Nüks	-
Var	53,4
Yok	46,6
Metastaz	-
Var	79,7
Yok	20,3
Adjuvant kemoterapi	-
Almış	75
Almamış	25
Neoadjuvant kemoterapi	-
Almış	35,1
Almamış	64,9
Ameliyatlar	-
Staging	20,8
Debulking	49,1
Staging+Debulking	30,2
Gebelik durumu	-
≤1	18,2
>1	81,8
Doğum durumu	-
≤1	21,8
>1	78,2
Evre	-
Evre 1-2	39,6
Evre 3-4	60,4
Hücre tipi	-
Epitelyal tümörler	-
Seröz	62,7
Müsinöz	7,8
Endometrioid	3,9
Berrak hücreli	3,9
Miks epitelyal	13,7
Germ hücreli tümörler	2
Sekskord stromal tümörler	5,9

*Tablodaki değerler yüzde olarak verilmiştir.

Ayrıca istatistiksel analizler sonrasında hasta grupları klinik verileri ve demografik verileri açısından karşılaştırıldığında, 50 yaş altı ve üstü hasta grubunda leptin düzeyi daha yüksek bulunurken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($7,57\pm 2,84$, $p=0,094$). Over kanseri hasta grubunda menopozal durumu ($p=0,630$), nüks ($p=0,418$), metastaz ($p=0,202$), adjuvant kemoterapi görme ve neoadjuvant kemoterapi görme durumuna göre ($p=0,192$, $p=0,706$) leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametrelerle Serum Leptin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Özellikler	Hasta yüzdeleri (%)	Leptin düzeyi (ng/ml)	p değeri
Yaş	-		
<50	8,7	$3,93\pm 2,01$	0,094
≥ 50	91,3	$7,57\pm 2,84$	
Menopozal durum	-		
Premenopoz	8,7	$8,24\pm 4,09$	0,630
Postmenopoz	91,3	$7,16\pm 2,92$	
Nüks	-		
Var	36,4	$6,83\pm 3,06$	0,418
Yok	63,6	$7,85\pm 2,65$	
Metastaz	-		
Var	71,4	$6,91\pm 2,95$	0,202
Yok	28,6	$8,69\pm 2,95$	
Adjuvant kemoterapi	-		
Almış	70	$6,81\pm 3,03$	0,192
Almamış	30	$8,69\pm 2,27$	
Neoadjuvant kemoterapi	-		
Almış	28,6	$7,04\pm 3,19$	0,706
Almamış	71,4	$7,57\pm 2,79$	

$\bar{X}\pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma), ($p<0,05$).

Gruplararası farklılık ikili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

İstatistiksel analizler sonrasında hasta grupları klinik verileri ve demografik verileri açısından karşılaştırıldığında, 50 yaş altı ve üstü hasta grubunda çözülebilir leptin reseptör düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($0,77\pm 0,32$, $0,55\pm 0,31$, $p=0,345$). Ayrıca premenopoz dönemde ($0,89\pm 0,33$) olanların postmenopoz dönemde

(0,53±0,29) olan hastalara göre çözülebilir leptin reseptör düzeyi yüksek olmasına rağmen anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (p= 0,054). Hasta grubunda nüks (p=0,840), metastaz (p=0,410), adjuvant (p=0,310) ve neoadjuvant (p=0,480) kemoterapi görme durumlarına göre çözülebilir leptin reseptör düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametrelerle Serum Çözülebilir Leptin Reseptör Düzeyleri Arasındaki İlişki

Özellikler	Hasta yüzdeleri (%)	Çözülebilir Leptin Reseptör düzeyi (ng/ml)	p değeri
Yaş	-		
<50	8	0,77±0,32	0,345
≥50	92	0,55±0,31	
Menopozal durum	-		
Premenopoz	12	0,89±0,33	0,054
Postmenopoz	88	0,53±0,29	
Nüks	-		
Var	40	0,59±0,34	0,840
Yok	60	0,56±0,30	
Metastaz	-		
Var	79,2	0,50±0,22	0,410
Yok	20,8	0,67±0,39	
Adjuvant kemoterapi	-		
Almış	73,9	0,51±0,23	0,310
Almamış	26,1	0,65±0,36	
Neoadjuvant kemoterapi	-		
Almış	33,3	0,59±0,27	0,480
Almamış	66,7	0,51±0,27	

$\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma), (p<0,05). Gruplararası farklılık ikili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

İstatistiksel analizler sonrasında hasta grubunun demografik parametreleri ile evreler arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hasta Grubunda Demografik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki

OVER KANSERİ HASTA GRUBU		Evre I-II (%39,6)	Evre III-IV (%60,4)	p değeri
Yaş (Yıl)		55,38±14,13	55±8,92	0,905
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)		28,54±4,85	29,53±6,47	0,568
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)		1,75±0,14	1,74±0,16	0,878
Hipertansiyon	Var	%47,6	%53,1	0,695
	Yok	%52,4	%46,9	
Diyabet	Var	%23,8	%21,9	0,869
	Yok	%76,2	%78,1	
Sigara	Kullanan	%19	%15,6	1
	Kullanmayan	%81	%84,4	
Alkol	Kullanan	%0	%6,3	0,512
	Kullanmayan	%100	%93,8	
Menopoz	Premenopoz	%23,8	%9,4	0,240
	Postmenopoz	%76,2	%90,6	

$\bar{x}\pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p<0,05$). Gruplararası farklılık ileri Ki-kare testi (χ^2), p değeri Pearson chi-square test ve Fischer's exact test'e göre alınmıştır. İkili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

Hastaların evreleri ile hasta grubuna ait metabolik parametrelerin düzeyleri karşılaştırılmış ve Albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmışken ($p=0,047$), diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca over kanseri hasta grubunda evreler ile tümör belirteçleri düzeyleri arasındaki değişim incelenmiştir. Evre III-IV 'de CA125 düzeyleri daha yüksek gözlemlenirken, istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($p:0,324$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta Grubunda Metabolik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki

OVER KANSERİ HASTA GRUBU	Referans aralığı	Evre I-II (%39,6)	Evre III-IV (%60,4)	p değeri
Leptin (ng/ml)		7,73±2,77	7,14±3,09	0,673
Çözülebilir Leptin Reseptör (ng/ml)		0,59±0,36	0,53±0,24	0,683
Kreatinin	0,7-1,4 mg/dL	1,15±2,09	0,74±0,26	0,298
Albümin	3,2-5,5 g/dL	3,71±0,67	3,35±0,55	0,047*
CRP	0-5 mg/L	49,31±48,35	53,67±45,93	0,792
Üre	<50 mg/L	25,14±10,51	28,40±16,86	0,488
AST	5-42 U/L	22,87±13,32	24,18±29,44	0,854
ALT	7-35 U/L	21,76±15,18	23,23±45,94	0,890
BUN	6-20 mg/dl	12,49±4,69	13,08±6,76	0,733
Total Protein	6-8 g/dL	6,37±0,80	6,26±1,06	0,696
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	mg/dl	96,79±12,30	94,23±11,74	0,522
CA125	U/ml	747,09±1701,83	1224±1564,21	0,324
CEA	ng/ml	27,23±68,89	2,17±2,79	0,166
CA19_9	U/ml	155,80±502,95	162,67±652,95	0,974
CA15_3	U/ml	127,75±266,61	65,11±61,27	0,440

$\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$). İkili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

Hasta grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmi genotiplerine göre serum leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri dağılımı incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine göre Serum Leptin ve Çözülebilir Leptin Reseptör Düzeyleri Dağılımı

	Leptin (ng/ml)	p değeri	Çözülebilir Leptin Reseptör (ng/ml)	p değeri
AA	8,02±2,79	0,523	0,49±0,37	0,190
AG	7,39±2,89		0,67±0,32	
GG	5,98±3,41		0,41±0,13	
AA	8,02±2,79	0,465	0,49±0,37	0,498
GG + AG	6,98±3,01		0,59±0,3	
GG	5,98±3,41	0,285	0,41±0,13	0,036
AA +AG	7,60±2,79		0,62±0,33	
	Leptin (ng/ml)	p değeri	Çözülebilir Leptin Reseptör (ng/ml)	p değeri
QQ	7,81±2,63	0,816	0,60±0,34	0,660
QR	6,97±3,09		0,58±0,31	
RR	6,91±3,97		0,38±0,09	
QQ	7,81±2,63	0,519	0,60±0,34	0,669
RR + QR	6,95±3,13		0,55±0,3	
RR	6,91±3,97	0,836	0,38±0,09	0,371
QQ +QR	7,30±2,88		0,59±0,32	

$\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$). İkili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

Over kanseri hasta grubunda Leptin AA, GG, AG genotipleri ile tümör belirteç düzeyleri arasındaki değişim incelenmiş ve CA125 düzeyinin GG genotipinde GA ve AA genotipine göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($p=0,584$). Ayrıca CEA, CA19.9 ve CA15.3 düzeyleri ile genotipler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmemiştir ($p=0,234$, $p=0,898$, $p=0,976$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hasta Grubunda Leptin G-2548A Polimorfizmi Genotiplerine göre Tümör Belirteçlerinin Düzeyleri

	Leptin G-2548A Genotipleri			p değeri
	GG	GA	AA	
CA125 (U/ml)	1436,59±2155,39	829,56±1392,89	1054,81±1532,2	0,584
CEA (ng/ml)	27,46±67,94	2,16±2,61	22,27±66,8	0,234
CA19_9 (U/ml)	63,36±80,64	196,77±647,68	178,79±547,48	0,898
CA15_3 (U/ml)	88,97±78,92	87,45±211,63	72,66±82,23	0,976

$\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$).

Over kanseri hasta grubu Leptin reseptör QQ, OR, RR genotipleri ile tümörbelirteç düzeyleri arasındaki değişim incelenmiştir. CA125 ve CA19.9 düzeyleri QQ genotipinde QR ve RR genotipine göre daha yüksek olduğu gözlenmişken, istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($p=0,286$, $p=0,508$). Ayrıca CEA ve CA15.3 düzeyleri ile genotipler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p=0,480$, $p=0,242$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hasta Grubunda LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine göre Tümör Belirteçlerinin Düzeyleri

	LeptinR-Q223R Genotipleri			p değeri
	QQ	QR	RR	
CA125 (U/ml)	1386,84±1832,36	811,29±1411,53	278±385,73	0,286
CEA (ng/ml)	1,82±1,24	17,78±54,79	1,05±0,21	0,480
CA19_9 (U/ml)	309,11±789,35	97,79±387,15	10,5±4,95	0,508
CA15_3 (U/ml)	132,39±235,42	33,43±22,13	128±166,40	0,242

$\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$).

Hasta grubunda Leptin G-2548A polimorfizmi genotiplerinin grupları ile evreler arasındaki ilişki incelenmiş, homozigot (AA) taşıyan kişi oranının, polimorfizmi taşımayan (GG) ve heterozigot (AG) taşıyan kişi oranları ile evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,510$). Ayrıca polimorfizmi taşımayan homozigot (GG) genotipine sahip kişi oranının, polimorfizmi heterozigot (AG) ve homozigot (AA) taşıyan kişi oranları ile evreler arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=1$) (Tablo 4.21). Ayrıca hasta grubunda LeptinR-Q223R polimorfizmi genotiplerinin grupları ile evreler arasındaki ilişki incelenmiş, homozigot (RR) taşıyan kişi oranının, polimorfizmi taşımayan (QQ) ve heterozigot (QR) taşıyan kişi oranları ile evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,555$). Ayrıca polimorfizmi taşımayan homozigot (QQ) genotipine sahip kişi oranının, polimorfizmi heterozigot (QR) ve homozigot (RR) taşıyan kişi oranları ile evrelerin karşılaştırılması sonucunda da anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,328$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hasta Grubunda Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Polimorfizmi Genotiplerine ile Evrelerin Arasındaki İlişki

Over Kanseri Hasta Grubu LeptinR-Q223R Genotipleri	Evre 1-2	Evre 3-4	p değeri
QQ	% 45,2	% 54,8	0,328
QR + RR	% 31,8	% 68,2	
RR	% 66,7	% 33,3	0,555
QQ + QR	% 38	% 62	
Over Kanseri Hasta Grubu Leptin G-2548A Genotipleri			
AA	% 46,7	% 53,3	0,510
GG + AG	% 36,8	% 63,2	
GG	% 33,3	% 66,7	1
AA + AG	% 40,9	% 59,1	

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma) ($p < 0,05$). Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda over kanseri oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek amacıyla, over kanseri gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R gen varyantlarının, serum leptin ve çözülebilir leptin reseptörü düzeyleri ile hastalık ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Yapmış olduğumuz çalışmada öncelikle hasta ve kontrol grubunun tüm demografik verileri karşılaştırılarak grupların özellikleri tanımlanmış ve gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır.

Over kanseri kadınlarda oluşan yeni kanser vakalarının %4' ünü oluşturmaktadır. Bu hastaların yarısından fazlası 65 yaş sonrasında over kanseri tanısı almaktayken, ölümlerin %70' i bu yaş grubunda over kanserinden kaynaklanmaktadır. Popülasyon nüfusu yaşlandıkça over kanserli yaşlı kadınların sayısı artmaktadır (89). Bu hastaların yarısından daha azı tanıdan sonra beş yıldan fazla yaşayabilmektedir. Over kanseri tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen çoğu menapozdan sonra teşhis edilmektedir. Kadınların %75' den fazlası hastalık erken evrede semptom göstermediğinden, geç evrelerde açığa çıktığından geç teşhis edilmektedir (90). Ulusal Kanser Enstitüsünün programı olan SEER' in 2009-2013 yılları arasında ABD popülasyonunda yaptıkları gözlemlere göre over kanseri çoğunlukla 55-64 yaşları arasında teşhis edilmiş ve ortalama tanı yaşı 63 olarak belirlenmiştir (91).

Bu bilgiler doğrultusunda, yapmış olduğumuz çalışmada hasta ($55,77 \pm 11,94$) ve kontrol grubu ($51,86 \pm 13,26$) yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olup, ABD popülasyonunda ortalama tanı yaşı 63 olan over kanseri hastalarının çalışmamızdaki tanı yaşı ortalaması yaklaşık 55 civarındadır.

Dünya Sağlık Örgütü' nün obezite sınıflandırılması esas alınarak obeziteyi belirlemek için yaygın olarak vücut kitle indeksi kullanılmaktadır. $18,5 \text{ kg/m}^2$ ' nin altı zayıf, $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ arası normal kilolu, $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ arası kilolu, $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ arası birinci sınıf obezite, $35-39,9 \text{ kg/m}^2$ arası ikinci sınıf obezite ve 40 kg/m^2 üzeri ise üçüncü sınıf obezite olarak sınıflandırılmaktadır (92).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış prospektif bir çalışmada, VKİ ve uzunluğun over kanseri mortalitesi üzerine etkisi araştırılmış ve 1982' den beri kayıt altına alınan over kanseri teşhisi konulmamış, herhangi bir cerrahi müdahalede bulunulmamış, postmenapozal dönemde olan 300,537 kadın 16 yıl boyunca takip edilmiştir. 16 yılın sonunda 1,511 kadının over kanseri sebebi ile öldüğü raporlanmıştır. Postmenapozal östrojen tedavisi görmeyen bayanlarda over kanseri mortalitesinin normal kilolu (BMI<25) bayanlar ile karşılaştırıldığında kilolu ($25 \leq \text{BMI}$) ve obez ($30 \leq \text{BMI}$) bayanlarda daha yüksek görüldüğü belirtilmiştir (93). Engeland ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, vücut kitle indeksi ve boy uzunluğunun genç bayanlarda over kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (94).

Bae ve arkadaşlarının yapmış olduğu Meta-analiz sonucuna göre , over kanseri tanısından önce obezitenin varlığının hastaların zayıf sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tanı konulduktan sonra ölçülen VKİ' nin over kanseri hastalarının sağ kalımı üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır. Bunun sebebini VKİ' nin over kanseri hastalarında oluşan asit ve beden zayıflığı gibi sebeplerden dolayı, değerlendirme için uygun bir parametre olmadığını öne sürmüşlerdir (95). Aynı şekilde Zhang ve arkadaşlarında hastalık öncesi VKİ' nin over kanserinde prognostik önemi olabileceği öne sürmüşlerdir (96).

Postmenapozal obezite, yüksek östrojen ve androjen seviyesi ile ilişkili olmasına rağmen, over kanseri ile bağlantısında tutarlılık görülmemektedir. Over kanseri ve VKİ arasındaki ilişki postmenapoz östrojen kullanımı ile değişmektedir. Menapozal hormon terapisi görmeyen kadınlarda yapılan çalışmada VKİ ile artan over kanseri riski arasında pozitif ilişki bulunmuştur (84).

VKİ' nin over kanseri riski üzerine etkisini belirlemek üzere yapılmış bir Meta-Analiz çalışmasında, menapozal durumuna bakılmaksızın artan VKİ' nin artan over kanseri riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, over kanseri riskinin kilolu bayanlarda normal kilolulara göre kohort çalışmaları için %8, vaka kontrol çalışmaları için %26 arttığı saptamıştır (97). Bu çalışmaya paralel olarak Purdie ve arkadaşlarının Avustralya' da 775 over kanseri ve 846 kontrol kullanarak yaptığı vaka

kontrol çalışmasında yüksek VKİ ile over kanseri oluşumu arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir (98).

Literatür taramalarımız sonucunda, VKİ' nin over kanseri riski üzerine pozitif ya da etkisiz olduğunu içeren yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmalarımızın bulgularına göre, over kanseri hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksini karşılaştırdığımızda, hastaların (29,15±5,83) VKİ' nin kontrol (22,91±3,61) grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı (p<0,001) ve vücut kitle indeksi artışının over kanseri riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun postmenapoz dönemde ve VKİ değerleri çoğunun 25' in üstünde (%73,6) yani kilolu ya da obez olmasından dolayı yağ dokusu kaynaklı östrojen ve androjenin artan seviyelerinin potansiyel riskte rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Yapılan invitro çalışmalar, Östrodiol ve östronun, normal ve yüzeysel epitel over kanseri hücre kültürlerinde çoğalmayı stimüle ettiğini göstermiştir (99). Ayrıca çalışmamızda yapılmış lojistik regresyon analizi sonucunda VKİ artışının hastalık riskini 1,32 kat arttırdığı belirlenmiştir (Kat sayısı= 0,276, p<0,001, OR:1,318, %95 CI 1,175-1,479).

Vücut yüzey alanı, fizyolojik parametrelerin normalleştirilmesi ve kanser kemoterapilerin de uygun ilaç dozajının ayarlanması için sıklıkla kullanılan biyometrik bir birimdir. VKİ' nin yüzde elli oranında yaygın olarak kabul edilen değerleri erkeklerde 1,94 m² iken, bayanlarda 1,69m² dir (100).

Sacco ve arkadaşları İngiltere' de üç onkoloji merkezinden topladıkları ve kemoterapi gören çeşitli kanser türlerini içeren toplulukta VYA' larını hesaplayarak olası kemoterapi dozajı ve maliyet hesabı için incelemişler. Bu çalışmada yer alan 321 over kanseri hastasının VYA ortalamasının 1,71 (1,69-1,73) olduğu gözlenmiştir (101). Çalışmamızın sonucunda, hasta grubunda VYA (1,75± 0,15 m²) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ve kabul gören değerlerin üzerinde bulunmuştur. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, antropometrik bir faktör olarak VYA' nın bayanlarda tiroit kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (102). Bulgularımız doğrultusunda bu parametrenin over kanseri içinde risk oluşturabileceği kanısındayız.

Çalışmamızdaki grupların açlık kan şekeri düzeyleri ölçülmüş ve hasta grubunu (95,98±11,79 mg/dl) değerlerinin kontrol grubumuzdan (86,51±7,46 mg/dl) yüksek olduğu tespit edilmiş ve yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda açlık kan şekeri değerindeki artışın hastalık riskini 1,11 kat arttırdığı saptanmıştır (Kat sayısı= 0,102 p<0,001, OR: 1,107, %95 CI 1,052-1,165). Lamkin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, glukoz düzeylerinin kanser hastalarında önemli bir prognostik faktör olabileceğini öne sürmektedir. Aynı zamanda glukoz alımında görevli transmembran protein GLUT1' in over tümörlerinde ekspresyonunun arttığı saptanmış ve bunun over kanseri için sağkalımda negatif etkili olabileceğini göstermişlerdir (103). Lambe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, glukoz düzeyleri ile over kanseri riski arasında açık bir ilişki bulunamamıştır (104).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerine göre sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzeri bulunması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (105). Bu kriterler dahilinde, çalışmamızdaki grupları hipertansiyon varlığına göre değerlendirdiğimizde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001). Hipertansiyon ve over kanseri riski arasındaki ilişkiyi belirlemek adına literatür olarak az kaynak bulunmaktadır. Ancak, Bjorge ve arkadaşlarının 2011 tarihinde yaptığı çalışma, artan kolesterol ve kan basıncının sırasıyla müsinöz ve endometrioid over tümörleri riskini arttırdığını göstermiştir (106).

Özellikle Tip 2 diyabet olmak üzere, diyabet birçok ülkede artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabet ile ilişkili olarak kanser riskinin arttığını göstermiştir. Lee ve arkadaşlarının 2012 yılına kadar çeşitli literatür kaynaklarından topladığı bilgiler doğrultusunda yapılan Meta-Analiz sonucunda, diyabetin over kanseri riskini arttırdığını bildirmişlerdir (107). Buna paralel olarak, Shah ve arkadaşları da obeziteden bağımsız olarak diyabeti olan epitelyal over kanseri hastaların diyabeti olmayanlara göre düşük sağkalım gösterdiğini belirtmişlerdir (108). Çalışma gruplarımız diyabet görülme durumuna göre değerlendirildiğinde, over kanseri üstüne bir risk faktörü olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca diyabetin epitelyal over kanseri için risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalarda literatürde mevcuttur (109). Diyabette,

hiperinsülinemi ve kronik inflamasyonu içeren mekanizmalar tarafından neoplastik proseslerin etkilendiği kabul edilmektedir. Hiperinsülinemi ve artan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1) neoplastik transformasyonda önemli rol oynayabilir. IGF-1 reseptörüne bağlanan IGF-1 hücre döngüsü ve hücre büyümesini aktive eder. Aynı zamanda insülin, IGF bağlayan protein düzeyini düşürerek sirkülasyonda IGF-1 seviyesini artırarak tümörögenез indirekt olarak etkileyebilir. IGF-1 reseptörlerin over kanseri hücre hatlarında normal over dokusuna göre daha fazla ekprese olduğu gözlenmiştir (107).

Önceki çalışmalar sigara içmenin over kanseri riski ile bağlantılı olmadığını gösterirken, Jordan ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik literatür özetleri ve Meta-Analizi sonucunda aralarında ilişki olduğu ve özellikle müsinoz tip over kanseri için sigara içmenin risk faktörü olabileceğini göstermişlerdir (110). Avusturalya’ da yapılan popülasyon tabanlı bir araştırmada sigara kullanımının özellikle müsinoz ve borderline müsinoz tipler için risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (111). Ayrıca nikotin ve diğer tütün birleşenlerinin östrojen sentezini direk inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Östrojen biyosentezi için anahtar rol gören aromataz enziminin insan trofoblast, granülosa hücreleri ve meme kanseri hücrelerinde inhibe ettiğini ve bu etkisini büyük bir olasılıkla enzimin aktif bölgesine kompetatif bağlanarak gösterdiği düşünülmektedir (112). Östrojenin genotoksik ve mitojenik etkilerinin normal over yüzey epitel hücrelerinin neoplastik dönüşümünde etkili olduğu ve hücre büyümesini uyarıp, apoptozu inhibe etmesinde rol oynadığını gösteren çalışmalar doğrultusunda kanser oluşumu üzerine nikotin ve diğer tütün birleşenlerinin koruyucu etki gösterebileceği düşünülebilir (113).

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda sigara kullanmanın over kanseri üzerine 4,5 kat koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Bulduğumuz koruyucu etkinin doğruluğunun belirlenmesi açısından daha geniş popülasyon kesitlerinde çalışılarak ve kullanım miktarlarıyla birlikte daha detaylı veriler toplanarak bilginin güvenilirliğinin artırılabilceğini düşünmekteyiz.

Hong ve arkadaşları prospektif kohort çalışmalarından yaptıkları Meta-Analiz sonucunda alkol kullanımının over kanseri riski oluşturmadığını göstermişlerdir (114). Hollanda’ da gerçekleştirilen diğer bir kohort çalışmada alkol kullanımının over kanseri

riski ile ilişkili olmadığı raporlanmıştır (115). Ancak alkol kullanımının meme kanseri riskini arttırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur (116). Yine literatürde alkol kullanımının risk faktörü olabileceği veya olmadığını gösteren araştırmalar mevcutken, çalışmamız Hong ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçlar içermekte olup, alkol kullanımının over kanseri riski ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir.

Son zamanlarda over kanserinin etiolojisinde risk faktörlerinden üremenin rolü üzerine çalışmalar yapılmış ve artan doğum sayısının özellikle epitelyal over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (117). Hasta ve kontrol grubunun doğum sayıları incelendiğinde, hasta grubunda ($3\pm 2,41$) ortalama doğum sayısının kontrol grubuna ($1,25\pm 1,13$) göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Literatür taramaları sonucunda doğum yapmanın koruyucu etkisi olduğunun belirtilmesine rağmen, sonuçlarımız bu çalışmalar ile paralellik göstermemektedir. Bireylerde koruyucu etkinin kaç doğum sayısından sonra gerçekleştiği, ilk doğum yaptığı yaş, geç doğum yapma gibi faktörlerin bilinmemesinden kaynaklanan bilgi açıklarının geniş kapsamlı ve büyük popülasyonlar da gerçekleştirilen çalışmalar ile netlik kazanacağı kanısındayız.

Leptin etkisi ile epitelyal over kanseri hücre kültüründe, apoptoz ve hücre döngüsü kontrolünün moleküler mekanizmasının anlaşılması adına Ptak ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar ve OVCAR-3 hücre kültüründe leptin reseptörünün hem uzun hem de kısa formunun ekprese olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunun üzerine hücreleri farklı dozlarda leptine maruz bırakarak leptinin hücre popülasyonunu arttırarak hücre döngüsü üzerinde uyarıcı etkisi olduğunu ve apoptotik yolaktaki protein ve pro-apoptotik genlerin ekspresyonunu engellediğini belirtmişlerdir (80).

Jin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise over kanseri hastaları ve sağlıklı bireylerde leptin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüş ve hasta grubunda leptin düzeyinin kontrole göre daha düşük olduğu raporlanmıştır (118).

Yaptığımız çalışmada hasta grubunda serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,001$) ve yapılan lojistik regresyon analizleri sonucunda leptin düzeyindeki artışın hastalık riskini 1 kat arttırdığı saptanmıştır (Kat sayısı= 0,001, $p<0,001$, OR:1,001, %95 CI 1,000-1,001). Over kanseri oluşumundan risk faktörü olabileceğini

düşündüğümüz serum leptin düzeylerindeki artışın, over kanseri erken tanısında önemli bir biyobelirteç olabileceğini ve moleküler mekanizmaları da dahil olmak üzere üzerine çalışılması gereken önemli bir faktör olabileceği görüşündeyiz. Mor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, epitelyal over kanseri tanısında kullanılmak üzere leptin, prolaktin, osteopontin ve IGF-II' yi içeren bir biyobelirteç paneli hazırlanmıştır. Bu dört analitin %95 sensitivite, %95 spesifite, %95 pozitif prediktif değer ve %94 negatif prediktif değer sergilediği belirtilmiştir (119).

Serum leptin düzeyleri ve hastalıklar arasındaki ilişkiler üzerine yapılan bu tekli çalışmaların belirteç panelleri için literatür taramalarında kaynak olabileceğini ve tanıda daha etkili ve kesin sonuçlar elde edilebilecek güvenilir panellerin oluşturulmasına ön ayak olabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm çalışma gruplarını kapsayan ve açlık kan şekeri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan doğrusal regresyon analizi sonucunda, AKŞ ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif doğrusal bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,001$). Innocent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 102 bayanın VKİ ve açlık kan şekeri değerlerinin arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir ($p<0,05$) (120). Buna benzer şekilde, Raju ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 bayanda benzer sonucu vermiştir ($p<0,015$) (121). Çalışmamız literatür ile paralellik göstermekte olup etki büyüklüğünün netleştirilmesi açısından grup sayısının arttırılabileceği kanısındayız.

Vücut kitle indeksi ve serum leptin seviyeler arasındaki ilişkiyi belirlemek adına tüm çalışma grubuna uygulanan doğrusal regresyon analizi sonucunda, VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif doğrusal bir ilişki olduğu saptandı ($p<0,001$). Çalışma grubunun VKİ' i arttıkça, serum leptin düzeyi de yükselmektedir. Paul ve arkadaşları VKİ' nin serum leptin seviyeleri üzerine etkisi araştırmış ve çalışma gruplarındaki bayanlarda VKİ ile serum düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir (122). Çalışmadaki bulgular bizim bulgularımız ile benzerlik göstermektedir. Yine çalışma bulgularımıza paralel olarak, Maskari ve arkadaşları leptin konsantrasyonu ve obez bayanlarda VKİ' ni karşılaştırdıklarında

aralarında güçlü ve pozitif bir korelasyon olduğunu raporlamışlardır (123). Genel olarak artan VKİ' i ile birlikte yağ yüzdesinin de artmasından kaynaklı leptin ekspresyonunun arttığını ve serum düzeyinin de kolere bir şekilde arttığını tahmin etmekteyiz.

Son zamanlarda genetik alt yapının ve genetik varyasyonların kanser gelişimi ve ilerlemesindeki etkisi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Ancak hastalıkların gösterdiği heterojenlikten dolayı hangi genlerin çalışmalarda kullanılmak üzere daha duyarlı olabileceği ile ilgili zorluklar yaşanmaktadır. Leptin geni obezite ile ilişkisinden dolayı ve obezitenin kanser gelişiminde risk faktörü olabileceği ile ilgili yayınlanan raporlar araştırmacıların dikkatini leptin ve biyolojik işlevinde gerekli olan reseptör genindeki varyasyonların kanser üzerine olan etkisine yönlendirmiştir.

Dünyada Leptin G-2548A polimorfizminin dağılımı incelendiğinde: Genel popülasyon da mutant A allelinin görülme sıklığı %40 iken, Afrika popülasyonunda %3, Amerika popülasyonunda %41, Doğu Asya popülasyonunda % 73, Avrupa popülasyonunda %44, Güney Asya popülasyonunda %51'dir. Genel popülasyonda doğal G allelinin görülme sıklığı ise %60 iken, Afrika popülasyonunda %97, Amerika popülasyonunda %59, Doğu Asya popülasyonunda % 27, Avrupa popülasyonunda %56, Güney Asya popülasyonunda %49 olduğu gösterilmiştir (124).

Çalışma grubumuzun tamamında A alleli sıklığı %51,34, G alleli sıklığı ise %48,66 olduğu ve allel dağılımı açısından Güney Asya popülasyonuna benzerlik gösteren bir dağılım gözlemlendi. Leptin G-2548A polimorfizmi genotip ve allel frekansları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=2,097$, $p=0,350$).

Şahin ve arkadaşları Türk popülasyonunda Leptin G-2548A polimorfizmi ile obezite ilişkisini araştırmış ve sağlıklı grupta genotip dağılımını GG %20, AG %49,5, AA %30 ve allel dağılımını G %44,7, A %55 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Leptin G-2548A genotip dağılımının kontrol grubunda GG %25,49, AG %54,90, AA %19,61, hasta grubunda GG %14,75, AG %60,66, AA %24,59 olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda A alleli görülme sıklığının %47,06, G alleli görülme sıklığının %52,94 iken hasta grubunda

A alleli görülme sıklığının %54,92, G alleli görülme sıklığının %45,08 olduğu tespit edilmiştir (125).

Dünyada LeptinR-Q223R polimorfizminin dağılımı incelendiğinde: Genel popülasyon da mutant R allelinin görülme sıklığı %58 iken, Afrika popülasyonunda %59, Amerika popülasyonunda %44, Doğu Asya popülasyonunda %87, Avrupa popülasyonunda %47, Güney Asya popülasyonunda %50'dir. Genel popülasyonda doğal Q allelinin görülme sıklığı ise %42 iken, Afrika popülasyonunda %41, Amerika popülasyonunda %56, Doğu Asya popülasyonunda %13, Avrupa popülasyonunda %53, Güney Asya popülasyonunda %50 olduğu gösterilmiştir (126).

Çalışma grubumuzun tamamında R alleli sıklığı %36,61, Q alleli sıklığı ise %63,39 olduğu ve allel dağılımı açısından Amerika popülasyonuna benzerlik gösteren bir dağılım gözlemlendi. LeptinR-Q223R polimorfizmi genotip ve allel frekansları kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=3,842$, $p=0,146$).

Becer ve arkadaşlarının Türk popülasyonunda LeptinR-Q223R polimorfizminin obezitede lipit profilleri ile ilişkisini incelediği çalışmada, sağlıklı bireylerde genotip dağılımı QQ %44,44, QR %30 ve RR %25,56 olarak tespit edilmiştir. Çalışma bulgularımıza göre LeptinR-Q223R polimorfizmi dağılımının kontrol grubunda QQ %39,22, QR %43,14, RR %17,64, hasta grubunda QQ %37,70 QR %55,74, RR %6,56 olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda Q alleli görülme sıklığının %60,78, R alleli görülme sıklığının %39,22 iken hasta grubunda Q alleli görülme sıklığının %65,57, R alleli görülme sıklığının %34,43 olduğu tespit edilmiştir (127).

Yang ve arkadaşları Leptin G-2548A polimorfizminin kanser riski üzerine etkisini araştırmak adına bir Meta-Analiz çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada 6860 çeşitli kanser türlerini içeren hasta grubu ve 7956 kontrol grubunu içeren konuyla ilgili 15 çalışmanın verileri 2014 tarihine kadar toplanmıştır. Tüm çalışma verilerine göre homozigot mutant (AA) ve homozigot doğal (GG) genotipin non Hodgink's lenfoma kanser riskini arttırdığı raporlanmıştır (OR:1,28, %95 CI 1.07-1,54). Aynı zamanda kolorektal kanser hastalarında AA genotip taşımanın AG genotipi taşımaya göre daha yüksek risk içerdiği raporlanmıştır.

AA genotipini taşıyan Kafkas ve Afrika popülasyonunun Asya popülasyonuna göre daha fazla kanser risk altında olduğu belirtilmiştir (128).

Yang ve arkadaşlarının çalışmasını destekleyen başka Meta-Analiz sonuçları da literatürde mevcuttur (129). He ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir Meta-Analiz sonucu ise AA genotipi taşımanın özellikle prostat kanseri olmak üzere, kanser riskini arttırdığını raporlamışlardır. Ayrıca çalışmada LeptinR-Q223R polimorfizminin de kanser riski üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (75).

Ünsal ve arkadaşları Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmlerinin akciğer kanseri üzerine etkilerini araştırmışlar ve Leptin G-2548A polimorfizmi açısından GA, AA genotiplerini ve A allelini taşımanın hastalık için risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunun yanında LeptinR-Q223R polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark saptayamamışlardır (130).

İranlı bayanlar üzerine yapılan çalışmada Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmleri ve buna bağlı serum seviyelerine bakıldığında meme kanseri riski oluşturmadığını belirtmişlerdir (131). Bu çalışmanın aksine Anuradha ve arkadaşları LeptinR-Q223R polimorfizmi açısından RR homozigot mutant genotip taşımanın meme kanseri gelişiminde risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür (132).

Rodrigues ve arkadaşları oral ve orofaringeal kanserde prognostik bir faktör olarak leptin reseptör ekspresyonunu ve Gln223Arg polimorfizmini incelemiş ve RR homozigot mutant genotip taşımanın kanser gelişiminde QQ homozigot doğal tip taşıyanlara göre hastalık riskini yaklaşık 2,5 kat azalttığını gözlemlemiştir. Aynı zamanda zayıf leptin reseptör ekspresyonunun polimorfizm ile benzer etkiyi gösterip, leptin seviyesi arttırıp bu yolla tümör invazyonu ve metastazına yardımcı olabileceğini raporlamışlardır. Polimorfizm sonucunda değişen reseptör fonksiyonu, sinyal kapasitesi ve sirkülasyondaki leptin seviyesinde değişim olduğu düşünülmektedir. Bu polimorfizm ekstrasellüler bölgede meydana geldiğinden ve değişen amino asit yükü leptin ve reseptörünün zayıf bir ilişki kurmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple, hücre büyüme sinyallerinde azalmaya sebep olabileceği sanılmaktadır. Leptin reseptörü kontrolü altında bulunan yolaklar hücrenin

sağkalımı ve farklılaşması üzerine etkilidir. Bundan dolayı belki de bu polimorfizm hücre büyümesinde inhibitör etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (133).

Çalışmalarımız sonucunda genotipler arasında anlamlı fark gözlenmese de, Leptin G-2548A polimorfizmi açısından hasta grubunda mutant A alleli taşıma oranı daha fazla gözlenmiştir. Ayrıca LeptinR-Q223R polimorfizmi açısından hasta grubunda doğal tip Q alleli taşıma oranının, mutant tip R alleleine taşıma oranına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durumda reseptörde oluşan polimorfizmin reseptörün ekstrasellüler bölgesinde oluşmasından dolayı sinyal iletiminde bozukluklara sebep olabilir. Polimorfizm görülmediği zaman reseptörde olası işlevsel sorunlar meydana gelmeyip, görevini yerine getirebileceği kanısındayız. Leptin polimorfizminin leptin ekspresyonunu arttırdığına dair bilgiler ışığında, artan leptin ve işlevini sorunsuz yerine getiren reseptörler sayesinde aktive olan çeşitli yolaklar kanser gelişimi üzerinde rol oynayabilir.

Hoffstedt ve arkadaşları yaptığı çalışmada, Leptin G-2548A polimorfizminin adipoz dokudan leptin salınımını ve gen ekspresyonunu etkileyebileceğini GA ve GG genotipine göre AA genotipli bireylerde serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (134).

Çalışma grubumuzda, Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R genotiplerin ve allel dağılımlarının, VKİ, VYA ve AKŞ düzeyleri ile ilişkisini incelediğimizde, yalnızca LeptinR-Q223R polimorfizmi açısından hasta grubunda AKŞ değerleri, RR homozigot mutant tipte daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$). Ayrıca hasta grubunda genotip ve allel dağılımları ile hastalık evresi durumları, biyobelirteç düzeyleri, leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Ek olarak, hastaların demografik ve histopatolojik parametreleri ile leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunun evrelere göre demografik ve metabolik verileri arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Sadece hastaların evrelere göre albümin seviyelerinde anlamlı bir fark saptandı ($p=0,047$).

Albümin, peptit ve protein gibi düşük moleküler ağırlıklı moleküllere bağlanarak, yarı ömürlerini uzatmakta ve bağlanan moleküllerin böbrekten atılımına karşı korumaktadır

(135). Serum albümin yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıklarda genellikle beslenme durumunu hesaplamada kullanılan bir parametredir. Serum albüminin meme kanseri, pankreas kanseri, gastrik kanser, kolorektal kanser gibi kanserlerde sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olduğu tanımlanmıştır (136). Son zamandaki çalışmalar over kanserinde serum albüminin prognostik önemini göstermektedir (137).

Birçok literatür, geç evredeki kanser hastaları ile serum albümin düzeyleri arasında ters ilişki olduğunu örneklerle göstermişlerdir. Gupta ve arkadaşları, her evrenin gözlendiği 213 over kanseri hasta grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, 135 hastanın serum albümin düzeylerini ≥ 3.6 g/dl ve 78 hastaninkini ise ≤ 3.5 g/dl bulmuşlardır. Düzeyi ≥ 3.6 g/dl olan grupta ortalama sağkalımın 23.3 ay iken, düzeyi ≤ 3.5 g/dl olan grupta 7.3 ay olduğu belirtilmiştir. Evrelerden, Ca125 düzeyi ve tedavi geçmişinden bağımsız olarak over kanserinde düşük albümin düzeylerinin sağkalım sürecini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca ileri evredeki hastalarında ilk evrelerde bulunanlara göre daha düşük düzeyde serum albümin gözlenmiştir (136).

Asher ve arkadaşları preoperatif over kanseri hastalarında serum albümin düzeyleri ve sağkalım süresi ile ilgili yaptıkları çalışmada, serum albümin düzeyinin over kanseri hastalarında düşük yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermiş ve albüminin prognostik bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (138).

Bizde çalışmamızda hastalarda evrelere göre albümin seviyelerini değerlendirdiğimizde ileri (III-IV) evrede ($3,35\pm 0,55$) albümin seviyesinin ilk (I-II) evrelere ($3,71\pm 0,67$) göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Çalışmamız Gupta ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçları içermektedir. Tanımlanacak her prognostik faktör hastalıkların klinik yönetimi için kaydadeğer önem taşımaktadır. Serum albümin belki de over kanserli hastaların sağkalımında bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılabilir. Geç evrelerde beden zayıflığı ve karında sıvı birikimi kötü beslenmeye sebep olur. Kanser hastalarının beslenme durumu sağkalım ile yakından ilişkilidir ve kandaki albümin düzeyi ile değerlendirilebilir.

Sonuç Olarak Diyebiliriz ki;

Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R polimorfizmlerinin ve serum düzeylerinin over kanseri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amacı ile yaptığımız çalışmada, hasta ve kontrol grubu genotip ve allel dağılımları açısından incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, genotip dağılımına göre leptin ve çözülebilir leptin reseptör düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum leptin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmasına rağmen, bu yüksekliğin hastaların vücut kitle indeksinin kontrollere göre yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışma gruplarımızda örnek sayılarının azlığından dolayı, Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R gen varyasyonlarının, leptin ve çözülebilir leptin reseptör serum düzeylerinin hastalık ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için büyük gruplar kullanılarak yapılacak geniş kapsamlı araştırmaların daha güvenilir sonuçlar doğuracağı kanısındayız. Bu suretle; leptinin hastalık ile genotipik ilişkisine, hastalık patogenezindeki moleküler mekanizmaların çözümlenmesine katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu LS, Yaralı H, Yüce K. ed. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2nd ed. Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara; 2008.
2. Torre LA, Bray F, Siege RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA CANCER J CLIN*.2015; 65: 87-108.
3. Uçar T, Bekar M. Türkiye’ de ve Dünyada Jinekolojik Kanserler. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2010; 13(3): 55-60.
4. Badgwell D, Bast R. Early detection of ovarian cancer. *Disease Markers*. 2007; 23: 397-410.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2014; 136: E359-E386.
6. <http://gco.iarc.fr/today/home> **Erişim Tarihi:** 30.10.2016
7. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/incidence#heading-Zero> **Erişim Tarihi:** 20.09.2016
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, 2013 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. 2016. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2013v01_2.pdf. **Erişim Tarihi:** 09.09.2016.
9. Thanasak Sueblinvong MD, Michael E, Carney MD. Current Understanding of Risk Factors for Ovarian Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2009; 10: 67-81.
10. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer*, 1999; 86: 2517-2524.
11. Prat J, Path F, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human Path*. 2005; 36: 861-870.
12. Body J. Specific keynote:hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol*. 2003; 88: 8-10.

13. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, Schilder RJ, Cortesi L. Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA 1 and 2 Genes. *BioMed Res Int.* 2015; 2015: 1-11.doi:10.1155/2015/341723.
14. Schorge J, Schaffer J, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, ed. *Gynecologic Oncology.* 2 nd ed. In: Williams Gynecology: The McGraw-Hill Companies, 2008.
15. Ozols RF. Ovarian cancer, part II: Treatment. *Curr Probl Cancer.*1992;16:61-126.
16. Merrili MR, Fugal S, Novilla BL, Raphael CM. Cancer risk associates with early and late maternal age at first birth. *Gynecologic Oncology.* 2005; 96: 583-593.
17. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2007;43: 690-709.
18. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000; 19: 3-10.
19. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc.* 2003; 36: 9-17.
20. Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chin. J. Cancer.* 2015; Vol.34 Issue 1: 50-55.
21. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol.* 2005; 18: 19-32.
22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Cotran RS. *Robbins Basic Pathology:* Philadelphia: Saunders; St. Louis: MD Consult LLC, cop, 2009: 728-729.
23. Espina V, Liotta AL. eds. *Molecular Profiling: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* Vol 823. New York: Humana Press; 2012.
24. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124(1): 1-5.
25. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag. 2010; 419-428.

26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients, Ovarian Cancer, Version 1.2015. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/ovarian/index.html#> **Erişim Tarihi:** 14 Eylül 2016.
27. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(2): 96-114.
28. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110: 383-389.
29. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 308-312.
30. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2004; 58: 24-38.
31. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, Fioretti P. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol.* 1992; 44(2): 147-154.
32. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1214-1221; discussion 1221-1212.
33. Ren J, Cai H, Li Y, et al. Tumor markers for early detection of ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10: 787-798.
34. Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21: 1902-1912.

35. Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, Autelitano DJ, Allen D, Grant P, Rice GE. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136: 1079-1088.
36. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, Disilvestro P, Granai CO, Bast RC. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2007; 108: 402-408.
37. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2548-2556.
38. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 30(2): 113-118.
39. Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ahmed SB, Helal AN, Couchane L. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer.* 2006; 6: 38-51.
40. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1): 13-23.
41. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 2006; 393: 7-20.
42. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and Cancer. *Journal of Cellular Physiology.* 2006; 207: 12-22.
43. <http://www.genecards.org/> **Erişim Tarihi:** 06.09.2016.
44. Prolo P, Wong ML, Licinio J. Leptin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 1998; 30: 1285-1290.
45. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413-437.
46. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1AX8> **Erişim Tarihi:** 06.09.2016.
47. Becer E. *Obez Kişilerde Q223R Polimorfizmi ile Leptin, Adiponektin, Resistin ve İnsülin Direnci Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.* Lefkoşa, KKTC: Yakın Doğu Üniversitesi, 2012.

48. Choi JH, Lee KT, Leung PCK. Estrogen receptor alpha pathway is involved in leptin-induced ovarian cancer cell growth. *Carcinogenesis*. 2010; 32(4): 589-596.
49. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet*. 1997; 6(5): 675-679.
50. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Murcer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine foetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 11073-11078.
51. Emilsson V, Liu YL, Awthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islet and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*. 1997; 46: 313-316.
52. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*. 1996; 2: 585-589.
53. Briscoe CP, Hanif S, Arch JR, Tadayyon M. Leptin receptor longform signalling in a human liver cell line. *Cytokine*. 2001; 14: 225-229.
54. Tsuchiya T, Shimi H, Hori T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol*. 1999; 365:273-279.
55. Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Goke M, Beil W, Kuske M, Brabant G, Manns MP, Wagner S. Expression of leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*. 2000; 36: 457-461.
56. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose Tissue as an endocrine and paracrine organ. *International Journal of Obesity*. 1998; 22: 1145-1158.
57. Dagogo-Jack S. ed. *Leptin: Regulation and Clinical Applications*. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. doi 10.1007/978-3-319-09915-6_2.
58. Stratigopoulos G, LeDuc CA, Matsuoka N, Gutman R, Rausch R, Robertson SA, Myers MG Jr, Chung WK, Chua SC Jr, Liebel RL. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(1): 126-135.

59. Kamikubo Y, Dellas C, Loskutoff DJ, Quigley JP, Ruggeri ZM. Contribution of leptin receptor N-linked glycans to leptin binding. *Biochem.J.* 2008; 410: 595–604. doi:10.1042/BJ20071137
60. Lahlou N, Clement K, Carel JC, Vaisse C, Lotton C, Bihan YL, Basdevant A, Lebouc Y, Froguel P, Roger M, Guy-Grand B. Soluble Leptin Receptor in Serum of Subjects with Complete Resistance to Leptin. *Diabetes.* 2000; 49: 1347-1352.
61. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve Diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2007; 209: 35-40.
62. Shimabukuro M, Kazunori K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 4637-4641.
63. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J. Anim. Sci.* 1998; 76: 1405–1420
64. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility.* 2002; 77(3): 433-444.
65. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3909–3913.
66. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Dietel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med.* 1995; 1: 950-953.
67. Özden Ö. *Östrojen Hormonunun Ovariectomize Ratların İnce Bağırsaklarında Leptin Reseptörü Üzerine Etkisi.* Afyonkarahisar, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
68. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet.* 1996; 12: 318-320.
69. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013; 7(2): 207-222.
70. Ünal M. Leptin. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 67(1): 62-67.

71. Ptak A, Gregoraszczyk EL. Bisphenol A induces leptin receptor expression, creating more binding sites for leptin, and activates the JAK/Stat, MAPK/ERK and PI3K/Akt signalling pathways in human ovarian cancer cell. *Toxicology Letters*. 2012; 210: 332-337.
72. Sweeney G. Leptin Signalling. *Cell. Signalling*. 2002; 14: 655-663.
73. Gao Q, Wolfgang MJ, Neschen S, Morino K, Horvath TL, Shulman GI, Fu XY. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility and thermal dysregulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(13): 4661-4666.
74. Xu X, Dong Z, Li Y, Yang Y, Yuan Z, Qu X, Kong B. The upregulation of signal transducer and activator of transcription 5-dependent microRNA-182 and microRNA-96 promotes ovarian cancer cell proliferation by targeting forkhead box O3 upon leptin stimulation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013; 45: 536-545.
75. He J, Xi B, Ruiter R, Shi TY, Zhu ML, Wang MY, Li QX, Zhou XY, Qiu LX, Wei QY. Association of *LEP* G2548A and *LEPR* Q223R Polymorphisms with Cancer Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013; 8(10): e75135.
76. Han CZ, Du LL, Jing JX, Zhao XW, Tian FG, Shi J, Tian BG, Liu XY, Zhang LJ. Associations among lipids, leptin, and leptin receptor gene Gln223Arg polymorphisms and breast cancer in China. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 126: 38-48.
77. Mohammadzadeh G, Ghaffari MA, Bafandeh A, Hosseini SM. Effect of leptin receptor Q223R polymorphism on breast cancer risk. *Iran J Basic Med Sci*. 2014; 17: 588-594.
78. Ragin CC, Dallal C, Okobia M, Modugno F, Chen J, Garte S, Taioli E. Leptin levels and Leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations. *Infection Agents and Cancer*. 2009; 4(Suppl 1): 1-13.
79. Hinuy HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampaio Mf, Armaganijan D, Salazar LA, Hirata RD. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(4): 611-616.

80. Ptak A, Kolaczowska, Gregoraszczyk EL. Leptin stimulation of cell cycle and inhibition of apoptosis gene and protein expression in OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Endocrine*. 2013; 43: 394-403.
81. Uddin S, Bu R, Ahmed M, Abubaker J, Al-Dayel F, Bavi P, Al-Kuraya KS. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2009; 8: 74. doi: 10.1186/1476-4598-8-74.
82. Hursting SD, DiGiovanni J, Dannenberg AJ, Azrad M, LeRoith D, Demark-Wahnefried W, Kakarala M, Brodie A, Berger NA. Obesity, Energy Balance and Cancer: New Opportunities for Prevention. *Cancer Prev Res(Phila)*. 2012; 5(11): 1260-1272.
83. Ma Y, Liu Z, Zhang Y, Lu B. Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women. *J Gynecol Oncol*. 2013; 24(4): 336-341.
84. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*. 2009. 115(4): 812-822.
85. Choi JH, Park SH, Leung PCK, Choi KC. Expression of Leptin Receptors and Potential Effects of Leptin on the Cell Growth and Activation of Mitogen- activated Protein Kinases in Ovarian Cancer Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 207-210.
86. Witt S, Neumann J, Zierdt H, Gebel G, Röscheisen C. Establishing a novel automated magnetic bead-based method for the extraction of DNA from a variety of forensic samples. *Forensic Sci Int Genet*. 2012; 6(5): 539-457. doi: 10.1016/j.fsigen.2012.01.002.
87. Li X, Wu Y, Zhang L, Cao Y, Li Y, Li J, Zhu L, Wu G. Comparison of three common DNA concentration measurement methods. *Anal Biochem*. 2014; 451:18-24.
88. Shan G, Lipton C, Gee SJ, Hammock BD. Immunoassay, biosensors and other nonchromatographic methods. In: Lee PW, ed. *Handbook of residue analytical methods for agrochemicals*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester; 2002: 623-679.

89. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *Journal of Geriatric Oncology*. 2016; 7: 354-361.
90. Doubeni CA, Doubeni ARB, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *American Family Physician*. 2016; 93(11): 937-944.
91. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> **Erişim tarihi:** 30.10.2016
92. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> **Erişim tarihi:** 01.09.2016
93. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ. Body Mass Index, Height, and the Risk of Ovarian Cancer Mortality in a Prospective Cohort of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(9): 822-828.
94. England A, Tretli S, Bjorge T. Height, Body Mass Index, and Ovarian Cancer: A Follow-Up of 1.1 Million Norwegian Woman. *Journal of the National Cancer Institue*. 2003; 95(16): 1244-1248.
95. Bae HS, Kim HJ, Hong JH, Lee JK, Lee NW, Song JY. Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 41.
96. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW, Holman CDJ. Body Mass Index in Relation to Ovarian Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*. 2005; 14(5): 1307-1310.
97. Poorolajal J, Jenabi E, Masoumi SZ. Body Mass Index Effects on Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 15(18):7665-7671.
98. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control*. 2001; 12; 855-63.
99. Syed, V, Ulinski, G., Mok, S. C., Yiu, G. K., and Ho, S-M. Expression of gonadotropin receptor and growth responses to key reproductive hormones in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Cancer Res*. 2011; 61: 6768–6776.

100. Verbraecken J, Heyning PV, Backer WD, Gaal LV. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006; 55: 515-524.
101. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2010; 5(1): e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933.
102. Clero E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teinturier C, Diallo I, Doyon F, Guenel P, de Vathaire F. Pooled analysis of two case-control studies in New Caledonia and French Polynesia of body mass index and differentiated thyroid cancer: the importance of body surface area. *Thyroid*. 2010; 20: 1285–1293.
103. Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MMK, Zimmerman B, Lenihan DJ, DeGeest K, Lubaroff DM, Shinn EH, Sood AK, Lutgendorf SK. Glucose as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer*. 2009; 115(5): 1021-1027.
104. Lambe M, Wigertz A, Garmo H, Walldius G, Jungner I, Hammar N. Impaired glucose metabolism and diabetes and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 1163-1171.
105. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-183.
106. Bjorge T, Lukanova A, Tretli S, Manjer J, Ulmer H, Stocks T, Selmer R, Nagel G, Almquist M, Concini H, Hallmans G, Jonsson H, Haggström C, Stattin P, Engeland A. Metabolic risk factors and ovarian cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *International Journal of Epidemiology*. 2011; 40: 1667-1677.
107. Lee JY, Jeon I, Kim JW, Song YS, Yoon JM, Park SM. Diabetes Mellitus and Ovarian Cancer Risk A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013; 23(3): 402-412.
108. Shah MM, Erickson BK, Matin T, McGwin G, Martin JY, Daily LB, Pasko D, Haygood CW, Fauci JM, Leath CA. Diabetes mellitus and ovarian cancer: More complex than just increasing risk. *Gynecologic Oncology*. 2014; 135: 273-277.

109. Adler AI, Weiss NS, Kamb ML, Lyon JL. Is diabetes mellitus a risk factor for ovarian cancer? A case-control study in Utah and Washington (United States). *Cancer Cause and Control*. 1996; 7: 475-478.
110. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103: 1122-1129.
111. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Webb PM. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia). *Cancer Causes and Control*. 2001; 12: 713-719.
112. Biegon A, Kim SW, Logan J, Hooker JM, Muench L, Fowler JS. Nicotine Blocks Brain Estrogen Synthase (Aromatase): In Vivo Positron Emission Tomography Studies in Female Baboons. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(8): 774-777.
113. Ho SM. Estrogen, Progesterone and Epithelial Ovarian Cancer. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003; 1:77. doi: [10.1186/1477-7827-1-73](https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-73).
114. Hong HY, Jing L, Hong L, Shan HS, Yan L, Ju L. Association between alcohol consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*. 2015; 15:223.
115. Schouten LJ, Zeegers MPA, Goldbohm RA, Brandt PA. Alcohol and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes and Control*. 2004; 15: 201-2019.
116. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Bernstein L, Stram DO, Anton-Culver H, Deapen D, Mohrenweiser H, Peel D, Pinder R, Ross RK, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes and Control*. 2007; 18: 91-103.
117. Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women a population-based study in Finland. *Gynecologic Oncology*. 2006; 103: 207-2011.

118. Jin JH, Kim HJ, Kim CY, Kim YH, Ju W, Kim SC. Association of plasma adiponectin and leptin levels with the development and progression of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci*. 2016; 59(4): 279-285.
119. Mor G, Visitin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, Luo Y, Bray-Ward P, Ward DC. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(21): 7677-7682.
120. Innocent O, ThankGod OO, Sandra EO, Josiah IE. Correlation between body mass index and blood glucose levels among some Nigerian Undergraduates. *HOAJ Biology*. 2013; 2. doi: 10.7243/2050-0874-2-4.
121. Raju GM, Vijayanath V, Anitha MR. Relation of Body Mass Index With Fasting Blood Sugar and Triglycerids Level in Healthy Young Adult Meical Students. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2012; 2(1): 33-40.
122. Paul RF, Hassan M, Nazar HS, Gillani S, Afzal N, Qayyum I. Effect of Body Mass Index on Serum Leptin Levels. *JAMC*. 2011; 23(3): 40-43.
123. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation Between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univesity Medical Journal*. 2006; 6(2): 27-31.
124. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=7:128238230-128239230;v=rs7799039;vdb=variation;vf=4594125. **Erişim Tarihi:** 15.09.2016
125. Şahin S, Rüstemoğlu A, Tekcan A, Taşliyurt T, Güven H, Yiğit S. Investigation of Associations between Obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G Polymorphisms in a Turkish Population. *Disease Markers*. 2013; 35(6): 673-677.
126. http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:65592330-65593330;v=rs1137101;vdb=variation;vf=800724. **Erişim Tarihi:** 15.09.2016

127. Becer E, Mehmetcik G, Bareke H, Serakıncı N. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects. *Gene*. 2013; 529(1): 16-20.
128. Yang Y, Liu P, Guo F, Liu R, Yang Y, Huang C, Shu H, Gong J, Cai M. Genetic G2548A polymorphism of leptin gene and risk of cancer: a meta-analysis of 6860 cases and 7956 controls. *JBUON*. 2014; 19(4): 1096-1104.
129. Liu Y, Wu H, Zhu Y, Gao Y. Genetic association between leptin-2548G/A polymorphism and risk of cancer: a meta analysis. *Int J Exp Med*. 2015; 8(1): 448-455.
130. Ünsal M, Kara N, Karakuş N, Tural S, Elbistan M. Effects of leptin and leptin receptor gene polymorphisms on lung cancer. *Tumor Biol*. 2014; 35(10): 10231-10236.
131. Mahmoudi R, Alavicheh BN, Mozaffari MAN, Fararouei M, Nikseresht M. Polymorphisms of Leptin (-2548 G/A) and Leptin Receptor (Q223R) Genes in Iranian Women with Breast Cancer. *International Journal of Genomics*. 2015; Article ID 132720, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/132720>
132. Anuradha C, Madanranjit P, Surekha D, Raghunadharao D, Rani NS, Vishnupriya S. Association of Leptin Receptor (LEPR) Q223R Polymorphism with Breast Cancer. *Global Journal Of Medical Research*. 2012; 12(1): 21-29.
133. Rodrigues PRS, Maia LL, Santos M, Peterle GT, Alves LU, Takamori JT, Souza RP, Barbosa WM, Mercante AMC, Nunes FD, Carvalho MB, Tajara EH, Louro ID, Silvia-Conforti AMA. Leptin receptor expression and Gln223Arg polymorphism as prognostic markers in oral and oropharyngeal cancer. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14(4): 14979-14988.
134. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A Polymorphism in the Leptin Promoter Region (-2548 G/A) Influences Gene Expression and Adipose Tissue Secretion of Leptin. *Horm Metab Res*. 2002; 34: 355-359.

135. Lowenthal MS, Mehta AI, Frogale K, Bandle RW, Araujo RP, Hood BL, Veenstra TD, Conrads TP, Goldsmith P, Fishman D, Petricoin III EF, Liotta LA. Analysis of Albumin-Associated Peptides and Proteins from Ovarian Cancer Patients. *Clinical Chemistry*. 2005; 51(10): 1933-1945.
136. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Dahlk S, Grutsch JF, Lis CG. Is Serum Albumin an Independent Predictor of Survival in Ovarian Cancer? *Clinical Ovarian Cancer*. 2009; 2(1): 52-56.
137. Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, Naylor B, Price M. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1994; 101: 888-893.
138. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol*. 2012; 29: 2005-2009.

HAM VERİLER

Notes

Output Created		05-JUN-2016 19:11:28
Comments		
Input	Data	C:\Users\Asus\Desktop\overleptn 2. eğri
	Active Dataset	23.05.2016 SON HALİ.sav
	Filter	DataSet1
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	<none>
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	112
	Cases Used	User-defined missing values are treated as missing.
Syntax		Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table. CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY LEPgenotip LEPgenotipAA LEPgenotipAG LEPgenotipGG LEPalleIA LEPalleIG /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	
	Elapsed Time	00:00:00,02
	Dimensions Requested	00:00:00,01
	Cells Available	2
		131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * LEPgenotip	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipAA	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipAG	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipGG	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPallelA	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPallelG	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%

hasta_kontrol_grubu * LEPgenotip

Crosstab

			LEPgenotip			Total
			GG	AA	AG	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	13	10	28	51
		Expected Count	10,0	11,4	29,6	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	25,5%	19,6%	54,9%	100,0%
		% within LEPgenotip	59,1%	40,0%	43,1%	45,5%
	over ca	Count	9	15	37	61
		Expected Count	12,0	13,6	35,4	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	14,8%	24,6%	60,7%	100,0%
		% within LEPgenotip	40,9%	60,0%	56,9%	54,5%
Total	Count	22	25	65	112	
	Expected Count	22,0	25,0	65,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	19,6%	22,3%	58,0%	100,0%	
	% within LEPgenotip	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	2,097 ^a	2	,350
Likelihood Ratio	2,094	2	,351
Linear-by-Linear Association	1,189	1	,275
McNemar-Bowker Test	.	.	. ^b
N of Valid Cases	112		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,02.

b. Computed only for a P x P table, where P must be greater than 1.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa N of Valid Cases	,049 112	,039	1,280	,201

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipAA

Crosstab

			LEPgenotipAA		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	41	10	51
		Expected Count	39,6	11,4	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	80,4%	19,6%	100,0%
		% within LEPgenotipAA	47,1%	40,0%	45,5%
	over ca	Count	46	15	61
		Expected Count	47,4	13,6	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	75,4%	24,6%	100,0%
		% within LEPgenotipAA	52,9%	60,0%	54,5%
Total	Count	87	25	112	
	Expected Count	87,0	25,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	77,7%	22,3%	100,0%	
	% within LEPgenotipAA	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,398 ^a	1	,528		
Continuity Correction ^b	,162	1	,687		
Likelihood Ratio	,400	1	,527		
Fisher's Exact Test				,650	,345
Linear-by-Linear Association	,394	1	,530		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,38.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa N of	,047	,074	,631	,528
Valid Cases		112			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,337	,541	3,302
For cohort LEPgenotipAA = yok	1,066	,875	1,299
For cohort LEPgenotipAA = var	,797	,393	1,619
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipAG

Crosstab

			LEPgenotipAG		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	23	28	51
		Expected Count	21,4	29,6	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	45,1%	54,9%	100,0%
		% within LEPgenotipAG	48,9%	43,1%	45,5%
	over ca	Count	24	37	61
		Expected Count	25,6	35,4	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	39,3%	60,7%	100,0%
		% within LEPgenotipAG	51,1%	56,9%	54,5%
Total	Count	47	65	112	
	Expected Count	47,0	65,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	42,0%	58,0%	100,0%	
	% within LEPgenotipAG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,378 ^a	1	,539		
Continuity Correction ^b	,178	1	,673		
Likelihood Ratio	,377	1	,539		
Fisher's Exact Test				,569	,336
Linear-by-Linear Association	,374	1	,541		
McNemar Test				,678 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,40.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa N of	,058	,094	,614	,539
	Valid Cases	112			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,266	,596	2,691
For cohort LEPgenotipAG = yok	1,146	,742	1,770
For cohort LEPgenotipAG = var	,905	,657	1,247
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPgenotipGG

Crosstab

			LEPgenotipGG		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	38	13	51
		Expected Count	41,0	10,0	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	74,5%	25,5%	100,0%
		% within LEPgenotipGG	42,2%	59,1%	45,5%
	over ca	Count	52	9	61
		Expected Count	49,0	12,0	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	85,2%	14,8%	100,0%
		% within LEPgenotipGG	57,8%	40,9%	54,5%
Total	Count	90	22	112	
	Expected Count	90,0	22,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	80,4%	19,6%	100,0%	
	% within LEPgenotipGG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,028 ^a	1	,154		
Continuity Correction ^b	1,405	1	,236		
Likelihood Ratio	2,024	1	,155		
Fisher's Exact Test				,232	,118
Linear-by-Linear Association	2,010	1	,156		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,02.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa N of Valid Cases	-,101 112	,072	-1,424	,154

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,506	,196	1,305
For cohort LEPgenotipGG = yok	,874	,722	1,059
For cohort LEPgenotipGG = var	1,728	,805	3,710
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPalleIA

Crosstab

			LEPalleIA		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	13	38	51
		Expected Count	10,0	41,0	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	25,5%	74,5%	100,0%
		% within LEPalleIA	59,1%	42,2%	45,5%
	over ca	Count	9	52	61
		Expected Count	12,0	49,0	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	14,8%	85,2%	100,0%
		% within LEPalleIA	40,9%	57,8%	54,5%
Total	Count	22	90	112	
	Expected Count	22,0	90,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	19,6%	80,4%	100,0%	
	% within LEPalleIA	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,028 ^a	1	,154		
Continuity Correction ^b	1,405	1	,236		
Likelihood Ratio	2,024	1	,155		
Fisher's Exact Test				,232	,118
Linear-by-Linear Association	2,010	1	,156		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,02.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,113			
N of Valid Cases	N of Valid Cases	112	,080	1,424	,154

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,977	,767	5,097
For cohort LEPalleIA = yok	1,728	,805	3,710
For cohort LEPalleIA = var	,874	,722	1,059
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPalleIG

Crosstab

			LEPalleIG		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	10	41	51
		Expected Count	11,4	39,6	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	19,6%	80,4%	100,0%
		% within LEPalleIG	40,0%	47,1%	45,5%
	over ca	Count	15	46	61
		Expected Count	13,6	47,4	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	24,6%	75,4%	100,0%
		% within LEPalleIG	60,0%	52,9%	54,5%
Total	Count	25	87	112	
	Expected Count	25,0	87,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	22,3%	77,7%	100,0%	
	% within LEPalleIG	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,398 ^a	1	,528		
Continuity Correction ^b	,162	1	,687		
Likelihood Ratio	,400	1	,527		
Fisher's Exact Test				,650	,345
Linear-by-Linear Association	,394	1	,530		
McNemar Test				,001 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,38.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa N of Valid Cases	-,052 112	,082	-,631	,528

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,748	,303	1,847
For cohort LEpalleIG = yok	,797	,393	1,619
For cohort LEpalleIG = var	1,066	,875	1,299
N of Valid Cases	112		

Croostab

Output Created		05-JUN-2016 19:27:10
Comments		
Input	Data	C:\Users\Asus\Desktop\overleptn 2. eğri 23.05.2016 SON HALI.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	
	File	112
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p> /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY LEPRgenotip LEPRgenotipQQ LEPRgenotipQR LEPRgenotipRR LEPRalleIQ LEPRalleIR</p> <p> /FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p> /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR</p> <p> /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN</p> <p> /COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotip	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotipQQ	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotipQR	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotipRR	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPRallelQ	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LEPRallelR	112	100,0%	0	0,0%	112	100,0%

hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotip
Crosstab

			LEPRgenotip			Total
			QQ	RR	QR	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	20	9	22	51
		Expected Count	19,6	5,9	25,5	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	39,2%	17,6%	43,1%	100,0%
	over ca	Count	23	4	34	61
		Expected Count	23,4	7,1	30,5	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	37,7%	6,6%	55,7%	100,0%
Total	Count	43	13	56	112	
	Expected Count	43,0	13,0	56,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	38,4%	11,6%	50,0%	100,0%	
	% within LEPRgenotip	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	3,842 ^a	2	,146
Likelihood Ratio	3,880	2	,144
Linear-by-Linear Association	,630	1	,427
McNemar-Bowker Test	.	.	. ^b
N of Valid Cases	112		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,92.

b. Computed only for a PxP table, where P must be greater than 1.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases Kappa N	-,031 112	,041	-,771	,440

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

Hasta_Kontrol_Grubu * LEPRgenotipQQ

Crosstab

			LEPRgenotipQQ		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	31	20	51
		Expected Count	31,4	19,6	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,8%	39,2%	100,0%
	over ca	Count	38	23	61
		Expected Count	37,6	23,4	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	62,3%	37,7%	100,0%
		% within LEPRgenotipQQ	44,9%	46,5%	45,5%
Total	Count		69	43	112
	Expected Count		69,0	43,0	112,0
	% within hasta_kontrol_grubu		61,6%	38,4%	100,0%
	% within LEPRgenotipQQ		100,0%	100,0%	100,0%

Chi- Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,027 ^a	1	,870		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,027	1	,870		
Fisher's Exact Test				1,000	,512
Linear-by-Linear Association	,027	1	,871		
McNemar Test				,025 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,58.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases Kappa N	-,015 112	,090	-,164	,870

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,938	,437	2,015
For cohort LEPRgenotipQQ = yok	,976	,727	1,310
For cohort LEPRgenotipQQ = var	1,040	,650	1,664
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotipQR

Crosstab

			LEPRgenotipQR		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	29	22	51
		Expected Count	25,5	25,5	51,0
		% within hasta_kontrol_grubu	56,9%	43,1%	100,0%
		% within LEPRgenotipQR	51,8%	39,3%	45,5%
	over ca	Count	27	34	61
		Expected Count	30,5	30,5	61,0
		% within hasta_kontrol_grubu	44,3%	55,7%	100,0%
		% within LEPRgenotipQR	48,2%	60,7%	54,5%
Total	Count	56	56	112	
	Expected Count	56,0	56,0	112,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	50,0%	50,0%	100,0%	
	% within LEPRgenotipQR	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	1,764 ^a	1	,184	,255	,127
Continuity Correction ^b	1,296	1	,255		
Likelihood Ratio	1,769	1	,184		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,748	1	,186		
McNemar Test				,568 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 25,50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases	Kappa N	,125 112	,093	1,328	,184

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,660	,784	3,514
For cohort LEPRgenotipQR = yok	1,285	,888	1,859
For cohort LEPRgenotipQR = var	,774	,526	1,139
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPRgenotipRR

Crosstab

			LEPRgenotipRR		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	42	9	51
		Expected Count	45,1	5,9	51,0
		% within	82,4%	17,6%	100,0%
		hasta_kontrol_grubu			
		% within LEPRgenotipRR	42,4%	69,2%	45,5%
	over ca	Count	57	4	61
		Expected Count	53,9	7,1	61,0
		% within	93,4%	6,6%	100,0%
		hasta_kontrol_grubu			
		% within LEPRgenotipRR	57,6%	30,8%	54,5%
Total	Count	99	13	112	
	Expected Count	99,0	13,0	112,0	
	% within	88,4%	11,6%	100,0%	
	hasta_kontrol_grubu				
	% within LEPRgenotipRR	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi- Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,329 ^a	1	,068		
Continuity Correction ^b	2,336	1	,126		
Likelihood Ratio	3,361	1	,067		
Fisher's Exact Test				,082	,063
Linear-by- Linear Association	3,300	1	,069		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,92.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases	Kappa N -,103 112	,059	-1,825	,068

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,327	,094	1,136
For cohort LEPRgenotipRR = yok	,881	,764	1,017
For cohort LEPRgenotipRR = var	2,691	,880	8,228
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPRalleIQ

Crosstab

			LEPRalleIQ		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	9	42	51
		Expected Count	5,9	45,1	51,0
		% within	17,6%	82,4%	100,0%
		% within LEPRalleIQ	69,2%	42,4%	45,5%
	over ca	Count	4	57	61
		Expected Count	7,1	53,9	61,0
		% within	6,6%	93,4%	100,0%
		% within LEPRalleIQ	30,8%	57,6%	54,5%
Total	Count	13	99	112	
	Expected Count	13,0	99,0	112,0	
	% within	11,6%	88,4%	100,0%	
	% within LEPRalleIQ	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,329 ^a	1	,068		
Continuity Correction ^b	2,336	1	,126		
Likelihood Ratio	3,361	1	,067		
Fisher's Exact Test				,082	,063
Linear-by-Linear Association	3,300	1	,069		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,92.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases	Kappa N ,118 112	,066	1,825	,068

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	3,054	,881	10,588
For cohort LEPRalleIQ = yok	2,691	,880	8,228
For cohort LEPRalleIQ = var	,881	,764	1,017
N of Valid Cases	112		

hasta_kontrol_grubu * LEPRalleIR

Crosstab

			LEPRalleIR		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	20	31	51
		Expected Count	19,6	31,4	51,0
		% within	39,2%	60,8%	100,0%
		% within LEPRalleIR	46,5%	44,9%	45,5%
	over ca	Count	23	38	61
		Expected Count	23,4	37,6	61,0
		% within	37,7%	62,3%	100,0%
		% within LEPRalleIR	53,5%	55,1%	54,5%
Total	Count	43	69	112	
	Expected Count	43,0	69,0	112,0	
	% within	38,4%	61,6%	100,0%	
	% within LEPRalleIR	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,027 ^a	1	,870		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,027	1	,870		
Fisher's Exact Test				1,000	,512
Linear-by-Linear Association	,027	1	,871		
McNemar Test				,341 ^c	
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,58.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement of Valid Cases	Kappa N ,015 112	,094	,164	,870


a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,066	,496	2,289
For cohort LEPRalleIR = yok	1,040	,650	1,664
For cohort LEPRalleIR = var	,976	,727	1,310
N of Valid Cases	112		

FORMLAR

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	<h1>KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</h1>
---	---

Araştırmanın Açık Adı: Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması

Araştırmanın Özeti: Over kanseri oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek amacıyla, over kanseri gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

İş bu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum “**Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması**” isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek **10ml** miktarda ve **araştırma** amaçla kullanılacak biyolojik materyali **26 Ağustos Yerleşimi Yeditepe Üniversitesi, Kayışdağı / İstanbul** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalında**ndaki merkeze göndermeden önce ALICI kurumdan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için, ya da gönderici kurumun yeniden yazılı iznini almak koşulu ile ikincil amaç için kullanılabilir.
2. ALICI biyolojik materyali gönderici kurumun yazılı izni olmadan üçüncü şahıslara vermeyecektir. ALICI üçüncü şahıslardan gelebilecek istekleri GÖNDERİCİ'ye bildirecektir.
3. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
4. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı'nın ve Etik Kurul'un onayladığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımının bazı tehlikeli özelliklerinin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Biyolojik materyali sağlayan kurum bu konuda sorumlu değildir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI yapılacak ortak bir yayınla ya da doğabilecek patent hakkı ve ticari gelişmelerle ilgili haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. Bu anlaşma aşağıdaki iki maddeden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde son bulacaktır.
 - a. Araştırmanın sonlanması durumunda,
 - b. Taraflardan herhangi birinin diğerine gönderdiği yazılı uyarıyı takiben 30 (otuz) gün içinde

Anlaşma kurallarına uymama; patent haklarının ihlali veya sağlık tehdidi oluşturan riskler dışında bu anlaşma 8 (b) koşulunda materyali sağlayan tarafın yazılı uyarısı ile bitirilecek olursa ALICI'nın araştırmasının engellenmemesi için ve ALICI'nın isteği üzerine materyali sağlayan araştırmacı 1 (bir) yıla kadar varan bir süre içinde anlaşmanın sonlanacağı bir tarih belirleyebilir.

9. ALICI bu anlaşmanın bitiminde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
10. GÖNDERİCİ biyolojik materyali toplama, hazırlama ve göndermek için bir ücret talep ediyorsa bu ücret burada belirtilecektir.
11. Bu anlaşmanın yürümesinde ALICI ve GÖNDERİCİ kurum amirleri ile destekleyici sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Doç. Dr. A. Cem İYİBOZKURT
Uzmanlık Alanı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kurumu:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Adresi:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Telefon:	0532-513 86 23
Faks:	
E-posta:	cemi@yaho.com

Adı Soyadı ve Unvanı:	Prof. Dr. Ahmet BÜYÜKÖREN
Uzmanlık Alanı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kurumu:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Adresi:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Telefon:	0532-232-46-40
Faks:	
E-posta:	ahmetbuyukoren@hotmail.com

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	MsC.Selvi DUMAN
Uzmanlık Alanı:	-
Kurumu:	Yeditepe üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Adresi:	Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 26 Ağustos Yerleşimi, Kayışdağı Cad. 34755 Kayışdağı / İSTANBUL.
Telefon:	0543 932 67 28
Faks:	
E-posta:	duman.selvi@hotmail.com / selvi.duman@yeditepe.edu.tr

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" de kabul edilir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

Araştırmanın Açık Adı: Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması

Araştırmanın Özeti: Over kanseri oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek amacıyla , over kanseri gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

İş bu anlaşma ile biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum “**Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması**” isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek **10ml** miktarda ve **araştırma** amaçla kullanılacak biyolojik materyali **26 Ağustos Yerleşimi Yeditepe Üniversitesi, Kayışdağı / İstanbul** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalında**ndaki merkeze göndermeden önce ALICI kurumdan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için, ya da gönderici kurumun yeniden yazılı iznini almak koşulu ile ikincil amaç için kullanılabilir.
2. ALICI biyolojik materyali gönderici kurumun yazılı izni olmadan üçüncü şahıslara vermeyecektir. ALICI üçüncü şahıslardan gelebilecek istekleri GÖNDERİCİ'ye bildirecektir.
3. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik bilgileri olmaksızın ALICI'ya gönderilecektir.
4. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI'ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı'nın ve Etik Kurul'un onayladığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.
6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımının bazı tehlikeli özelliklerinin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Biyolojik materyali sağlayan kurum bu konuda sorumlu değildir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI yapılacak ortak bir yayımla ya da doğabilecek patent hakkı ve ticari gelişmelerle ilgili haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. Bu anlaşma aşağıdaki iki maddeden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde son bulacaktır.
 - c. Araştırmanın sonlanması durumunda,
 - d. Taraflardan herhangi birinin diğerine gönderdiği yazılı uyarıyı takiben 30 (otuz) gün içinde

Anlaşma kurallarına uymama; patent haklarının ihlali veya sağlık tehdidi oluşturan riskler dışında bu anlaşma 8 (b) koşulunda materyali sağlayan tarafın yazılı uyarısı ile bitirilecek olursa ALICI'nın araştırmasının engellenmemesi için ve ALICI'nın isteği üzerine materyali sağlayan araştırmacı 1 (bir) yıla kadar varan bir süre içinde anlaşmanın sonlanacağı bir tarih belirleyebilir.

9. ALICI bu anlaşmanın bitiminde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
10. GÖNDERİCİ biyolojik materyali toplama, hazırlama ve göndermek için bir ücret talep ediyorsa bu ücret burada belirtilecektir.
11. Bu anlaşmanın yürümesinde ALICI ve GÖNDERİCİ kurum amirleri ile destekleyici sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Doç. Dr. Rukset ATTAR
Uzmanlık Alanı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Adresi:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Devlet Yolu Ankara Cad., 34752 Kozyatağı – İstanbul.
Telefon:	(0216) 578 42 02
Faks:	-
E-posta:	ruksetattar@yeditepe.edu.tr / ruksetattar@hotmail.com

Adı Soyadı ve Unvanı:	Doç. Dr. Gazi YILDIRIM
Uzmanlık Alanı:	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Adresi:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Devlet Yolu Ankara Cad., 34752 Kozyatağı – İstanbul.
Telefon:	0 216 578 4200 / 0 532 430 1513
Faks:	-
E-posta:	gaziyildirim@yeditepe.edu.tr

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	MsC.Selvi DUMAN
Uzmanlık Alanı:	-
Kurumu:	Yeditepe üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Adresi:	Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 26 Ağustos Yerleşimi, Kayışdağı Cad. 34755 Kayışdağı / İSTANBUL.
Telefon:	0543 932 67 28
Faks:	-
E-posta:	duman.selvi@hotmail.com / selvi.duman@yeditepe.edu.tr

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı “end use certificate” “son kullanım sertifikası” de kabul edilir.



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİTESİ
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMU

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası:

Araştırmanın Konusu: Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması

Araştırmanın Amacı: Over kanseri oluşumunda genetik zeminin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek amacıyla, over kanseri gelişimine risk oluşturabileceğini düşündüğümüz Leptin G-2548A ve LeptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılmasını amaçladık.

Araştırmanın Süresi: 2 yıl

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı:100

Araştırmada İzlenecek Yöntem: DNA izolasyonu
PCR-PRLF veya RealTime PCR
ELİSA

Alternatif Tedavi veya Girişimler: ÇALIŞMA KAPSAMINDA TEDAVİ / GİRİŞİM YOK

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: YOK

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

MsC. Selvi DUMAN / 0543-932-67-28/0216 578 00 00-(1526)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

Bu çalışmada Yeditepe Üniversitesi Hastanesi ve İstanbul Üniversitesi Çapa Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Over Kanseri tanısı konmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı bayan kontrol olmak üzere toplam 100 gönüllünün Leptin G-2548A (rs7799039) ve LeptinR-Q223R (rs1137101) genlerinin polimorfizmlerinin tayininde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve Agoroz jel elektroforezi veya RealTime PCR yöntemleri kullanılacaktır. Serum örneklerinden, leptin ve çözülebilir leptin reseptör seviyeleri tayini ticari ELISA kitleri kullanılarak yapılacaktır.

ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL **EDİLME** KRİTERLERİ

1. 20 Yaş Üstü Olmak
2. Kadın Olmak
3. Over Kanseri Teşhisi Konulmuş Olmak (Hasta Grubu İçin)
4. Gönüllü olmak

ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL **EDİLMEME** KRİTERLERİ

1. Araştırmaya Katılmayı Reddetmek
2. Over Kanseri Olmak (Kontrol Grubu İçin)

ETİK KURUL KARARI



Sayı : 37068608-6100-15-1025
Konu: Etik kurul Başvurusu hk.

08 / 04 / 2015

İlgili Makama (Sayın Selvi Duman)

Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Bölümünde gerçekleştirilmesi planlanan Selvi Duman'ın sorumlu olduğu "Over Kanseri Hastalarında Leptin G-2548A ve leptinR-Q223R Gen Varyantlarının, Serum Leptin ve Leptin Reseptörü Seviyeleri ile İlişkisinin Araştırılması" isimli araştırma projesine ait KAEK Başvuru Dosyası (Kayıt sayılı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08-04 2015 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (Karar No: 55/462).

Bilginizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Turgay ÇELİK
Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Selvi	Soyadı	Duman
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	11.03.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	17837419998
Email	dumanselvi@hotmail.com	Tel	05439326728

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü	2010
Lisans	Onsekiz Mart Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	2008
Lise	Şişli Kurtuluş Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman Teknik Personel	Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri	2011- Halen
2.	Biyolog	DÜZEN Mikrobiyoloji Laboratuvarı	2010-2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) ALES Puanı	71.151	70.557	68.498

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Bilimsel Çalışmalar

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

1	RRM1, RRM2 and ERCC2 Gene Polymorphisms in Coronary Artery Disease. Altıncılıç EM, İsbir S, Görmüş U, Yılmaz SG, Dalan AB, Duman S, İsbir T. <i>In Vivo</i> . 2016; 30: 611-616.
2	Antibacterial surface properties of various fluoride-releasing restorative materials in vitro. Sungurtekin E, Ozdemir Ozenen D, Duman S , Acuner C, Sandalli N. <i>J Appl Biomater Funct Mater</i> . 2014; 13(2): e169-73.

SCI, SSCI, AHCI indeksleri dışında dergilerde yayınlanan makaleler

1	"Physarum perfectum (Physaraceae) – a new myxomycete record for the myxobiota of Turkey. In: Denchev, C.M. [ed.]. "New records of fungi, fungus-like organisms, and slime moulds from Europe and Asia: 20-27" Dulger B, Duman S . <i>Mycologia Balcanica</i> . 2010; 7: 117-123.
---	---

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	24-27 May 2012. Strasbourg, France / 11th Congress of the European Academy of Paediatric Dentistry Antibacterial surface properties of various fluoride releasing restorative materials. Sungurtekin E, Ozdemir Ozenen D, Duman S , Acuner C, Sandalli N. 11th Congress of the European Academy of Paediatric Dentistry Abstracts Book, pp: 38, 2012 (Oral Presentation)
2	27-30 September 2009. Ankara, Türkiye / International Symposium on Biotechnology: Developments and Trends, BIOTECH METU. Evaluation of Antibacterial Activity of <i>Verbascum sinuatum</i> . Dulger B, Aki C, Hacıoğlu N, Dulger G, Duman S . International Symposium on Biotechnology: Developments and Trends Abstracts Book, pp:123 (Poster)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	04-07 Ekim 2012. Antalya /19. Türk Pedodonti Derneği Kongresi Fluorid Salınımı Yapan Yeni Bir Restoratif Materyalin Antibakteriyel Yüzeysel Özelliklerinin In-Vitro Değerlendirilmesi. Sungurtekin Ekçi E, Özdemir Özenen D, Duman S , Acuner İ Ç, Sandallı N. (Sözlü Bildiri)
2	21- 25 Haziran 2010. Denizli /20.Ulusal Biyoloji Kongresi Fistulina hepatica (Schaeff.) With. Makrofungusunun Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi. Akata I, Hacıoğlu N, Duman S , Dülger B. 20.Ulusal Biyoloji Kongresi, Bildiri Kitabı, Sayfa: 973 (Poster)
3	21- 25 Haziran 2010. Denizli /20.Ulusal Biyoloji Kongresi Çanakkale (Türkiye) İlinde Bazı Çiçek, Kestane Ve Bahar Ballarının Antimikrobiyal Aktivitesi Üzerine İn-Vitro Araştırmalar. Duman S , Hacıoğlu N, Dülger B. (Poster)
4	7-10 Ekim 2009. Nevşehir / IX. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi Türkiye için Yeni Bir Koprofilöz Fungus Kaydı: Pilobolus crystallinus (Wiggers) Tode. Dulger B, Hacıoğlu N, Köse, Duman S . IX. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi, Bildiri Kitabı, Sayfa: 158. (Poster)

Diğer (Görev Aldığı Projeler/ Sertifikaları/ Ödülleri)

1	Monosit Kemotaktik Protein 1 (MCP1) ve CC Kemokin Reseptör 2 (CCR2) Gen Polimorfizmi ile Over Kanseri Arasındaki İlişki (Etik Kurul Onayı Vardır) Prof. Dr. Serdar Baki ÖZTEZCAN, Doç. Dr. Rukset ATTAR, Msc. Selvi DUMAN , Dr. Pınar CENKSOY, Dr. Noor HUSSAIN
2	DNA Hasarı, DNA Onarımı ve Proteomiks kursu (Teorik ve Uygulamalı), Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü – 21-23 Ekim 2014.
3	Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kursu, Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (YÜDETAM)
4	Anaerobic Microbiology Course, Yeditepe Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü -20.01.2010.